

RESSALVA

Atendendo solicitação do (a) autor (a), o texto completo desta tese será disponibilizado a partir de

06/02/2021



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

FELIPE LUCAS DA SILVA NEVES

**EFEITO DE ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NO RETALHO
POSICIONADO CORONARIAMENTE PARA TRATAMENTO
DE RECESSÕES GENGIVAIS: estudo clínico controlado
randomizado**

2019

FELIPE LUCAS DA SILVA NEVES

**EFEITO DE ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NO RETALHO
POSICIONADO CORONARIAMENTE PARA
TRATAMENTO DE RECESSÕES GENGIVAIS: estudo clínico
controlado randomizado**

Tese apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL.

Área: Periodontia. Linha de pesquisa: Estudos sobre microbiologia, imunologia e terapia em periodontia e implantodontia.

Orientador: Prof. Assoc. Mauro Pedrine Santamaria

São José dos Campos

2019

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2019]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Neves, Felipe Lucas da Silva

Efeito de estimulação elétrica no retalho posicionado coronariamente para tratamento de recessões gengivais: estudo clínico controlado randomizado / Felipe Lucas da Silva Neves. - São José dos Campos : [s.n.], 2019.

91 f. : il.

Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em Biopatologia Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2019.

Orientador: Mauro Pedrine Santamaria.

1. Retração gengival. 2. Cirurgia plástica. 3. Estimulação elétrica. I. Santamaria, Mauro Pedrine, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Assoc. Mauro Pedrine Santamaria (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Assoc. Maria Aparecida Neves Jardim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Sérgio Lúcio de Castro Lopes

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Tit. Márcio Matheus Beloti

Universidade de São Paulo (USP)

Faculdade de Odontologia

Ribeirão Preto

Profa. Dra. Emanuela Prado Ferraz

Universidade de São Paulo (USP)

Faculdade de Odontologia

São Paulo

São José dos Campos, 06 de fevereiro de 2019.

DEDICATÓRIA

A Deus acima de tudo, que nunca me deixou faltar força e coragem para trilhar novos caminhos e enfrentar o desconhecido na busca de uma vida cada vez mais repleta e digna.

Aos meus amados pais, Robson e Lucy, por todas as formas de apoio imprescindíveis para meu desenvolvimento até aqui e por terem sacrificado suas vidas para assegurar que meus irmãos e eu alcançássemos o verdadeiro êxito na vida. Amo vocês incondicionalmente e lhes dedico mais essa conquista.

Aos meus queridos irmãos Gabriel, Vinícius, Victor e Pedro, obrigado pela convivência divertida e pelas lições de vida, porque mesmo ainda tão jovens vocês me ensinam muito. Obrigado irmãos por preencherem minha existência de aventuras e fraternidade. Amo vocês imensamente!

Ao meu orientador, Prof. Mauro Pedrine Santamaria, que figura em minha vida como um dos principais responsáveis pelo meu desenvolvimento não somente acadêmico como também pessoal. Agradeço pela paciência ao orientar e pelos conselhos oportunos que me guiaram de forma sábia e eficaz. Obrigado pela amizade e por inspirar em mim o desejo de aprender cada dia mais.

AGRADECIMENTOS

À UNESP - Univ Estadual Paulista, na pessoa do diretor do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, Prof. Estevão Tomomitsu Kimpara e da vice-diretora Prof^{ra}. Rebeca Di Nicoló.

Ao Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal, na pessoa da coordenadora Profa. Adj. Luciane Dias de Oliveira.

Aos docentes do Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal.

Aos meus grandes amigos dentro dessa emocionante jornada pela pós-graduação: Camila, Naira, Manuela, Nídia, Cássia, Amanda e Laís não tenho palavras para agradecer o apoio e os momentos compartilhados entre nós, que por muitas vezes abrandaram as dificuldades e suavizaram o caminho até aqui, obrigado meus amigos por fazerem parte dessa vitória!

Ao Prof. Dr. Marcio Antônio Mathias e ao Estevão dos Santos Gedraite pela orientação e montagem do equipamento de estimulação elétrica. Sem a assistência deles essa tese não aconteceria.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de doutorado (processo: 2016/07528-9) e o auxílio à pesquisa (processo: 2016/16102-5) que possibilitaram a aquisição dos materiais necessários para a realização deste trabalho.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.
(Madre Teresa de Calcutá)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	12
RESUMO	14
ABSTRACT	15
1 INTRODUÇÃO	16
2 PROPOSIÇÃO	22
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1 População do estudo.....	23
3.1.1 Tamanho da amostra	23
3.1.2 Critérios de inclusão.....	24
3.1.3 Critérios de exclusão	25
3.1.4 Aspectos éticos da pesquisa	25
3.2 Delineamento do estudo	26
3.3 Plano de pesquisa	26
3.3.1 Terapia inicial.....	26
3.3.2 Randomização, ocultamento da alocação e cegamento	27
3.3.3 Tratamento.....	28
3.3.4 Procedimento cirúrgico.....	28
3.3.5 Protocolo de estimulação elétrica	31
3.4 Avaliações clínicas	34
3.5 Medidas estéticas	38
3.5.1 Avaliação RES	39
3.5.2 Avaliação cosmética qualitativa (ACQ).....	40
3.6 Medidas dos parâmetros centrados no paciente	41

SUMÁRIO

3.8 Análise estatística	43
4 RESULTADOS.....	44
4.1 Análise clínica	45
4.1.1 RG	45
4.1.2 PS	46
4.1.3 NICR.....	46
4.1.4 ATQ e ETQ.....	47
4.1.6 RecRed.....	48
4.1.7 Porcentagem de Recobrimento Radicular.....	49
4.1.8 Frequência de Recobrimento Radicular Completo (RRC).....	49
4.2 Desconforto de pós-operatório	51
4.3 Estética	52
4.4 Análise imunológica	54
4.5 Análise de correlação de Pearson	59
4.6 Análise de regressão linear múltipla	61
5 DISCUSSÃO	64
6 CONCLUSÃO	79
REFERÊNCIAS	80
ANEXO.....	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Recessões gengivais afetando diversos dentes	17
Figura 2 – Possíveis resultados estéticos após 6 meses de recobrimento radicular pelo CAF	19
Figura 3 – Sequência cirúrgica	31
Figura 4 – O produtor de sinal elétrico e aparelho	33
Figura 5 – Esquema representativo do método de estimulação	33
Figura 6 – Aplicação do estímulo elétrico durante o pós-operatório imediato	34
Figura 7 – Simulação da distribuição da corrente elétrica através dos tecidos moles periodontais	34
Figura 8 – Monitoramento da corrente elétrica e visualização da onda senoidal com os parâmetros adequados, através do osciloscópio Keysight EDUX1002G	35
Figura 9 – Stent individualizado e representação esquemática de algumas das medidas que foram realizadas	38

Figura 10 – Escala VAS para análise estética e desconforto pós-operatório.....	42
Figura 11 – Diagrama de fluxo do estudo	45
Figura 12 – Casos ilustrativos de cada grupo no pré-operatório e 180 dias após os procedimentos.....	54
Figura 13 – Variação na concentração das citocinas em função do tempo para ambos os grupos (n=50; CAF n=25; CAF+E n=25)	59
Figura 14 – Correlações lineares entre os parâmetros clínicos e mediadores inflamatórios para o grupo teste (CAF+E n=25).	61
Figura 15 – Correlações lineares entre os parâmetros clínicos e mediadores inflamatórios para o grupo controle (CAF+E n=25).	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes incluídos na pesquisa (n=60).....	46
Tabela 2 - Parâmetros clínicos no baseline (BL), 3 meses e 6 meses (n=60).....	49
Tabela 3 - Mudanças nos parâmetros clínicos após 6 meses (n=60)	51
Tabela 4 - Mudanças nos parâmetros clínicos após 6 meses de recessões maiores que 3mm (n=38)	51
Tabela 5 - Desconforto no pós-operatório de 7 dias (n=60)	52
Tabela 6 - Valores de média e desvio-padrão para a avaliação estética (n=60)	53
Tabela 7 - Concentração (pg/ml) de citocinas e fatores de crescimentos coletados do fluido crevicular (n=50; CAF n=25; CAF+E n=25)	56
Tabela 8 - Concentração (pg/ml) de MMPs e TIMPs coletados do fluido crevicular (n=50; CAF n=25; CAF+E n=25).....	58
Tabela 9 - Regressão Linear Múltipla utilizando as concentrações de marcadores inflamatórios (pg/ml) aos 7 dias pós-operatório como variáveis independentes para RecRed, Porcentagem de recobrimento, Dor e RES (n=50; CAF n=25; CAF+E n=25)	63

Tabela 10 - Regressão Linear Múltipla utilizando as concentrações de TIMPs e MMPs (pg/ml) aos 7 dias pósoperatório como variáveis independentes para RecRed, Porcentagem de recobrimento, Dor e RES (n=50; CAF n=25; CAF+E n=25) 64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Altura da crista óssea
ACQ	Avaliação cosmética qualitativa
ALMG	Alinhamento da junção mucogengival
AP	Altura da papila
ATQ	Altura de tecido queratinizado
CAF	Coronally advanced flap
CEJ	Junção cimento-esmalte
CG	Cor do tecido gengival
CMG	Contorno da margem gengival
E	Eletroestimulação
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
ETQ	Espessura de tecido queratinizado
FCG	Fluido crevicular gengival
FGF- β	Fator de crescimento fibroblástico beta
HD	Hipersensibilidade dentinária
IL-1 β	Interleucina 1-beta
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IP	Índice de placa
KHz	Kilohertz
LRG	Largura da recessão gengival
MCP-1 α	Proteína quimiotática para monócitos 1-alfa
MG	Margem gengival
μ A	Microampére

mA	Miliampére
mV	Milivolts
MIP-1 α	Proteína inflamatória de macrófagos 1-alfa
MMP	Metaloproteinase da matriz
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
PMPOI	Posição da margem gengival no pós-operatório imediato
pten	Fosfatase e homólogo da tensina
OS	Profundidade de sondagem
RES	Root scale coverage
RG	Recessão gengival
RRC	Recobrimento radicular completo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIMP	Inibidor tecidual de metaloproteinase
TNF- α	Fator de necrose tecidual alfa
TTG	Textura do tecido gengival
VAS	Visual analog scale
VEGF	Fator de crescimento endotélio-vascular

Neves FLS. Efeito de estimulação elétrica no retalho posicionado coronariamente para tratamento de recessões gengivais: estudo clínico controlado randomizado [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2019.

RESUMO

A recessão gengival é um problema muito comum na clínica odontológica, podendo afetar até 100% da população. Mesmo as melhores técnicas cirúrgicas para recobrimento radicular apresentam certa variação em seus resultados, e muitas estratégias são usadas para acelerar o processo de cicatrização. Uma delas é a aplicação de uma estimulação elétrica local para ativar o reparo tecidual. O objetivo deste estudo foi avaliar clinicamente e através da quantificação de diversos biomarcadores, os resultados de 6 meses do retalho posicionado coronalmente (CAF), associado ou não a um protocolo de eletroestimulação (E) para o tratamento de recessões gengivais. Para isso, 60 pacientes portadores de recessões gengivais unitárias Classe I e II de Miller, foram divididos em 2 grupos: CAF+E (n=30): retalho avançado coronalmente seguido de estimulação elétrica e grupo CAF (n=30): retalho avançado coronalmente e estimulação SHAM. Os resultados clínicos e centrados no paciente foram avaliados no baseline e 6 meses após os procedimentos. O fluido crevicular dos sítios tratados foi analisado para citocinas, colagenases e seus inibidores. Aos seis meses, ambos os grupos obtiveram porcentagem significativa de recobrimento e redução da recessão, sendo de $79,4 \pm 27,2\%$ para o CAF e $85,9 \pm 17,4\%$ para o CAF+E ($p=0,6$). O recobrimento radicular completo foi obtido em 53% e 56% dos defeitos tratados com CAF e CAF+E, respectivamente ($p=0,9$). Aos 7 dias, pacientes do grupo CAF+E relataram menor desconforto pós-operatório ($p=0,04$). A expressão de IL-1 β , IL-6, TNF- α e VEGF foi reduzida significativamente no grupo CAF+E aos 7 e 14 dias ($p<0,05$), já a concentração das MMPs e TIMPs não mostrou diferença entre os grupos em nenhum dos períodos avaliados. A estimulação elétrica não apresentou benefícios adicionais quando associada ao CAF em termos de recobrimento radicular para o tratamento de recessões gengivais. Entretanto, o protocolo de eletroterapia utilizado promoveu menor desconforto pós-operatório e modulação favorável dos marcadores inflamatórios durante a primeira semana de reparo.

Palavras-chave: Retração gengival. Cirurgia plástica. Estimulação elétrica.

Neves FLS. *Electrical stimulation effect on coronally advanced flap for the treatment of gingival recession: randomized controlled clinical trial. [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2019.*

ABSTRACT

Gingival recession is a very common problem in dentistry and can affect up to 100% of the population. Even the best surgical techniques for root coverage have some variation in their results, and many strategies are used to accelerate the healing process. The objective of this study was to evaluate clinically and through the quantification of several biomarkers, the 6-month results of the coronally advanced flap (CAF), associated or not to an electrostimulation protocol (E) for the treatment of gingival recessions. For this, 40 patients with Miller Class I and II gingival recessions were divided into 2 groups: CAF+E (n=20): advanced flap coronally followed by electrical stimulation and CAF group (n=20): advanced flap coronally and SHAM stimulation. Clinical and patient-centered outcomes were assessed at baseline and 6 months post-procedure. The crevicular fluid of the treated sites was analyzed for cytokines, collagenases and their inhibitors. At six months, both groups had a significant percentage of root coverage and recession reduction, being $79.4 \pm 27.2\%$ for CAF and $85.9 \pm 17.4\%$ for CAF+E ($p=0.6$). Complete root coverage was obtained in 53% and 56% of the defects treated with CAF and CAF+E, respectively ($p=0.9$). At 7 days, patients in the CAF+E group reported less postoperative discomfort ($p=0.04$). The expression of IL-1 β , IL-6, TNF- α and VEGF was significantly reduced in the CAF+E group at 7 and 14 days ($p<0.05$), whereas the concentration of MMPs and TIMPs showed no difference between groups in any of the evaluated periods. Electrical stimulation did not present additional benefits when associated with CAF in terms of root coverage for the treatment of gingival recessions. However, the electrotherapy protocol used promoted less postoperative discomfort and favorable modulation of inflammatory markers during the first week of healing.

Keywords: Gingival recession. Plastic surgery. Electrical stimulation.

1 INTRODUÇÃO

Recessão gengival é definida como o posicionamento apical da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte, o que resulta na exposição radicular. Alguns estudos têm indicado que a escovação traumática e inflamação causada pelo biofilme são os principais fatores etiológicos para esta condição (Serino et al., 1994; Løe et al., 1992). A presença de recessão gengival pode trazer muitos efeitos negativos, como a hipersensibilidade dentinária, as queixas estéticas e predisposição para a cárie radicular e lesões cervicais não cariosas (Figura 1) (Goldstein et al., 2002; Toffenetti et al., 1998).

Figura 1 - Recessões gengivais afetando diversos dentes



Fonte: Elaborado pelo autor.

Como resultado dos problemas clínicos causados pela presença da recessão gengival, mais de 750 estudos clínicos na literatura utilizaram várias técnicas para elucidar melhores opções de tratamento. Os resultados de revisões sistemáticas confirmam que o retalho posicionado coronariamente (CAF) sozinho ou combinado com biomateriais (proteínas derivadas da matriz do esmalte) e enxerto de tecido conjuntivo são as técnicas mais previsíveis para o recobrimento radicular em casos de defeitos gengivais do tipo recessão (Buti et al., 2013; Cairo et al., 2014; Sanz et al., 2014; Tonetti et al., 2014; Chambrone, Tatakis, 2015).

No entanto, mesmo as técnicas mais previsíveis demonstram alguma variabilidade nos resultados entre os estudos, com médias que variam entre 60% e 96% de recobrimento radicular. Esta variabilidade nos resultados é comum, mesmo em ensaios que apresentam rigorosos critérios de inclusão e exclusão para padronizar os defeitos de recessão, perfis dos participantes e cirurgiões altamente experientes a fim de eliminar a possível influência de outros fatores que não o efeito das terapias testadas. Adicionalmente a esta variabilidade em relação ao recobrimento radicular, podem ocorrer problemas estéticos, e alguns casos podem apresentar resultados estéticos indesejáveis (Figura. 2).

Figura 2 – Possíveis resultados estéticos após 6 meses de recobrimento radicular pelo CAF



Legenda: A figura superior esquerda e inferior esquerda mostram os elementos 13 e 14 apresentando retração gengival que foram tratadas com o CAF. A imagem superior direita mostra o resultado final de 6 meses após a cirurgia do elemento 13, apresentando ótimos resultados estéticos e de cobertura de raiz. A figura inferior direita mostra o elemento 14 após 6 meses de recobrimento pelo CAF, o resultado estético final é pobre, com presença de tecido cicatricial e o recobrimento parcial da raiz. Fonte: Elaborado pelo autor.

Essas variantes em termos de porcentagem de recobrimento radicular e os resultados estéticos podem ser explicados por diversos fatores: 1) diferentes níveis de treinamento dos operadores; 2) fatores anatômicos locais das recessões (tais como a altura e largura da papila, bem como espessura do tecido); e 3) diferenças no processo de cicatrização da ferida de cada paciente (Cortellini et

al., 2012; Santamaria et al., 2010; Vignoletti et al., 2015). Apenas o grau de experiência do operador pode ser abordado, restando assim os outros dois fatores que podem influenciar os resultados dos procedimentos de cirurgia periodontal. Portanto, a compreensão do processo de cicatrização de feridas que ocorre após uma cirurgia plástica periodontal pode ser crucial para o desenvolvimento de novas estratégias, bem como dispositivos que aceleram a cicatrização de feridas, o que pode melhorar os resultados de procedimentos para o recobrimento radicular e permitir resultados mais previsíveis.

Muitas estratégias têm sido utilizadas numa tentativa de acelerar e melhorar a reparação de feridas cirúrgicas, uma delas é a aplicação de um estímulo elétrico para ativar o reparo tecidual (Olyae-Manesh et al., 2006). O corpo humano possui um sistema bioelétrico endógeno possibilitado pela carga assimétrica de íons presentes nos tecidos. A interação e movimentação de diferentes cargas nos tecidos favorecem a geração de potenciais elétricos. Com o advento de uma injúria tecidual, o potencial elétrico transepitelial sofre uma alteração local. A perda de integridade tecidual resulta, fisiologicamente, em um pequeno circuito elétrico de 10 a 60 mV, composto de cargas elétricas provindas principalmente dos íons como Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} e Cl^{-} . A partir desse momento, o centro da ferida passa a exercer o papel de polo positivo (anodo), e o polo negativo (cátodo) passa a se localizar nas margens dos tecidos lesados. Essa disposição atrai células e fatores de crescimento em direção à área lesada, atribuindo um direcionamento à reparação tecidual. Tal fluxo direcional de partículas carregadas eletricamente é chamado de “corrente da injúria”, podendo ser medida a um raio de 2-3 mm do local lesado (Hunckler, de Mel, 2017). Acredita-se que a aplicação de campos elétricos semelhantes àqueles gerados naturalmente intensifica o processo de cicatrização, propiciando benefícios para a recuperação da forma e função tecidual. O aumento da migração celular ao local injuriado relaciona-se à ativação de vias de sinalizações intracelular

assimétricas, principalmente relacionadas às moléculas fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e pten (Fosfatase e Homólogo da Tensina). O aumento de receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), integrinas e receptores de fator de crescimento endotélio-vascular (VEGFRs) são coadjuvantes no fluxo reparador direcionado à ferida (Zhao et al., 2010). Isto proporciona uma vantagem única para aplicação do estímulo elétrico como uma modalidade terapêutica, uma vez que a condução direcional da resposta de reparação é mantida enquanto o estímulo está presente, ao contrário da aplicação tópica de fatores de crescimento ou outros compostos de estimulação, que normalmente tem dificuldade de manter gradientes estáveis para sustentar respostas direcionais migratórias ou proliferativas. É importante notar que a sinalização elétrica parece ser um mecanismo de sinalização predominante para orientar a migração celular epitelial na cicatrização de feridas (Zhao et al., 2010).

Outro mecanismo pelo qual a estimulação elétrica induz remodelação do tecido é através da regulação dos fatores de crescimento. Um estudo revelou que a microcorrente foi efetiva em promover o fechamento de incisões em derme, associado a um alto nível de VEGF liberado nos primeiros 7 dias de reparo (Asadi et al., 2011). Portanto, a estimulação elétrica pode acelerar a remodelação do tecido através do aumento da produção de VEGF. No entanto, ainda não está claro como a estimulação elétrica afeta o tecido gengival inflamado. Em outro estudo, Tomofuji et al. (2013) avaliaram os efeitos da estimulação elétrica na remodelação do tecido gengival em um modelo de ratos com periodontite. Eles utilizaram 28 ratos machos, que foram divididos em quatro grupos. O grupo controle não recebeu qualquer tratamento por 6 semanas. Nos demais grupos, a periodontite foi induzida por ligadura durante 4 semanas. Após 4 semanas, os ratos com periodontite receberam estimulação elétrica diária de 0, 50, ou 100 μ A durante 2 semanas. O grupo com periodontite estimulado com 0 μ A mostrou uma maior densidade de leucócitos

polimorfonucleares e uma menor densidade de colágeno no tecido gengival em comparação com o grupo de controle ($p < 0,05$). Os dois grupos restantes tratados com 50 ou 100 μA de estimulação elétrica exibiram uma densidade menor de leucócitos polimorfonucleares ($p < 0,05$) e uma maior densidade de colágeno do que o grupo estimulado com 0 μA ($p < 0,05$). Eles também mostraram menor expressão de genes para metaloproteinases (MMPs) e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) que o grupo tratado com 0 μA de estimulação elétrica ($p < 0,05$). Os autores concluíram que a estimulação elétrica pode oferecer uma nova abordagem para promover a remodelação do tecido gengival em lesões periodontais.

Em uma recente revisão sistemática que investigou o efeito da estimulação elétrica na cura das úlceras dérmicas em relação ao tratamento habitual e/ou estimulação sham, os autores incluíram 21 RTCs. Após a realização de uma meta-análise, os autores concluíram que a estimulação elétrica parece aumentar a taxa de cicatrização da úlcera e podem ser superiores ao tratamento padrão (Barnes et al., 2014). Entretanto, apesar destes efeitos benéficos bem reconhecidos da estimulação elétrica em relação à cura de feridas em pele e no periodonto de ratos, com o melhor de nosso conhecimento, não há nenhum estudo clínico randomizado na literatura que avalia os seus efeitos no periodonto de humanos ou associados a procedimentos de cirurgia plástica periodontal bem como para o recobrimento radicular.

4 CONCLUSÃO

Dentro dos limites do presente estudo, pode-se concluir que o protocolo de estimulação elétrica utilizado não promoveu maior recobrimento radicular quando associado ao CAF para o tratamento de recessões gengivais Classe I e II de Miller. Entretanto, a aplicação da corrente elétrica de baixa intensidade resultou em um menor desconforto pós-operatório e na modulação favorável das citocinas inflamatórias durante o reparo tecidual, sendo que mais estudos clínicos são necessários para determinar os benefícios exatos da estimulação elétrica após procedimentos de cirurgia periodontal.

REFERÊNCIAS*

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975 Dec;25(4):229-35.

Asadi MR, Torkaman G, Hedayati M. Effect of sensory and motor electrical stimulation in vascular endothelial growth factor expression of muscle and skin in full-thickness wound. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(3):195-201.

Balakatounis KC, Angoules AG. Low-intensity electrical stimulation in wound healing: review of the efficacy of externally applied currents resembling the current of injury. *Eplasty*. 2008 May 16;8:e28.

Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009; 153:347-358.

Barnes R, Shahin Y, Gohil R, Chetter I. Electrical stimulation vs. standard care for chronic ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Invest*. 2014 Apr;44(4):429-40. doi: 10.1111/eci.12244.

Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc Res*. 2008; 87(2):262-71.

Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994 Feb;15(2):74-80.

Bellayr IH, Mu X, Li Y. Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. *Future Med Chem*. 2009 Sep;1(6):1095-111. doi: 10.4155/fmc.09.83.

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997 Jul;112(1):235-43.

*Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [atualizado 04 nov 2015; acesso em 25 jan 2016]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Borba GC, Hochman B, Liebano RE, Enokihara MM, Ferreira LM. Does preoperative electrical stimulation of the skin alter the healing process? *J Surg Res.* 2011 Apr;166(2):324-9. doi: 10.1016/j.jss.2009.08.018.

Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2 Suppl):S460-75.

Bourbouli D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol.* 2010 Jun;20(3):161-8. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002.

Bowsher D. Modulation of nociceptive input. Pain: management and control in physiotherapy. Londres: Heinemann Medical Books; 2003.

Buti J, Baccini M, Nieri M, La Marca M, Pini-Prato, GP. Bayesian network meta-analysis of root coverage procedures: ranking efficacy and identification of best treatment. *J Clin Periodontol.* 2013;40:372-86. doi: 10.1111/jcpe.12028.

Cairo F, Nieri M, Pagliaro U. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2014 Apr;41(15):44-62. doi: 10.1111/jcpe.12182.

Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8):136-62.

Cairo F, Rotundo R, Miller PD, Pini Prato GP. Root coverage esthetic score: a system to evaluate the esthetic outcome of the treatment of gingival recession through evaluation of clinical cases. *J Periodontol.* 2009 Dec;80(4):705-10. doi: 10.1902/jop.2009.080565.

Cattermole AE, Wade AB. A comparison of the scalloped and linear incisions as used in the reverse bevel technique. *J Clin Periodontol.* 1978 Feb;5(1):41-9.

Chambrone L, Faggion CM Jr, Pannuti CM, Chambrone LA. Evidence-based periodontal plastic surgery: an assessment of quality of systematic reviews in the treatment of recession-type defects. *J Clin Periodontol.* 2010 Dec;37(12):1110-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01634.x.

- Chambrone L, Tatakis DN. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP regeneration workshop. *J Periodontol*. 2015 Feb;86(2 Suppl):S8-51. doi: 10.1902/jop.2015.130674.
- Christian LM, Graham JE, Padgett DA, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress and wound healing. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):337-46.
- Cortellini P, Pini Prato G. Coronally advanced flap and combination therapy for root coverage. Clinical strategies based on scientific evidence and clinical experience. *Periodontol 2000*. 2012 Jun;59(1):158-84. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00434.x.
- Cortellini P, Tonetti M, Baldi C, Francetti L, Rasperini G, Rotundo R, et al. Does placement of a connective tissue graft improve the outcomes of coronally advanced flap for coverage of single gingival recessions in upper anterior teeth? A multi-centre, randomized, double-blind, clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009 Jan;36(1):68-79.
- Cramp AF, Gilsenan C, Lowe AS, Walsh DM. The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Clin Physiol*. 2000 Mar;20(2):150-7.
- Curtis JW, McLain JB, Hutchinson RA. The incidence and severity of complications and pain following periodontal surgery. *J Periodontol*. 1985 Oct;56(10):597-601.
- de Domenico G. Pain relief with interferential therapy. *Aust J Physiother*. 1982; 28:14-8.
- de Queiroz Côrtes A, Sallum AW, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum EA. A two-year prospective study of coronally positioned flap with or without acellular dermal matrix graft. *J Clin Periodontol*. 2006 Sep;33(9):683-9.
- de Sanctis M, Zucchelli G. Coronally advanced flap: a modified surgical approach for isolated recession type defects: three-year results. *J Clin Periodontol*. 2007 Mar;34:262-8.
- Emecen-Huja P, Eubank TD, Shapiro V, Yildiz V, Tatakis DN, Leblebicioglu B. Peri-implant versus periodontal wound healing. *J Clin Periodontol*. 2013 Aug;40(8):816-24. doi: 10.1111/jcpe.12127.

Ennis WJ, Lee C, Plummer M, Meneses P. Current status of the use of modalities in wound care: electrical stimulation and ultrasound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan;127 Suppl 1:93S-102S. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f8e2fd.

Fones AC. *Mouth hygiene.* 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1934.

Ferroni P, Roselli M, Guadagni F, Martini F, Mariotti S, Marchitelli E, Cipriani C. Biological effects of a software-controlled voltage pulse generator (PhyBack PBK-2C) on the release of vascular endothelial growth factor (VEGF). *In Vivo.* 2005 Nov-Dec;19(6):949-58.

Fernandes-Dias SB, de Marco AC, Santamaria M Jr, Kerbauy WD, Jardini MA, Santamaria MP. Connective tissue graft associated or not with low laser therapy to treat gingival recession: randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2015 Jan;42(1):54-61. doi: 10.1111/jcpe.12328.

Gapski R, Hasturk H, Van Dyke TE, Oringer RJ, Wang S, Braun TM, et al. Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: results of a multi-centre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009 Feb;36(2):149-56. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01351.x.

Goldman R, Rosen M, Brewley B, Golden M. Electrotherapy promotes healing and microcirculation of infrapopliteal ischemic wounds: a prospective pilot study. *Adv Skin Wound Care.* 2004 Jul-Aug;17(6):284-94.

Goldstein M, Nasatzky E, Goultshin J, Boyan BD, Schwartz Z. Coverage of previously carious roots is as predictable a procedure as coverage of intact roots. *J Periodontol.* 2002 Dec;73:1419-26.

Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003 Mar;74(3):391-401.

Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010 Mar;89(3):219-29. doi: 10.1177/0022034509359125.

Hashimoto H. Effect of micro-pulsed electricity on experimental tooth movement. *Nihon Kyosei Shika Gakkai Zasshi.* 1990 Aug;49(4):352-61.

Houghton PE, Campbell KE, Fraser CH, Harris C, Keast DH, Potter PJ, et al. Electrical stimulation therapy increases rate of healing of pressure ulcers in community-dwelling people with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 May;91(5):669-78. doi: 10.1016/j.apmr.2009.12.026.

Hunckler J, de Mel A. A current affair: electrotherapy in wound healing. *J Multidiscip Healthc*. 2017 Apr 20;10:179-194. doi: 10.2147/JMDH.S127207.

Iglesias-Bartolome R, Uchiyama A, Molinolo AA, Abusleme L, Brooks SR, Callejas-Valera JL, et al. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Sci Transl Med*. 2018 Jul 25;10(451). pii: eaap8798. doi:10.1126/scitranslmed.aap8798.

Jepsen K, Jepsen S, Zucchelli G, Stefanini M, Sanctis M, Baldini N, et al. Treatment of gingival recession defects with a coronally advanced flap and a xenogeneic collagen matrix: a multicenter randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2013 Jan;40(1):82-9. doi: 10.1111/jcpe.12019.

Kawasaki L, Mushahwar VK, Ho C, Dukelow SP, Chan LL, Chan KM. The mechanisms and evidence of efficacy of electrical stimulation for healing of pressure ulcer: a systematic review. *Wound Repair Regen*. 2014 Mar-Apr;22(2):161-73. doi: 10.1111/wrr.12134.

Kahn J. Principles and practice of electrotherapy. New York: Churchill Livingstone; 2004.

Kaynak D, Meffert R, Günhan M, Günhan O. A histopathologic investigation on the effects of electrical stimulation on periodontal tissue regeneration in experimental bony defects in dogs. *J Periodontol*. 2005 Dec;76(12):2194-204.

Kerner S, Sarfati A, Katsahian S, Jaumet V, Micheau C, Mora F, et al. Qualitative cosmetic evaluation after root-coverage procedures. *J Periodontol*. 2009 Jan;80:41-7. doi: 10.1902/jop.2009.080413.

Kim JH, Choi H, Suh MJ, Shin JH, Hwang MH, Lee HM. Effect of biphasic electrical current stimulation on IL-1 β -stimulated annulus fibrosus cells using in vitro microcurrent generating chamber system. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Oct 15;38(22):E1368-76. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a211e3.

Kinane DF, Podmore M, Murray MC, Hodge PJ, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol 2000*. 2001;26:54-91. Review. Erratum in: *Periodontol 2000*. 2003;31:181.

Kuru L, Yilmaz S, Kuru B, Köse KN, Noyan U. Expression of growth factors in the gingival crevice fluid of patients with phenytoin-induced gingival enlargement. *Arch Oral Biol.* 2004 Nov;49(11):945-50.

Lee HG, Eun HC. Differences between fibroblasts cultured from oral mucosa and normal skin: implication to wound healing. *J Dermatol Sci.* 1999 Nov;21(3):176-82.

Lindhe J, Thorkild K, Lang N. *Tratado de periodontia clínica e implantodologia oral.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

Löe H, Anerud A, Boysen H. The natural history of periodontal disease in man: prevalence, severity, extent of gingival recession. *J Periodontol.* 1992 Jun;63(6):489-95.

Martínez-Rodríguez A, Bello O, Fraiz M, Martínez-Bustelo S. The effect of alternating and biphasic currents on humans' wound healing: a literature review. *Int J Dermatol.* 2013 Sep;52(9):1053-62. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05836.x.

Mercola JM, Kirsch DL. The basis for microcurrent electrical therapy in conventional medical practice. *J Adv Med.* 1995; 8(2):107-20.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. Consort 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ.* 2010 Mar;23:c869. doi: 10.1136/bmj.c869.

Moreira ARO, Santamaria MP, Silvério KG, Casati MZ, Nociti Junior FH, Sculean A, et al. Coronally advanced flap with or without porcine collagen matrix for root coverage: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2016 Dec;20(9):2539-49. doi: 10.1007/s00784-016-1757-8.

Ojingwa JC, Isseroff RR. Electrical stimulation of wound healing. *J Invest Dermatol.* 2003 Jul;121(1):1-12.

Oliveira DWD, Marques DP, Aguiar-Cantuária IC, Flecha OD, Gonçalves PF. Effect of surgical defect coverage on cervical dentin hypersensitivity and quality of life. *J Periodontol.* 2013 Jun;84:768-75.

Olyae-Manesh A, Flemming K, Cullum NA, Ravaghi H. Electromagnetic therapy for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr;19(2):CD002930.

Ozcelik O, Cenk Haytac M, Kunin A, Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol*. 2008 Mar;35(3):250-4. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01194.x.

Ozturan S, Durukan SA, Ozcelik O, Seydaoglu G, Haytac MC. Coronally advanced flap adjunct with low intensity laser therapy: a randomized controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol*. 2011 Nov;38(11):1055-62. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01774.x.

Petković AB, Matić SM, Stamatović NV, Vojvodić DV, Todorović TM, Lazić ZR, et al. Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May;39(5):478-85. doi: 10.1016/j.ijom.2010.01.014.

Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA, Arya J, Harken AH. Cytokines for surgeons. *Am J Surg*. 2002 Mar;183(3):268-73.

Rocuzzo M, Bunino M, Needleman I, Sanz M. Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2002;29(Suppl 3):178-94.

Rocha Dos Santos M, Sangiorgio JPM, Neves FLDS, França-Grohmann IL, Nociti FH Jr, Silverio Ruiz KG, et al. Xenogenous Collagen Matrix and/or Enamel Matrix Derivative for Treatment of Localized Gingival Recessions: A Randomized Clinical Trial. Part II: Patient-Reported Outcomes. *J Periodontol*. 2017 Dec;88(12):1319-28. doi: 10.1902/jop.2017.170127.

Sangiorgio JPM, Neves FLDS, Rocha Dos Santos M, França-Grohmann IL, Casarin RCV, Casati MZ, et al. Xenogenous Collagen Matrix and/or Enamel Matrix Derivative for Treatment of Localized Gingival Recessions: A Randomized Clinical Trial. Part I: Clinical Outcomes. *J Periodontol*. 2017 Dec;88(12):1309-18. doi: 10.1902/jop.2017.170126.

Santamaria MP, Ambrosano GM, Casati MZ, Nociti FH, Sallum AW, Sallum EA. The influence of local anatomy on the outcome of treatment of gingival recession associated with non-carious cervical lesions. *J Periodontol*. 2010 Jul;81(7):1027-34. doi: 10.1902/jop.2010.090366.

Sanz M, Simion M, Working Group 3 of European Workshop on Periodontology. Surgical techniques on periodontal plastic surgery and soft tissue regeneration: consensus report of Group 3 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2014 Apr;41(Suppl15):592-7. doi: 10.1111/jcpe.12215.

Sanz-Moliner JD, Nart J, Cohen RE, Ciancio SG. The effect of an 810-nm diode laser on postoperative pain and tissue response after modified Widman flap surgery: a pilot study in humans. *J Periodontol*. 2013 Feb;84(2):152-8. doi: 10.1902/jop.2012.110660.

Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol*. 2014 Apr;41 Suppl 15:S6-22. doi: 10.1111/jcpe.12206.

Serino G, Wennstrom JL, Lindhe J, Enertoh L. The prevalence and distribution of gingival recession in subjects with high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol*. 1994 Jan;21:57-63.

Shavit Y, Fridel K, Beilin B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006 Dec;1(4):443-51.

Spadari GS, Zaniboni E, Vedovello SA, Santamaria MP, do Amaral ME, Dos Santos GM, et al. Electrical stimulation enhances tissue reorganization during orthodontic tooth movement in rats. *Clin Oral Investig*. 2017 Jan;21(1):111-20. doi: 10.1007/s00784-016-1759-6.

Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol*. 1993 May;64(5 Suppl):416-31.

te Velde AA, Huijbens RJ, Heije K, de Vries JE, Figdor CG. Interleukin-4 (IL-4) inhibits secretion of IL-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and IL-6 by human monocytes. *Blood*. 1990 Oct 1;76(7):1392-7.

Toffenetti F, Vanini L, Tammaro S. Gingival recessions and noncarious cervical lesions: a soft and hard tissue challenge. *J Esthet Dent*. 1998;10(4):208-20.

Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Endo Y, Kasuyama K, Nagayama M, Morita M. Effects of electrical stimulation on periodontal tissue remodeling in rats. *J Periodont Res*. 2013;48:177-83. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01518.x.

- Tonetti MS, Jepsen S. Clinical efficacy of periodontal plastic surgery procedures: consensus report of group 2 of the 10th european workshop on periodontology. *J Clin Periodontol*. 2014 Apr;41 Suppl 15:S36-43. doi: 10.1111/jcpe.12219.
- Ud-Din S, Perry D, Giddings P, Colthurst J, Zaman K, Cotton S, et al. Electrical stimulation increases blood flow and haemoglobin levels in acute cutaneous wounds without affecting wound closure time: evidenced by non-invasive assessment of temporal biopsy wounds in human volunteers. *Exp Dermatol*. 2012 Oct;21(10):758-64. doi: 10.1111/exd.12005.
- Vignoletti F, Nuñez J, de Sanctis F, Lopez M, Caffesse R, Sanz M. Healing of a xenogeneic collagen matrix for keratinized tissue augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 2015 May;26(5):545-52. doi: 10.1111/clr.12441.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827-39.
- Wolf G, Livshits D, Beilin B, Yirmiya R, Shavit Y. Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice. *Brain Behav Immun*. 2008 Oct;22(7):1072-7. doi: 10.1016/j.bbi.2008.03.005.
- Yu C, Hu ZQ, Peng RY. Effects and mechanisms of a microcurrent dressing on skin wound healing: a review. *Mil Med Res*. 2014 Nov 24;1:24. doi: 10.1186/2054-9369-1-24.
- Zaher CA, Hachem J, Puhan MA, Mombelli A. Interest in periodontology and preferences for treatment of localized gingival recessions. *J Clin Periodontol*. 2005 Apr;32(4):375-82.
- Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007 Spring;45(2):27-37.
- Zhao M1, Penninger J, Isseroff RR. Electrical activation of wound-healing pathways. *Adv Skin Wound Care*. 2010 Jan;1(1):567-73.
- Zucchelli G, Clauser C, De Sanctis M, Calandriello M. Mucogingival versus guided tissue regeneration procedures in the treatment of deep recession type defects. *J Periodontol*. 1998 Feb;69(2):138-45.