



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

AMANDA ROSSATO

**BIOFUNCIONALIZAÇÃO DE MATRIZ COLÁGENA
ESTÁVEL EM VOLUME UTILIZANDO FIBRINA RICA EM
PLAQUETAS INJETÁVEL (I-PRF) PARA O TRATAMENTO
DE RECESSÃO GENGIVAL UNITÁRIA: estudo clínico
randomizado**

2023

AMANDA ROSSATO

**BIOFUNCIONALIZAÇÃO DE MATRIZ COLÁGENA ESTÁVEL EM
VOLUME UTILIZANDO FIBRINA RICA EM PLAQUETAS
INJETÁVEL (I-PRF) PARA O TRATAMENTO DE RECESSÃO
GENGIVAL UNITÁRIA: estudo clínico 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, patogênese e terapia em Periodontia e Implantodontia.

Orientador: Prof. Assoc. Mauro Pedrine Santamaria

São José dos Campos

2023

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2024]. 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).

Rossato , Amanda

Funcionalização de matriz colágena estável em volume utilizando Fibrina Rica em Plaquetas injetável (i-PRF) para o tratamento de Recessão Gengival unitária / Amanda Rossato . - São José dos Campos : [s.n.], 2023.
98 f. : il.

Tese (Doutorado) - - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2023.
Orientador: Mauro Pedine Santamaria.

1. Recessão gengival. 2. Fibrina Rica em Plaquetas. 3. Biomateriais. 4. Xenoenxertos. 5. Autoenxertos. I. Santamaria, Mauro Pedine, 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
Instituto de Ciência e Tecnologia
Campus São José dos Campos

Profa. Assoc. Andrea Carvalho de Marco

Universidade Estadual Paulista
Instituto de Ciência e Tecnologia
Campus São José dos Campos

Profa. Dra. Maristela Lobo Maia

Pós-graduação Centro Universitário
SENAC São Paulo
Unidade São Paulo

Prof. Dr. Thiago Marchi Martins

Universidade Federal de Pelotas
UFPEL
Campus Pelotas – RS

Prof. Dr. Lucas Araújo Queiroz

Prática Privada
Instituto Queiroz Odontologia
Unidade Teresina – PI

São José dos Campos, 18 de dezembro de 2023.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, *Carlos Alberto Rossato* e *Solange Oliveira Rossato*, com amor e profunda gratidão. Este título também lhes pertence. Se cheguei até aqui, foi graças ao esforço e amor incondicional que sempre me proporcionaram. Vocês são o meu maior exemplo e orgulho.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por ter me permitido chegar até aqui e por me abençoar muito mais do que eu mereço, e à **Nossa Senhora Aparecida**, por sempre interceder por mim e pela minha família.

Aos meus pais, **Carlos Alberto Rossato** e **Solange Oliveira Rossato**, e avós, **Dorival Antônio Rossato** (*in memorian*), **Tereza Sversutti Rossato** e **Francisco Santana Oliveira**, pois tive a oportunidade de chegar até aqui graças a uma vida de muita luta e esforço de vocês.

Ao meu namorado, **Giovanni Abeni dos Santos**, pelo apoio incondicional, paciência e amor. Obrigada por ser o meu ponto de paz.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria**, por ter despertado meu interesse pela investigação científica ainda durante minha graduação, além de todo apoio e paciência. Obrigada por todo conhecimento compartilhado conosco durante a nossa formação como docentes, clínicos e pesquisadores.

Às amigas que a pós-graduação me deu - **Laís Ferraz**, **Manuela Miguel**, **Ana Bonafé**, **Cássia Araújo** e **Victória Lima** - e à minha co-orientada de iniciação científica (agora, colega de profissão) **Camila Bonjorni**, agradeço por "carregarem o piano" comigo com muita lealdade e paciência. Sem vocês, esse trabalho não seria possível.

Às técnicas **Jacqueline Bueno**, **Marcia Garcia** e **Valéria Santos da Silva** por toda prestatividade e amizade. Vocês tornaram mais leve a rotina exaustiva da pesquisa clínica.

Aos meus **pacientes do ICT Unesp**. Obrigada por acreditarem no meu trabalho.

Ao **Prof. Marcelo Pereira Nunes** pelas contribuições fundamentais durante a idealização deste trabalho e pelo suporte e apoio.

À **UNESP - Universidade Estadual Paulista**, na pessoa do diretor do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, **Prof. Cesar Rogério Pucci** e da vice-diretora **Profª. Symone Cristina Teixeira**.

Ao **Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal**, na pessoa do coordenador **Prof. Dr. Alexandre Borges Couto** e aos **docentes do Programa**.

À **Geistlich Pharma Brazil**, pela doação das matrizes colágenas usada neste estudo.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa de Doutorado, através do processo nº 88887.529121/2020-00, no período de 01/03/2020 a 18/12/23.

"A smooth sea never made a skilled sailor".

Franklin Delano Roosevelt

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
RESUMO.....	13
ABSTRACT	14
1 INTRODUÇÃO	15
2 PROPOSIÇÃO.....	19
3 MATERIAL E MÉTODOS	20
3.1 População do estudo	20
3.1.1 Tamanho da amostra.....	20
3.1.2 Critérios de inclusão	21
3.1.3 Critérios de não inclusão.....	22
3.1.4 Aspectos éticos.....	22
3.2 Plano de pesquisa	23
3.2.1 Terapia inicial	23
3.2.2 Randomização, ocultamento da alocação e cegamento	24
3.2.3 Tratamento	24
3.2.4 Protocolo de obtenção do i-PRF	25
3.2.5 Procedimento cirúrgico	27
3.3 Medidas clínicas	34
3.4 Análise estética profissional	38
3.5 Medidas dos parâmetros centrados no paciente	39
3.5.1 Estética.....	39
3.5.2 Hipersensibilidade dentinária	40
3.5.3 Morbidade pós-operatória	41

3.6 Eventos pós-operatórios	41
3.6.1 Edema	41
3.7 Análise estatística.....	42
4 RESULTADO	44
4.1 RG	49
4.2 PS.....	49
4.3 NIC	50
4.4 ATQ.....	50
4.5 ETQ.....	50
4.6 Mudanças nos parâmetros clínicos após 6 meses pós-operatórios...	51
4.6.1 Redução da recessão gengival (RecRed).....	52
4.6.2 Porcentagem de recobrimento radicular (%RC)	53
4.6.3 Recobrimento radicular completo (CRC)	53
4.6.4 Ganho ATQ	53
4.6.5 Ganho ETQ	54
4.6.6 Subanálises	54
4.7 Avaliação estética profissional.....	58
4.8 Parâmetros centrados no paciente	61
4.8.1 Estética.....	61
4.8.2 Hipersensibilidade dentinária	62
4.8.3 Morbidade pós-operatória	62
4.9 Eventos pós-operatórios	63
4.9.1 Edema	63
5 DISCUSSÃO	65
6 CONCLUSÃO.....	82
REFERÊNCIAS.....	83
APÊNDICE A (Diário pós-operatório).....	97
ANEXO A (Certificado CEP).....	98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Obtenção da Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-PRF)	26
Figura 2 – Funcionalização da matriz colágena (FG) com Fibrina Rica em Plaquetas injetável (i-PRF).....	27
Figura 3 – Sequência esquemática dos passos cirúrgicos comuns a todos os grupos (retalho posicionado coronariamente)	30
Figura 4 – Sequência do procedimento cirúrgico realizado no grupo CAF	31
Figura 5 – Sequência do procedimento cirúrgico realizado no grupo CAF+FG+i-PRF	32
Figura 6 – Sequência do procedimento cirúrgico realizado no grupo CAF + FG	33
Figura 7 – Representação esquemática das medidas dos parâmetros clínicos ...	37
Figura 8 – Escala analógica visual (VAS) para análise estética.....	40
Figura 9 – Escala analógica visual (VAS) para análise da hipersensibilidade dentinária	41
Figura 10 – Diagrama de fluxo do estudo	46
Figura 11 – Casos ilustrativos com seis meses de acompanhamento pós-operatórios	48

Figura 12 – Avaliação estética profissional (RES) (n=66).....	61
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo (n=66).....	47
Tabela 2– Parâmetros clínicos no baseline, três e seis meses (n=66).....	49
Tabela 3– Alterações nos parâmetros clínicos após seis meses (n=66)	53
Tabela 4 – Regressão logística	58
Tabela 5– Regressão linear.....	59
Tabela 6– Parâmetros centrados no paciente no <i>baseline</i> (BL) e aos 6 meses pós-operatórios (n=66)	62
Tabela 7– Morbidade pós-operatória (n=66).....	64
Tabela 8– Edema tecidual avaliado ao 7º dia pós-operatório (n=66).....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Altura da crista óssea
ALMG	Alinhamento da junção mucogengival
AP	Altura das papilas
ATQ	Altura de tecido queratinizado
CAF	Retalho posicionado coronariamente
CG	Cor do tecido gengival
CMG	Contorno da margem gengival
CTG	Enxerto de tecido conjuntivo subepitelial
CRC	Recobrimento radicular completo
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ETQ	Espessura de tecido queratinizado
FG	Matriz colágena estável em volume (Geistlich Fibro-Gide®)
HD	Hipersensibilidade dentinária
IGF	Fator de crescimento insulínico
IL-1 β	Interleucina-1 β
IP	Índice de placa
i-PRF	Fibrina rica em plaquetas injetável
IG	Índice gengival
JCE	Junção cimento-esmalte
LP	Largura das papilas
LRG	Largura da recessão gengival
MC	Matriz colágena
MG	Margem gengival
MMP-9	Metaloproteinase de matriz-9

NF-kB	Fator nuclear kappa B
NIC	Nível de inserção clínica
NO	Óxido nítrico
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PMPOI	Posição da margem gengival no pós-operatório imediato
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
PRF	Plasma Rico em Fibrina
PS	Profundidade de sondagem
RES	Escala de recobrimento radicular
RecRed	Redução da recessão gengival
RC	Recobrimento radicular
RCF _{máx}	Força centrífuga relativa máxima
RG	Recessão Gengival
RGR	Recessão gengival relativa
RT1	Recessão gengival tipo 1 (Cairo et al., 2011)
SS	Sangramento à sondagem
TGF- β	Fator de crescimento transformador β
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
TTG	Textura do tecido gengival
VAS	Escala analógica visual
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

Rossato A. Funcionalização de matriz colágena estável em volume utilizando Fibrina Rica em Plaquetas injetável (i-PRF) para o tratamento de Recessão Gengival unitária [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2023.

RESUMO

Substitutos de enxerto de tecido conjuntivo têm sido amplamente utilizados para superar as limitações dos enxertos autógenos no tratamento de defeitos dos tecidos moles periodontais e peri-implantares. No entanto, o desempenho clínico desses biomateriais ainda é inferior. A biofuncionalização de matrizes colágenas usando fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) foi proposta como uma estratégia para aprimorar a bioatividade e, portanto, a eficácia clínica desses substitutos mucosos. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do uso da matriz colágena estável em volume (FG) biofuncionalizada com i-PRF no tratamento de recessões gengivais unitárias (RGs) do ponto de vista clínico, estético e de parâmetros centrados no paciente. Para tal, foram selecionados 66 pacientes portadores de RGs unitárias RT1, os quais foram alocados aleatoriamente em um dos seguintes grupos: grupo CAF (n=22), retalho posicionado coronariamente (CAF); grupo CAF+FG (n=22), CAF associado à FG; e grupo CAF+FG+i-PRF (n=22), CAF associado à FG biofuncionalizada com i-PRF. Após 6 meses, os três grupos apresentaram taxas de recobrimento radicular significativas [CAF: 69,1% ($2,02 \pm 1,06$ mm); CAF+FG: 67,44% ($1,7 \pm 0,81$ mm) e CAF+FG+i-PRF: 64,92% ($1,64 \pm 0,80$ mm), sem diferença entre os grupos ($p=0,33$). Os grupos que receberam os biomateriais forneceram um maior ganho em espessura de tecido queratinizado (ETQ) (CAF: $0,12 \pm 0,2$ mm; CAF+FG: $0,43 \pm 0,24$ mm; CAF+FG+i-PRF: $0,48 \pm 0,25$ mm; $p=0,000$). Não foram observadas diferenças significativas em termos de altura de tecido queratinizado em nenhum dos grupos e tempos avaliados ($p>0,05$). Todos os grupos apresentaram redução significativa da hipersensibilidade dentinária e melhorias nas condições estéticas ($p>0,05$). Também não foram observadas diferenças em termos de dor e morbidade pós-operatórias ($p>0,05$). Dentro das limitações do presente estudo, conclui-se que as três abordagens forneceram resultados semelhantes e satisfatórios após 6 meses de acompanhamento. A adição da FG, biofuncionalizada ou não com i-PRF, proporcionou benefícios adicionais em termos de ganho de ETQ.

Palavras-chave: Recessão gengival. Fibrina Rica em Plaquetas. Biomateriais. Xenoenxertos. Autoenxertos.

Rossato A. Volume-stable collagen matrix (VCMX) biofunctionalized with injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) for the treatment of single gingival recession: randomized clinical trial [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2023.

ABSTRACT

Soft tissue graft substitutes have been widely used to overcome the limitations of autogenous grafts in the treatment of periodontal and peri-implant soft tissue defects. However, the clinical performance of these biomaterials is still inferior. The biofunctionalization of collagen matrices using injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) has been proposed as a strategy to enhance the bioactivity and, therefore, the clinical efficacy of these biomaterials. Thus, the aim of this study was to evaluate the effectiveness of using biofunctionalized volume-stable collagen matrix (VCMX) with i-PRF in the treatment of single gingival recessions (GRs) from clinical, esthetic, and patient-centered parameters. For this purpose, 66 patients with single RT GRs were selected and randomly allocated to one of the following groups: CAF group (n=22), coronally advanced flap (CAF); CAF+VCMX group (n=22), CAF combined with VCMX; and CAF+ VCMX +i-PRF group (n=22), CAF combined with biofunctionalized VCMX with i-PRF. After 6 months, all three groups exhibited significant root coverage rates [CAF: 69.1% (2.02 ± 1.06 mm); CAF+FG: 67.44% (1.7 ± 0.81 mm); and CAF+FG+i-PRF: 64.92% (1.64 ± 0.80 mm), with no difference between the groups ($p=0.33$). The groups that received the biomaterials showed a greater gain in keratinized tissue thickness (KTT) (CAF: 0.12 ± 0.2 mm; CAF+FG: 0.43 ± 0.24 mm; CAF+FG+i-PRF: 0.48 ± 0.25 mm; $p=0.000$). No significant differences were observed in terms of keratinized tissue height in any of the groups and assessed time points ($p>0.05$). All groups showed a significant reduction in dentin hypersensitivity and improvements in esthetic conditions ($p>0.05$). No differences were also observed in terms of post-operative pain and morbidity ($p>0.05$). Within the limitations of this study, it is concluded that all three approaches provided similar and satisfactory results after 6 months of follow-up. The addition of VCMX, whether biofunctionalized or not with i-PRF, provided additional benefits in terms of keratinized tissue thickness gain.

Keywords: Gingival Recession. Dental Esthetics. Tooth Cervix. Tissue Scaffolds. Tissue Engineering.

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida e tendência à inversão da pirâmide etária observados atualmente estão associados a uma maior taxa de retenção dos dentes na cavidade oral e, conseqüentemente, condições como recessão gengival (RG) e danos à superfície radicular são frequentemente observados na prática clínica (Heasman et al., 2017; Cortellini, Bissada, 2018). A recessão gengival é caracterizada pela exposição da superfície radicular ao ambiente oral devido ao deslocamento do tecido marginal em direção apical em relação à junção cimento-esmalte (JCE), podendo estar associada ou não à perda de tecidos moles ou duros interproximais (Chambrone et al., 2019). Essa condição pode ser observada tanto em indivíduos com alto padrão de higiene oral, quanto naqueles que apresentam higiene oral precária (Serino et al., 1994), sendo a ausência de tecido gengival recobrindo a superfície radicular associada à ocorrência de outros problemas como, por exemplo, queixas estéticas, hipersensibilidade dentinária, cáries radiculares e lesões cervicais não-cariosas (Santamaria et al., 2008). Estudos demonstram que as recessões gengivais são altamente prevalentes (Romandini et al., 2020), podendo afetar até cem por cento dos indivíduos acima dos cinquenta anos de idade (Susin et al., 2004). Em adição, caso a recessão não seja tratada, há uma alta probabilidade de progressão em longo prazo (Chambrone, Tatakis, 2016).

O tratamento de recessões gengivais compreende diferentes técnicas cirúrgicas bem estabelecidas (Pietruska et al., 2018). O uso do retalho posicionado coronariamente (CAF) é considerado uma das técnicas mais versáteis para o recobrimento radicular. Esta técnica é conhecida por estar associada a uma redução significativa na profundidade da recessão, bem como a ganhos no nível de inserção clínica (NIC) a curto prazo (6 a 12 meses) (Cairo et al., 2014; Pini-

Prato et al., 2018). No entanto, a sua utilização não é capaz de promover alteração do fenótipo periodontal, como ganhos na altura e espessura do tecido queratinizado (Chambrone et al., 2018). Consequentemente, uma maior taxa de recidiva no longo-prazo do defeito de RG é observado (Pini-Prato et al., 2018).

A associação entre o retalho posicionado coronariamente (CAF) e o enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (CTG) é considerada o padrão-ouro para o tratamento de recessões gengivais unitárias, pois apresenta resultados mais previsíveis e estáveis em longo prazo, com maior probabilidade de obtenção de recobrimento radicular completo (Cairo et al., 2014; Chambrone et al., 2018, 2022a; Tonetti et al., 2018; Ucak Turer et al., 2020). Ademais, o seu uso está associado a um maior ganho em espessura de tecido queratinizado, favorecendo a estabilidade do recobrimento em longo prazo (Tonetti et al., 2018). Todavia, apesar os excelentes resultados clínicos obtidos, o uso do CTG está associado a uma maior duração do procedimento cirúrgico (Tonetti et al., 2018, Santamaria et al., 2023a) e a uma maior morbidade e risco de hemorragia pós-operatórias, as quais estão associadas à presença de um segundo sítio cirúrgico (Mcguire, Nunn, 2003; Wessel, Tatakis 2008; Tonetti et al., 2018, Miguel et al., 2021a, 2021b; Santamaria et al., 2023a). Além disso, o uso do CTG em áreas com fenótipo espesso pode estar associado a prejuízo estético (Santamaria et al., 2014; Cairo et al., 2016; 2020a).

Com o intuito de superar essas limitações e aumentar a aceitação dos pacientes, diferentes biomateriais vêm sendo desenvolvidos como possíveis alternativas à utilização do enxerto autógeno como, por exemplo, matrizes colágenas de origem suína (Vincent-Bugnas et al., 2018; Mathias-Santamaria et al., 2022; Miguel et al., 2022; Rossato et al., 2022; Santamaria et al., 2022a, 2023) e a fibrina rica em plaquetas (Miron et al., 2020).

Recentemente, uma nova matriz colágena estável em volume (FG) (Geistlich Fibro-Gide®) foi indicada para a utilização em procedimentos plásticos

periodontais para recobrimento radicular (Santamaria et al., 2022b, 2023b; Stefanini et al., 2020; McGuire et al., 2021) e aumento de tecido mole peri-implantar (Thoma et al., 2016; Zeltner et al., 2017). Essa nova geração de matriz colágena apresenta uma estrutura tridimensional porosa composta por colágeno suíno com ligação cruzada (*cross-linked*), o qual é responsável pela sua estabilidade em volume, e atua como um arcabouço para angiogênese e migração celular para a formação de um novo tecido conjuntivo (Thoma et al., 2017).

Embora o uso das matrizes colágenas represente uma alternativa promissora ao CTG, os resultados fornecidos por esses biomateriais nem sempre são comparáveis aos fornecidos pelo enxerto autógeno em termos de recobrimento radicular e modificação do fenótipo periodontal (Tonetti et al., 2018; Barootchi et al., 2020; McGuire et al., 2022).

A fim de superar essas limitações, a engenharia de tecidos vem desenvolvendo opções terapêuticas capazes de aumentar o potencial regenerativo dessas matrizes colágenas (Santamaria et al., 2022b, 2023b; Tavelli et al., 2021, 2022). Uma vez que a presença de um arcabouço (*scaffold*) e de moléculas sinalizadoras (por exemplo, fatores de crescimento), constituem fatores essenciais no processo de regeneração tecidual, membranas colágenas vêm sendo investigadas como dispositivos carreadores de substâncias biologicamente ativas devido às suas características estruturais (Shirakata et al., 2016; Al-Maawi et al., 2019; Blatt et al., 2020; Tavelli et al., 2022). Recentemente, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a biofuncionalização de matrizes colágenas utilizando fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) é capaz de otimizar o processo de cicatrização dos tecidos moles através do uso de componentes regenerativos provenientes do próprio paciente (Al-Maawi et al., 2019; Blatt et al., 2020). Esse biomaterial é obtido através de um procedimento simples e econômico, o qual consiste na obtenção de cerca de 10 ml de sangue autógeno via venopunção, seguida pela centrifugação na velocidade de 600 rotações por minuto (rpm),

durante oito minutos, RCF_{máx} (força centrífuga relativa máxima) = 44 g (Choukroun, Ghanaati, 2018). O i-PRF consiste em um concentrado plaquetário altamente enriquecido com plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento, atuando dessa forma, como uma fonte autógena de fatores de crescimento derivados de plaquetas (TGF- β , PDGF, VEGF, IGF e EGF) e de citocinas liberadas por leucócitos (Choukroun, Ghanaati, 2018). Em adição, devido à liberação de agentes imunomodulatórios, o uso de concentrados plaquetários parece estar associado a um efeito antimicrobiano (Varshney et al., 2019) contra alguns periodontopatógenos testados como *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Yang et al., 2015), além de outros microrganismos orais como *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* e *Streptococcus oralis* (Drago et al., 2013). Ademais, além de ser capaz de promover neovascularização, acelerar o fechamento da ferida e a remodelação tecidual, o seu uso do parece estar associado a um menor grau de dor e desconforto pós-operatórios (Jankovic et al., 2012; Kumar et al., 2016; Temmerman et al., 2018).

Por fim, considerando as características biológicas e estruturais desses biomateriais, a combinação entre a FG e o i-PRF foi proposta com o intuito de potencializar o processo de regeneração e consequentemente, o desempenho clínico fornecido por essas matrizes colágenas (Al-Maawi et al., 2019; Blatt et al., 2020; Santamaria et al., 2023b; Rossato et al., 2023 *forthcoming*). Apesar de estudos pré-clínicos (Al-Maawi et al., 2019; Blatt et al., 2020) e um relato de caso (Santamaria et al., 2023b) terem demonstrado que essa combinação é capaz de fornecer excelentes resultados, estudos clínicos avaliando o uso da biofuncionalização de matrizes colágenas utilizando o i-PRF ainda são escassos, e ensaios clínicos randomizados não estão disponíveis na literatura.

2 PROPOSIÇÃO

Avaliar a partir do ponto de vista clínico, estético e de parâmetros centrados no paciente, os efeitos do uso da FG isolada ou funcionalizada com i-PRF, ambas associadas ao retalho posicionado coronariamente (CAF) para o tratamento de recessões gengivais unitárias RT1 (Cairo et al., 2011).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo clínico randomizado de superioridade, duplo-cego e paralelo de 3 braços. A metodologia do presente estudo segue as diretrizes do CONSORT-STATEMENT de 2010 (Moher et al., 2010) para estudos clínicos randomizados.

3.1 População do estudo

A população-alvo é composta por pacientes portadores de recessões gengivais vestibulares unitárias RT1 (Cairo et al., 2011) em caninos e pré-molares superiores ou inferiores. Esses pacientes foram recrutados na Clínica de Periodontia do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista no período de novembro de 2021 a março de 2023.

3.1.1 Tamanho da amostra

Para este estudo, foi considerada uma população de 66 pacientes que obedeceram aos critérios pré-estabelecidos de inclusão e não-inclusão. Para o cálculo da amostra foi considerado uma diferença de 1,0 mm entre os grupos (cl clinicamente relevante) para a variável primária de recobrimento radicular (RecRed) após 6 meses (Santamaria et al., 2021). Considerando um *power* de 80%, $\alpha = 0,05$ e um desvio padrão esperado de 1,045 mm como descrito em

estudos anteriores (Santamaria et al., 2021), uma amostra de 22 indivíduos por grupo seria necessária para atingir esse fim usando o teste de variância como análise. Por conseguinte, o estudo apresenta um *power* de 80%.

3.1.2 Critérios de inclusão

- a) pacientes com periodonto clinicamente saudável (Lang, Bartold, 2018), ou seja, periodonto reduzido com ausência de periodontite ($PS \leq 3$ mm, ausência de perda óssea radiográfica e índice de sangramento à sondagem $<10\%$) ou em estado de controle da mesma ($PS \leq 4$ mm sem sangramento à sondagem e índice de sangramento à sondagem $<10\%$), com idades entre 18 e 70 anos, e de ambos os sexos.
- b) pacientes portadores de recessão gengival RT1 (Cairo et al., 2011) com profundidade ≥ 2 mm em caninos ou pré-molares superiores e inferiores; com vitalidade pulpar e junção cimento-esmalte (JCE) íntegra.
- c) no dente incluído no estudo e nos elementos adjacentes as seguintes características devem ser observadas: profundidade de sondagem ≤ 3 mm; ausência de sangramento à sondagem e ausência de perda de inserção nas áreas proximais e palatina;
- d) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a participação na pesquisa após a explicação dos riscos e benefícios por indivíduo não envolvido no presente estudo (Conselho Nacional de Saúde – Resolução 466/2012 e Código de Ética Odontológica CFO-42/2003).

3.1.3 Critérios de não inclusão

- a) pacientes com problemas sistêmicos (alterações cardiovasculares, discrasias sanguíneas, imunodeficiência, diabetes entre outras), que contraindiquem o procedimento cirúrgico;
- b) pacientes que fazem uso de medicação que sabidamente interferem com a cicatrização ou que contraindiquem o procedimento cirúrgico;
- c) pacientes que fazem uso de drogas anticoagulantes;
- d) pacientes gestantes ou fumantes;
- e) ter feito cirurgia periodontal na área de interesse do presente estudo;
- f) terapia ortodôntica em andamento.

3.1.4 Aspectos éticos

O estudo foi conduzido de acordo com o estabelecido pela Resolução 466/2012- Conselho Nacional de Saúde e pelo Código de Ética Odontológica CFO-42/2003 para experimentos em humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição (CAAE: 58146122.5.0000.0077) (Anexo A), bem como registrado no *ClinicalTrials.gov* (NCT05916742). Os pacientes foram esclarecidos quanto às características da recessão gengival, dos riscos e benefícios da terapia instituída pelo pesquisador. Apenas os pacientes que concordaram com as condições pré-estabelecidas do estudo, confirmando a aceitação em consentimento formal (TCLE), foram incluídos no mesmo.

3.2 Plano de pesquisa

3.2.1 Terapia inicial

Todos os pacientes receberam informações sobre as causas e as consequências das recessões gengivais, assim como orientações sobre a sua prevenção. Os fatores etiológicos dessa condição, sendo eles a escovação traumática e a inflamação causada pelo biofilme, foram controladas por meio da instrução de higiene oral. Com o objetivo de reeducar os hábitos de higiene bucal e padronizar os métodos de escovação, os pacientes foram instruídos a realizar a técnica proposta por Fones (Fones, 1934), já que é de fácil execução e pode ser dominada mais facilmente pela maioria dos pacientes. Além disso, foram orientados a utilizar escovas dentais com cerdas macias ou ultra macias e a evitar a aplicação excessiva de pressão ao escovar os dentes, assim como o uso de dentifrícios abrasivos (Seong et al., 2017).

A adequação do meio bucal foi realizada nas visitas iniciais, que incluíram a remoção de fatores de retenção de biofilme, como cavidades de cárie, excesso de restaurações e cálculos supragengivais. Além disso, quando necessário, foi realizado ajuste oclusal seletivo e raspagem subgengival durante a fase inicial do tratamento.

3.2.2 Randomização, ocultamento da alocação e cegamento

A randomização foi realizada por uma pessoa não participante do estudo (MMVM) e que gerou uma sequência aleatória em um programa de computador (Excel®, Microsoft Office) para alocar os pacientes em cada grupo. Essa sequência foi colocada em envelopes pardos que foram selados a fim de ocultar a sequência de randomização das pessoas responsáveis pelo recrutamento dos pacientes e pelo pesquisador responsável pelas aferições dos parâmetros clínicos, caracterizando o cegamento do estudo. Cada envelope apresentava o número do paciente e o tipo de intervenção a ser realizada, a qual era revelada somente no início do procedimento cirúrgico. As medidas de randomização e ocultamento da randomização estão de acordo com as normas do CONSORT 2010 (Moher et al., 2010).

3.2.3 Tratamento

- a) Grupo CAF (n=22): Cirurgia para recobrimento radicular pela técnica do retalho posicionado coronariamente (de Sanctis e Zucchelli, 2007) sozinho.
- b) grupo CAF+FG (n=22): Cirurgia para recobrimento radicular pela técnica do retalho posicionado coronariamente (de Sanctis, Zucchelli, 2007) associada à matriz colágena *cross-linked* (FG).
- c) grupo CAF+FG+i-PRF (n=22): Cirurgia para recobrimento radicular pela técnica do retalho posicionado coronariamente (de Sanctis, Zucchelli, 2007) associada à matriz colágena *cross-linked* (FG)

biofuncionalizada com i-PRF.

3.2.4 Protocolo de obtenção do i-PRF

No caso do grupo CAF+FG+i-PRF, a obtenção do i-PRF era realizada imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico. Para tal, o sangue do paciente era coletado da fossa antecubital utilizando escalpes de segurança e dois tubos plásticos de 10 ml (S-PRF™ tubes by Choukroun). Imediatamente ao término da coleta, os tubos eram centrifugados em uma centrífuga de ângulo fixo (PRF DuoQuattro, Nice, France) (Figura 1a), com ângulo do rotor = 40°, raio máximo do rotor = 110 mm e raio do rotor no nível do coágulo (clot) = 77 mm. Então, era realizado o processo de centrifugação dos tubos durante 8 minutos a uma velocidade de 600 rotações por minuto para a obtenção de uma $RCF_{\text{máx}} = 44\text{ g}$ (Choukroun, Ghanaati, 2018). Ao término da centrifugação, o i-PRF corresponde à camada líquida superior do tubo (Figura 1b). Tal concentrado era aspirado com o auxílio de uma seringa *luer* (Figura 1b) e utilizado para hidratação da membrana FG (Figuras 2b-c), a qual era previamente dimensionada e cortada de acordo com as dimensões da RG a ser tratada (Figura 2a). Durante a hidratação da matriz colágena, essa era deixada em repouso em um estojo de inox perfurado (A-PRF™ box by Choukroun) por um período entre 20 e 25 minutos para permitir a polimerização do fibrinogênio e consequente formação da rede de fibrina dentro da matriz (Figura 2d).

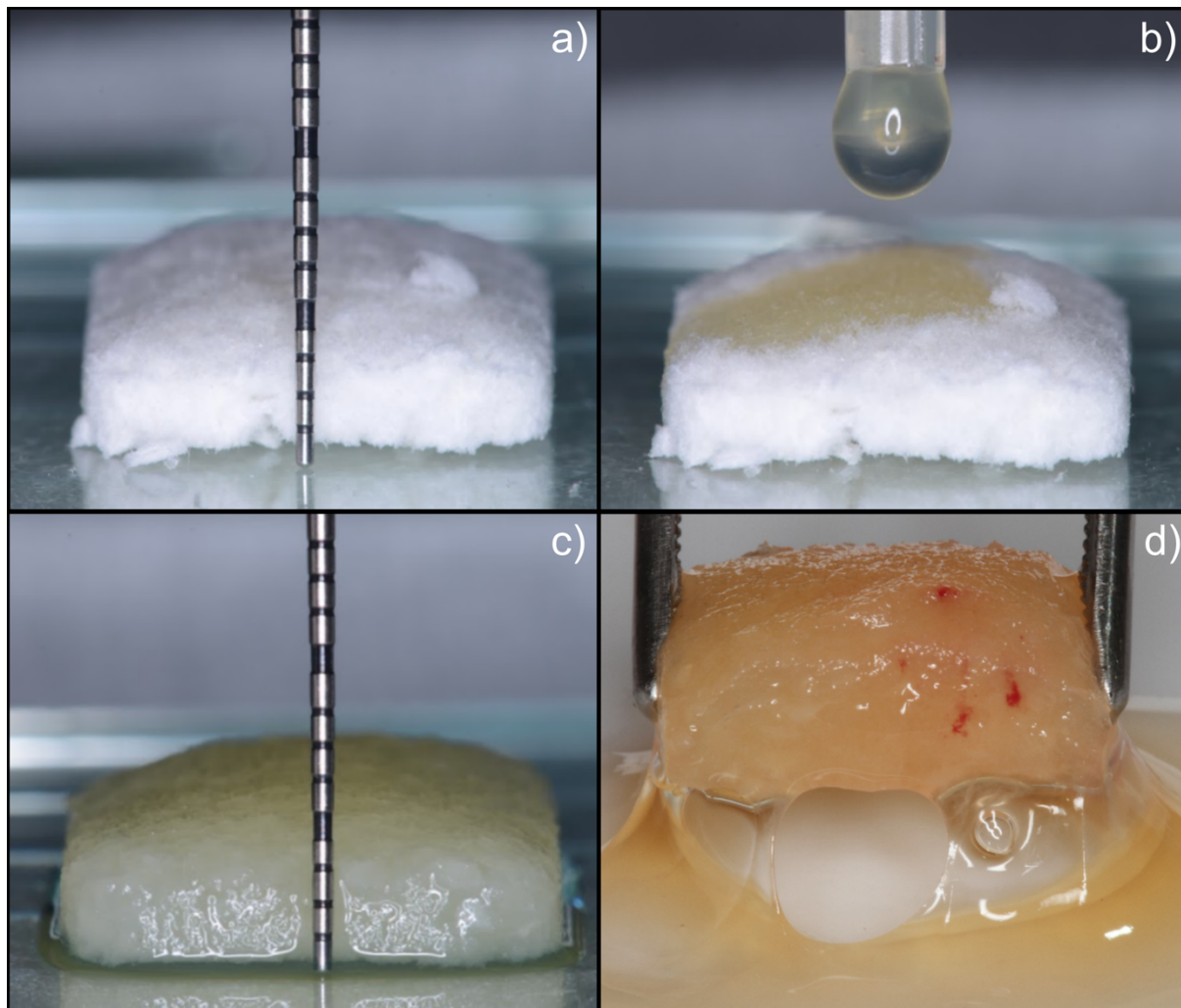
Figura 1 – Obtenção da Fibrina Rica em Plaquetas injetável (i-PRF)



Legenda: a) Centrífuga de ângulo fixo (Duo Quattro - PRF Process by Choukroun) utilizada para a centrifugação dos tubos de sangue coletados (600 rpm/8 minutos); b) aspiração da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) após protocolo de centrifugação.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 2 – Funcionalização da matriz colágena (FG) com Fibrina Rica em Plaquetas injetável (i-PRF)



Legenda: a) matriz colágena dimensionada de acordo com a extensão do defeito de recessão gengival a ser tratado; b) funcionalização da matriz colágena utilizando i-PRF; c) matriz colágena imediatamente após o término de sua irrigação com i-PRF; d) formação da “cola biológica” após a polimerização da fibrina.

Fonte: Elaborado pelo autor (adaptado de Santamaria et al., 2023b).

3.2.5 Procedimento cirúrgico

O procedimento cirúrgico foi realizado por um único operador (Amanda Rossato) e a sequência obedecida será descrita a seguir.

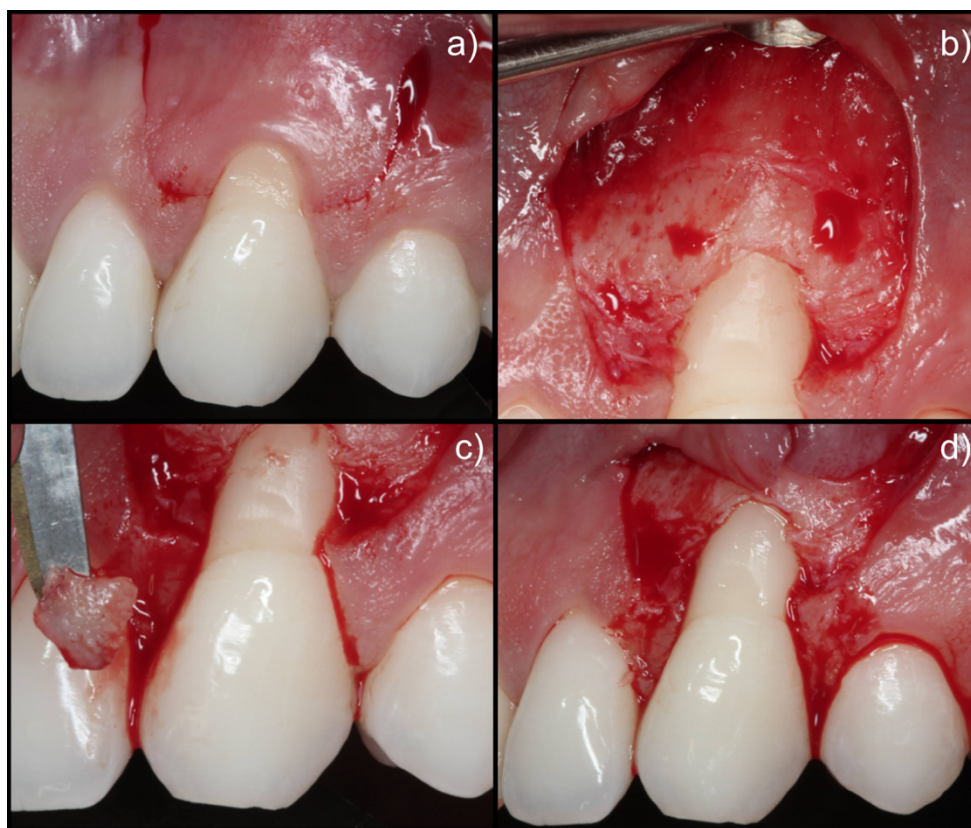
Todos os pacientes receberam anti-inflamatório esteroidal como medicação pré-operatória, Dexametasona 4mg (Decadron®, Ache Laboratórios Farmacêuticos S.A. – Guarulhos – SP), uma hora antes do procedimento cirúrgico. Previamente ao início da cirurgia, a antissepsia da perioral era realizada com solução de Digluconato de Clorexidina 2% (Riohex® 2%, Indústria farmacêutica Rioquímica S.A. – São José do Rio Preto – São Paulo) em gaze estéril, e a desinfecção intraoral era feita através do bochecho de 10 ml de solução de Digluconato de Clorexidina 0.12% (Periogard®, Colgate Palmolive Ltda – Osasco – SP), durante 1 minuto. Após os procedimentos pré-operatórios, era realizada a anestesia local injetável com Mepivacaina 2% com adrenalina 1:100.000 (Mepivacaína®, DFL – Rio de Janeiro – RJ) através da técnica infiltrativa.

A técnica cirúrgica para recobrimento radicular realizada foi a mesma em todos os grupos, sendo ela o retalho posicionado coronariamente avançado (CAF) proposto por de Sanctis e Zucchelli (2007), a qual será descrita resumidamente a seguir (Figura 3). Após anestesia, com uma lâmina 15c (Swann Morton® – Sheffield, England) montada em cabo de bisturi circular nº3 eram feitas duas incisões horizontais (3 mm de extensão) nas bases das papilas mesial e distal do dente, em direção aos dentes adjacentes, tomando o cuidado para não tocar nos dentes vizinhos. A partir do final das incisões nas bases das papilas, duas incisões relaxantes levemente oblíquas partiam verticalmente em direção apical até ultrapassar a linha mucogengival, conferindo, dessa forma, um aspecto trapezoidal ao retalho (Figura 3a). Em seguida, o descolamento em espessura parcial das papilas cirúrgicas era realizado com a lâmina de bisturi 15c. Posteriormente, o tecido apical às recessões era descolado em espessura total, inserindo o descolador de periósteo no sulco vestibular, até expor cerca de 3-4 mm de osso vestibular apical à deiscência óssea, a fim de preservar toda a espessura tissular vestibular e incluir uma área de periósteo na porção do retalho

destinada a recobrir a superfície radicular avascular. Apicalmente, o descolamento prosseguia em espessura parcial até expor cerca de 3 mm de perióstio, mantendo a lâmina de bisturi paralela ao plano ósseo para remover as inserções musculares do perióstio (incisão profunda) (Figura 3b). Após a liberação do retalho das inserções musculares (incisões superficiais paralelas ao plano mucoso), a raiz era cuidadosamente aplainada com curetas manuais para propiciar uma boa adaptação do retalho. Após a realização do aplainamento da raiz, a porção mais coronária das papilas anatômicas era desepitelizada empregando-se uma lâmina 15c paralela à face externa gengival a fim de expor o tecido conjuntivo (Figura 3c). No grupo CAF (Figura 4), antes do posicionamento coronário e sutura do retalho, a região era irrigada copiosamente com solução fisiológica para a remoção do coágulo, de forma a permitir um íntimo contato entre o retalho e o leito receptor. Em seguida, o retalho era avançado coronariamente (2 mm além da JCE) de forma passiva em relação à posição inicial por meio de uma sutura suspensa em torno da parte palatina, permitindo a ancoragem das papilas cirúrgicas aos leitos conjuntivos das papilas anatômicas, e suturas simples eram realizadas nas incisões relaxantes (Figura 4d). As suturas foram dadas com fio Nylon Soft Blue® 6.0 (Techsuture indústria e comércio de produtos cirúrgicos LTDA, Bauru – SP) e removidas entre 11-14 dias após o procedimento cirúrgico. Para o grupo CAF+FG+i-PRF (Figura 5), após o aplainamento da raiz e irrigação copiosa com soro fisiológico, a FG era adaptada na altura da JCE e ancorada por meio de suturas simples nos leitos conjuntivos interdentaes adjacentes (Figura 5c). Ademais, como a matriz de colágeno (FG) é fornecida pelo fabricante com uma espessura de 6 mm, ela era reduzida para 3 mm na sua porção central durante o processo de dimensionamento de acordo com as dimensões do defeito de RG. Logo após, era realizado uma sutura suspensória para avanço coronal do retalho e suturas simples nas incisões relaxantes (Figura 5d). A FG era completamente recoberta pelo retalho, sem nenhuma área exposta.

As suturas foram realizadas com fio Nylon Soft Blue® 6.0 (Techsuture indústria e comércio de produtos cirúrgicos LTDA, Bauru – SP) e removidas entre 11-14 dias após o procedimento cirúrgico. Por fim, para o grupo CAF+FG (Figura 6), a sequência cirúrgica obedecida é similar àquela realizada no grupo CAF+FG+i-PRF. No entanto, a FG não era submetida ao processo de biofuncionalização, ou seja, era suturada em seu estado *in natura* (sem hidratação com i-PRF) (Figura 6c).

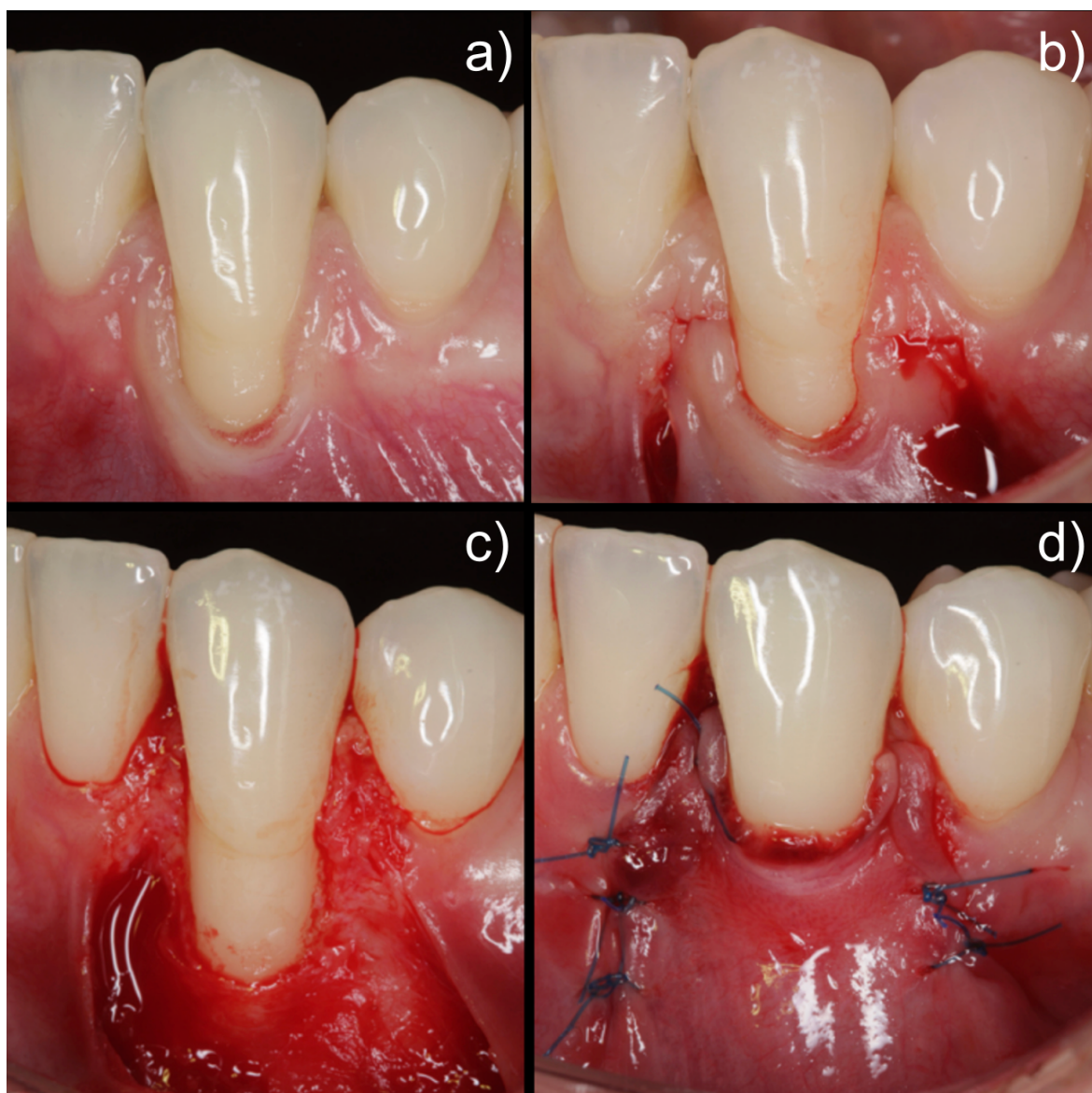
Figura 3 – Sequência esquemática dos passos cirúrgicos comuns a todos os grupos (retalho posicionado coronariamente)



Legenda: a) Incisões do retalho (desenho trapezoidal); b) Descolamento do retalho em espessura mista (parcial e total); c) Deseptelização das papilas anatômicas; d) Retalho misto rebatido previamente à tração e sutura coronária do retalho (grupo controle) ou à sutura dos enxertos nos leitos interdentais (grupos CAF+FG e CAF+FG+i-PRF).

Fonte: Elaborado pelo autor e adaptado de Santamaria et. al., 2023b.

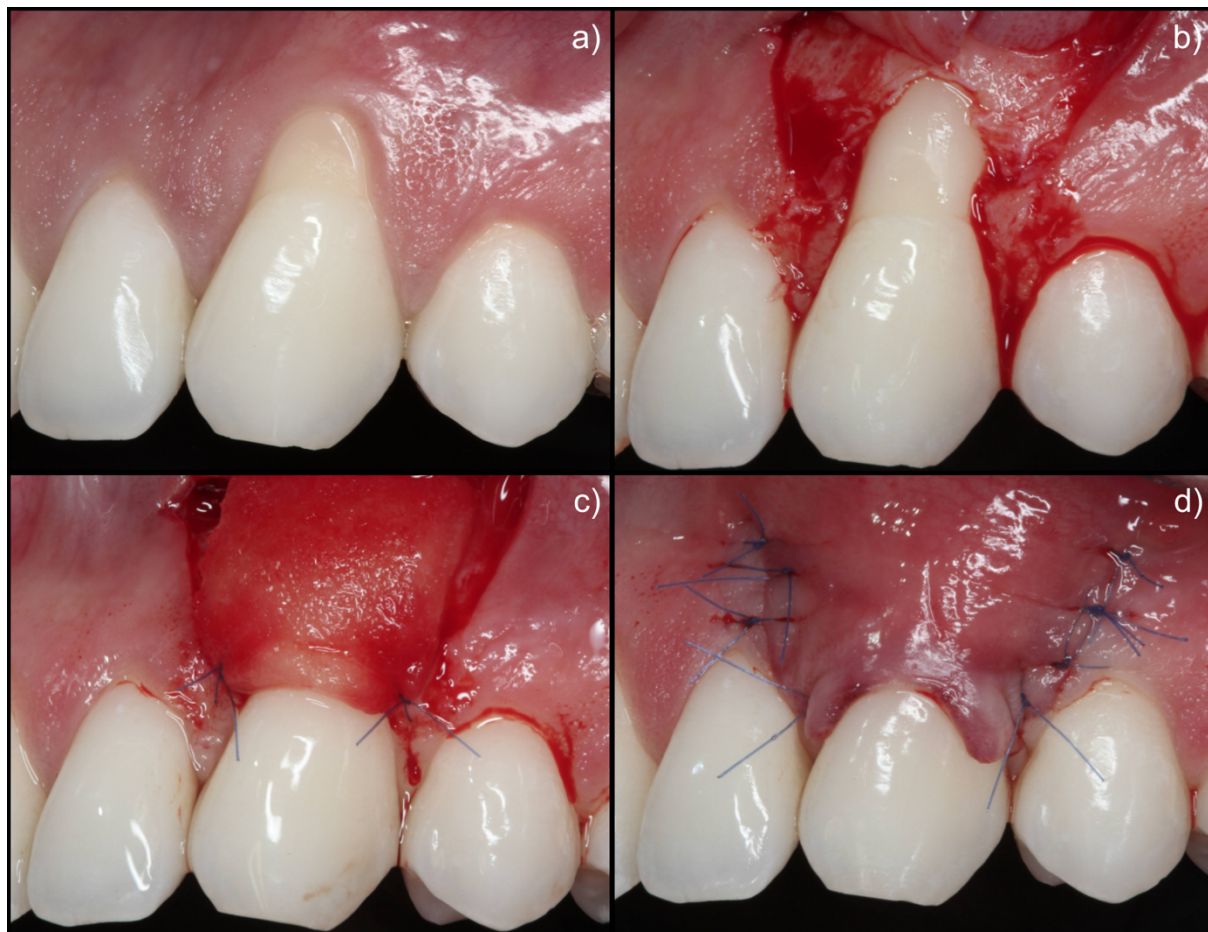
Figura 4 – Sequência do procedimento cirúrgico realizado no grupo CAF



Legenda: a) Vista pré-operatória; b) Incisões do retalho (trapezoidal); c) Retalho misto rebatido; d) Retalho avançado coronariamente e suturado.

Fonte: Elaborado pelo autor.

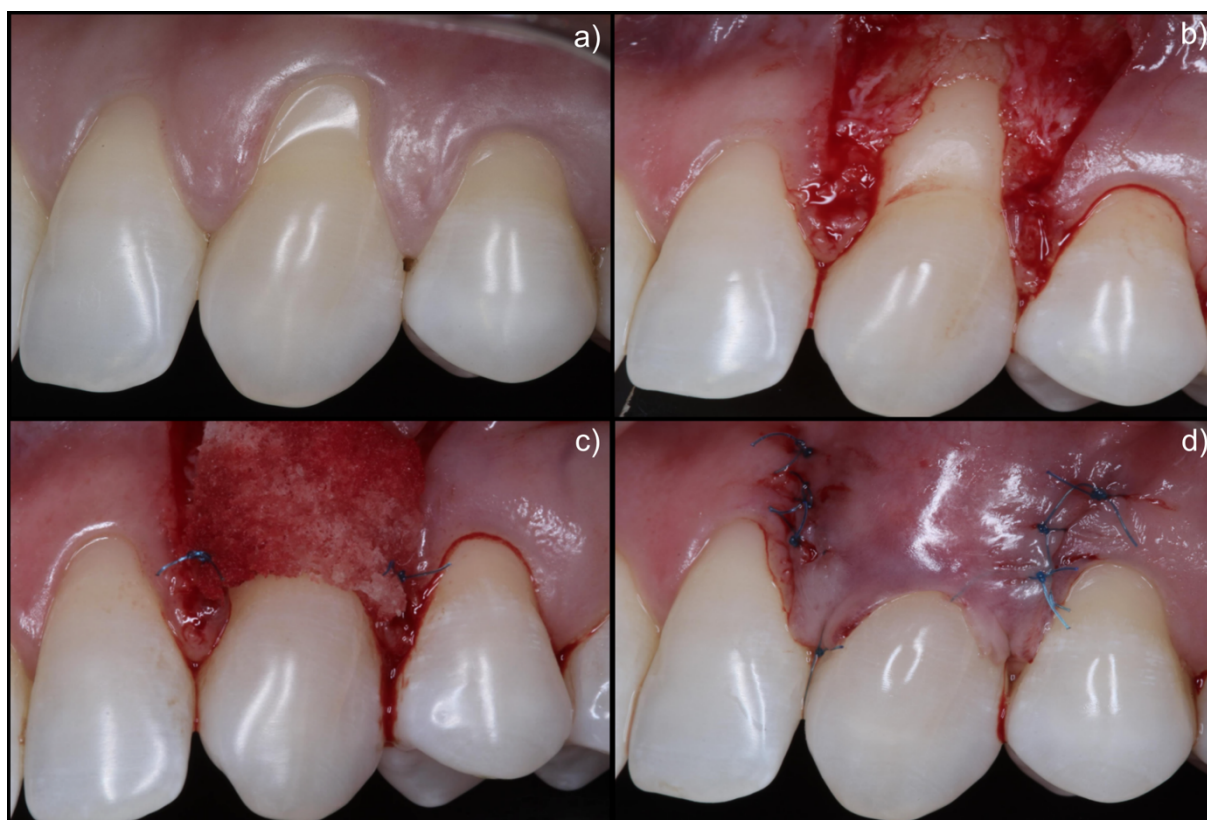
Figura 5 – Sequência do procedimento cirúrgico realizado no grupo CAF+FG+i-PRF



Legenda: a) Vista pré-operatória; b) Retalho misto rebatido; c) Matriz colágena (FG) funcionalizada com i-PRF suturada em posição; d) Retalho avançado coronariamente e suturado.

Fonte: Elaborado pelo autor e adaptado de Santamaria et al., 2023b

Figura 6 – Sequência do procedimento cirúrgico realizado no grupo CAF+FG



Legenda: a) Vista pré-operatória; b) Retalho misto rebatido; c) Matriz colágena (FG) suturada em posição; d) Retalho avançado coronariamente e suturado.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Após o procedimento cirúrgico, os pacientes receberam as seguintes recomendações pós-operatórias:

- a) tomar Dipirona Sódica 500 mg a cada 8 h, em caso de dor;
- b) tomar Amoxicilina 500 mg a cada 8 horas, durante 7 dias (somente no caso dos pacientes que receberam o enxerto);
- c) não ingerir bebidas alcoólicas;
- d) evitar mexer na ferida cirúrgica;
- e) não escovar ou passar fio dental na região durante 14 dias;
- f) ingerir somente alimentos frios ou gelados (sorvete, iogurte, sulcos e gelatina) nas primeiras 24 horas;

- g) alimentação líquida até o terceiro dia pós-operatório;
- h) fazer bochecho com solução de Digluconato de Clorexidina 0,12% por 1 minuto, de 12 em 12 horas e durante 14 dias.

3.3 Medidas clínicas

As medidas dos parâmetros clínicos dos pacientes foram realizadas por um único pesquisador (ACFB), o qual estava cego quanto a intervenção realizada e calibrado para a execução do presente estudo. Para a sua calibração, o examinador mediu duas vezes os parâmetros de profundidade de sondagem, recessão gengival relativa e espessura de tecido queratinizado de dez pacientes, em um prazo de 24 horas. A reprodutibilidade intraexaminador foi verificada por meio do teste de correlação intraclass (ICC) e o examinador foi julgado calibrado (ICC 0,90).

As medidas dos parâmetros clínicos foram realizadas previamente ao procedimento cirúrgico (*baseline*), três e seis meses após a cirurgia (Figura 7). Para a padronização da medida da altura da recessão gengival relativa (RGR) através da determinação de um ponto fixo, foram confeccionados aparelhos orientadores (*stents*) utilizando placas de acrílico rígidas de 1 mm de espessura em plastificadora a vácuo. A borda apical do *stent* serviu de referência para as medidas de RGR e foi determinada a 4 mm da margem incisal do dente em questão (Figura 7a). As seguintes medidas foram realizadas:

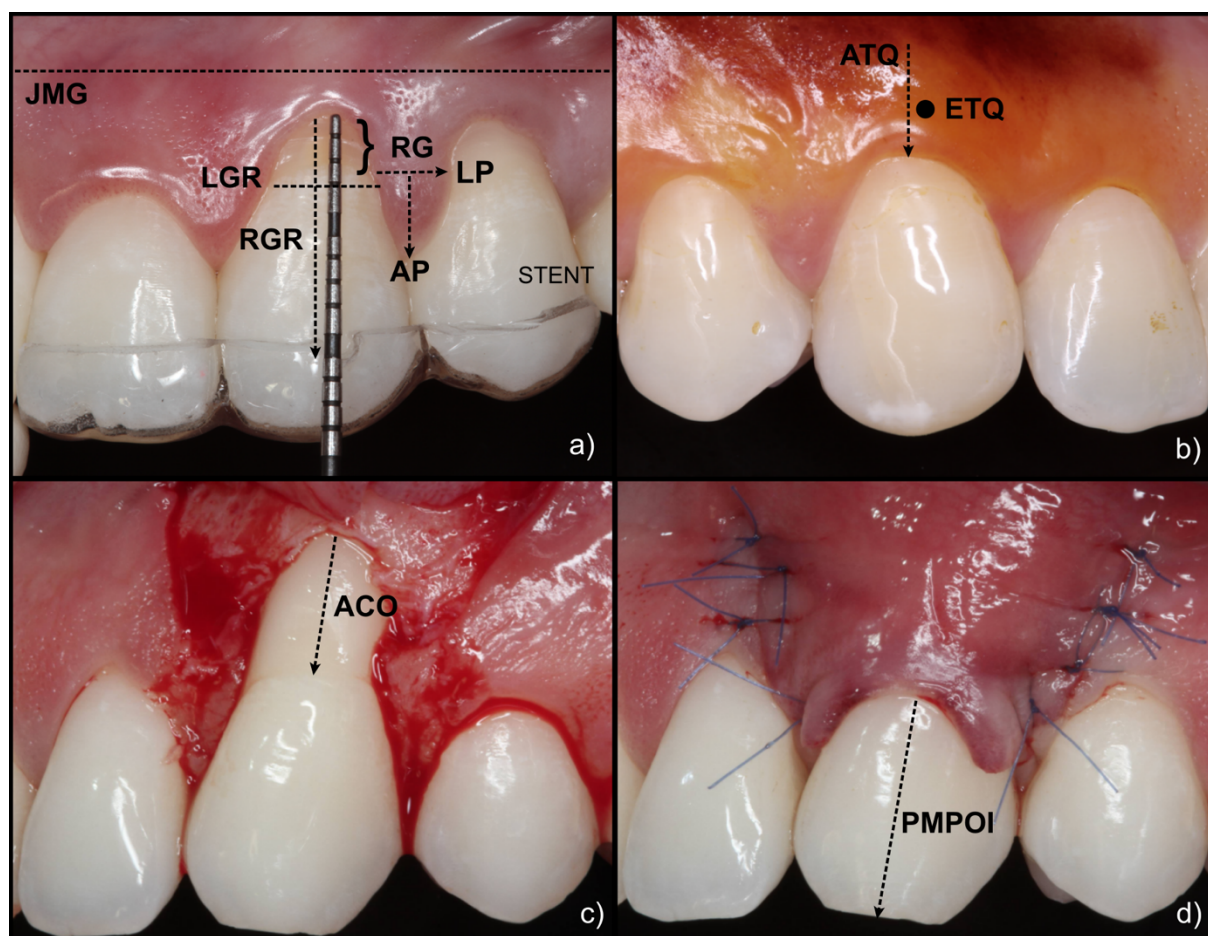
- a) índice de placa – IP (Ainamo, Bay, 1975): avaliação de presença e ausência de placa num padrão dicotômico;
 - 0: ausência de placa visível;
 - 1: presença de placa visível;

- b) sangramento à sondagem (SS): avaliação da presença e ausência de sangramento gengival num padrão dicotômico na boca toda e no dente incluído no estudo;
 - 0: ausência de sangramento;
 - 1: presença de sangramento;
- c) altura recessão gengival relativa – RGR: distância em milímetros da margem gengival (MG) até um ponto de referência fixo (borda apical do *stent* de acrílico) no meio da face vestibular do dente incluído no estudo;
- d) recessão gengival – RG: distância em milímetros da margem gengival (MG) até a junção cimento-esmalte no centro da face vestibular do dente incluído no estudo;
- e) profundidade de sondagem – PS: distância em milímetros entre a MG e a base do sulco gengival na porção central da face vestibular;
- f) nível de inserção clínico – NIC: somatória entre RG e PS;
- g) altura de tecido queratinizado – ATQ: distância vertical em milímetros medida a partir da MG no centro da face vestibular do dente incluído no estudo até a junção mucogengival (JMG).
- h) espessura de tecido queratinizado – ETQ: espessura do tecido queratinizado medida na face vestibular e a 3 mm da MG do dente incluído no estudo;
- i) largura da recessão gengival – LRG: Distância em milímetros da margem mesial até a margem distal da recessão gengival na altura da junção cimento-esmalte;
- j) altura da papila – AP: distância em milímetros entre as bases das papilas (coincidente com o nível da junção cimento-esmalte) mesial e distal, adjacente ao defeito, até as pontas;
- k) largura da papila – LP: distância em milímetros entre a borda mesial e

distal de cada papila adjacente ao defeito, na altura da JCE;

- l) altura da crista óssea – ACO: distância em milímetros entre a crista óssea no centro da face vestibular até a JCE, medida durante o procedimento cirúrgico;
- m) posição da MG no pós-operatório imediato – PMPOI: medida em milímetros da distância da MG logo após a sutura do retalho ter sido finalizada e a JCE;
- n) recobrimento radicular completo – CRC: avaliação da presença ou ausência de recobrimento radicular completo (raiz completamente recoberta por tecido gengival, sem apresentar exposição radicular no meio oral);
- o) redução da recessão – RecRed: profundidade inicial da recessão gengival em milímetros menos a posição final da MG em milímetros;
- p) porcentagem de recobrimento radicular – %RC: cálculo da porcentagem de recobrimento radicular obtido em relação ao recobrimento radicular completo (CRC=100%).

Figura 7 – Representação esquemática das medidas dos parâmetros clínicos



Legenda: a) JMG, junção mucogengival; RGR, recessão gengival relativa; RG, altura da recessão gengival; LGR, largura da recessão gengival; AP, altura da papila; LP, largura da papila. b) Aplicação da solução de Schiller para auxiliar na detecção da altura do tecido queratinizado. ATQ, altura de tecido queratinizado; ETQ, espessura do tecido queratinizado. c) ACO, altura da crista óssea. d) PMPOI, posição da margem gengival no pós-operatório imediato.

Fonte: Elaborado pelo autor.

As medidas referentes aos parâmetros clínicos foram feitas da seguinte forma: PS, RGR, RG, ATQ, AP, LP e ACO foram aferidas com sonda periodontal padronizada 15 mm – University North Carolina – UNC® (Hu-Friedy, Jacarepaguá - Rio de Janeiro). ETQ foi mensurada a 3 mm da margem gengival com espaçador nº 25 e cursor endodôntico (Dentsply Maillefer® Instruments S.A. - Balagues - Suíça), e quantificada por um paquímetro digital com precisão centesimal (Mitutoyo – Brasil). Em adição, a medida da ATQ foi realizada com o

auxílio da solução de Schiller para facilitar a distinção entre os tecidos queratinizado e não queratinizado (Figura 7b) (Guglielmoni et al., 2001).

3.4 Análise estética profissional

Todos os dentes incluídos no estudo foram fotografados de forma padronizada previamente ao procedimento cirúrgico e seis meses após, usando aumento da lente na razão 1:1 em câmera fotográfica digital (Canon EOS Rebel T5i 18mfp, lente objetiva macro 100 e flash Youngnuo YN14EX Macro Ring Lite). Com as fotografias de 6 meses de acompanhamento dos procedimentos foi realizada a avaliação estética profissional dos dentes incluídos no estudo. A avaliação estética foi feita através do método RES, descrito por Cairo et al. (2009). O método RES utiliza um *score* que avalia os seguintes parâmetros:

a) margem gengival - MG:

- 0 pontos: falha no recobrimento radicular (MG na mesma posição antes do tratamento ou colocada apicalmente à posição inicial;
- 3 pontos: recobrimento parcial do defeito;
- 6 pontos: recobrimento total do defeito;

b) contorno da margem gengival - CMG:

- 0 pontos: contorno irregular, sem seguir o padrão arqueado dos dentes vizinhos;
- 1 ponto: contorno gengival normal, seguindo o padrão em arcos dos dentes vizinhos;

c) textura do tecido gengival – TTG:

- 0 pontos: presença de cicatriz na área da incisão ou presença de queiloide;

- 1 ponto: ausência de cicatriz na área da incisão ou presença de queiloide;
- d) alinhamento da junção mucogengival - ALMG:
 - 0 pontos: a linha mucogengival não está alinhada com a linha dos dentes vizinhos;
 - 1 ponto: a linha mucogengival está alinhada com a linha dos dentes vizinhos;
- e) cor do tecido gengival – CG:
 - 0 pontos: a cor do tecido gengival do dente que recebeu o tratamento não é a mesma da cor do tecido dos dentes vizinhos;
 - 1 ponto: a cor do tecido gengival do dente que recebeu o tratamento é a mesma da cor do tecido dos dentes vizinhos.

Os dentes incluídos no presente estudo receberam a pontuação de cada item analisado. A pontuação de cada dente incluído no estudo foi dada por 2 profissionais diferentes (ACFB e CFA), os quais estavam cegos para os tratamentos realizados. Em seguida cada dente recebeu uma média utilizando os 2 julgamentos e, então, os grupos foram comparados entre si.

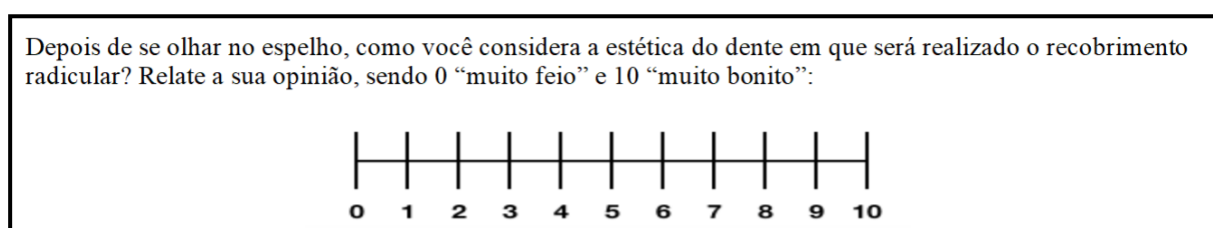
3.5 Medidas dos parâmetros centrados no paciente

3.5.1 Estética

Além da sua análise profissional, a estética também foi aferida pelo ponto

de vista do paciente envolvido na pesquisa. Com auxílio de um espelho de mão, era solicitado ao paciente que visualizasse os dentes em questão antes e seis meses após o procedimento, e quantificasse a sua percepção de estética por meio de uma escala VAS, onde o extremo esquerdo da escala significava “muito feio” e o direito “muito bonito” (Figura 8).

Figura 8 – Escala analógica visual (VAS) para análise estética

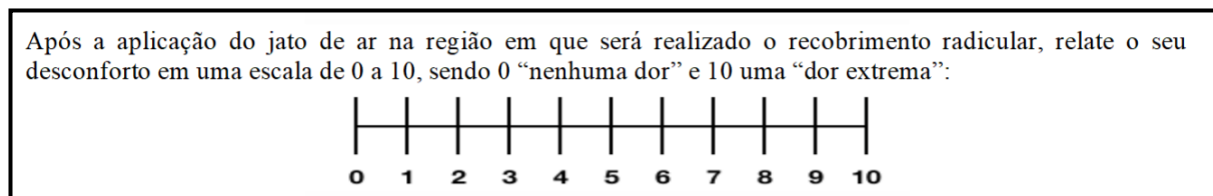


Fonte: Elaborado pelo autor.

3.5.2 Hipersensibilidade dentinária

Para análise da hipersensibilidade dentinária, os dentes envolvidos no estudo receberam um jato de ar por 2 segundos e os indivíduos eram solicitados a atribuir a magnitude da dor por meio de uma escala analógica visual (VAS) (Figura 9). A HD foi avaliada no baseline, três e seis meses pós-operatórios.

Figura 9 – Escala analógica visual (VAS) para análise da hipersensibilidade dentinária



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.5.3 Morbidade pós-operatória

Para análise da dor e desconforto pós-operatórios, os quais foram aferidos por meio do número de analgésicos ingeridos e da intensidade da dor, foi utilizado um diário pós-operatório descrito por Tonetti et al. (2018) (Apêndice A). Além disso, o tempo de recuperação também foi aferido e foi determinado como o tempo necessário, em dias, para a ausência de dor, ou seja, para que o valor da VAS fosse registrado como igual a zero. Os pacientes foram instruídos a preencherem o diário durante os 14 dias após o procedimento cirúrgico.

3.6 Eventos pós-operatórios

3.6.1 Edema

O edema tecidual foi avaliado 7 dias após a cirurgia e recebeu pontuações

(0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; ou 3 = grave) (Sanz-Moliner et al., 2013; Santamaria et al., 2022a).

3.7 Análise estatística

A estatística descritiva foi expressa como média $\pm$ desvio padrão (SD) e a normalidade dos dados foi testada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Os dados referentes à RG, PS, NIC, ATQ, ETQ, Δ ATQ, Δ ETQ, %RC, HD, estética (VAS), Intensidade da dor (1ª semana), Tempo para ausência de dor (dias), Número de analgésicos e Tempo usando analgésicos (dias) não apresentaram distribuição normal, portanto, testes não paramétricos foram utilizados para comparações intragrupo (*Friedman's 2-way ANOVA by ranks*) e intergrupo (*Kruskal-Wallis one-way analysis-of -variance by ranks test*). Apenas os dados referentes ao parâmetro RecRed apresentou distribuição normal. Dessa forma, a sua comparação foi feita por meio do *One-way analysis of variance* (ANOVA) seguido do teste *post hoc de Tukey*.

A frequência de recobrimento radicular completo (CRC) e edema tecidual foram analisados por meio do *Chi-squared test*. Os parâmetros de RES (MG, CMG, TTG, ALMG, CG e a pontuação total não apresentaram distribuição normal e foram analisados pelo teste *Kruskal-Wallis one-way analysis-of-variance by ranks*. A frequência de casos sem estética, parcialmente estéticos e sem estética nenhuma foram analisados por meio do *Chi-squared test*. Um nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) foi adotado.

Para identificar variáveis no *baseline* que pudessem prever o sucesso do recobrimento radicular, foram ajustados modelos de regressão logística e linear. As variáveis independentes incluíram RG, ATQ, ETQ, AP, LP e GRUPO. A

variável dependente, %RC após 6 meses, foi dividida em duas categorias: Categoria A (%RC de 100 a 80%), considerada como sucesso, e Categoria B (%RC de 80 a 0%). O ponto de corte foi escolhido com base na média de %RC de 80,9%, conforme relatado em uma revisão sistemática (Chambrone, Tatakis, 2015).

Foram desenvolvidos três modelos de regressão para todos os grupos de tratamento (CAF, CAF+FG e CAF+iPRF+FG) e três para os pacientes que receberam biomaterial (CAF+FG e CAF+iPRF+FG). O grupo CAF foi escolhido como referência no modelo logístico, e a categoria "não" para CRC e RC<80% foi nomeada como referência para as variáveis de resposta de cada modelo logístico.

Para validar os modelos logísticos, foi utilizado o método *k-fold* ($k=10$) e a curva ROC. No método *k-fold*, o conjunto de dados foi dividido em subconjuntos de treinamento e teste. Com base no modelo ajustado com o subconjunto de treinamento, as previsões foram calculadas usando o subconjunto de teste. Em seguida, o coeficiente de concordância *Kappa* e a acurácia do modelo foram calculados. Além disso, a sensibilidade e a especificidade do modelo foram avaliadas usando o conjunto de dados completo por meio da área sob a curva ROC. Para avaliar a qualidade do modelo linear, foram verificadas a distribuição dos resíduos, multicolinearidade e homocedasticidade. Todas essas análises foram realizadas usando o programa R com os pacotes especificados: *pacman*, *gtsummary*, *caret*, *ROCR* e *ggplot*.

4 RESULTADO

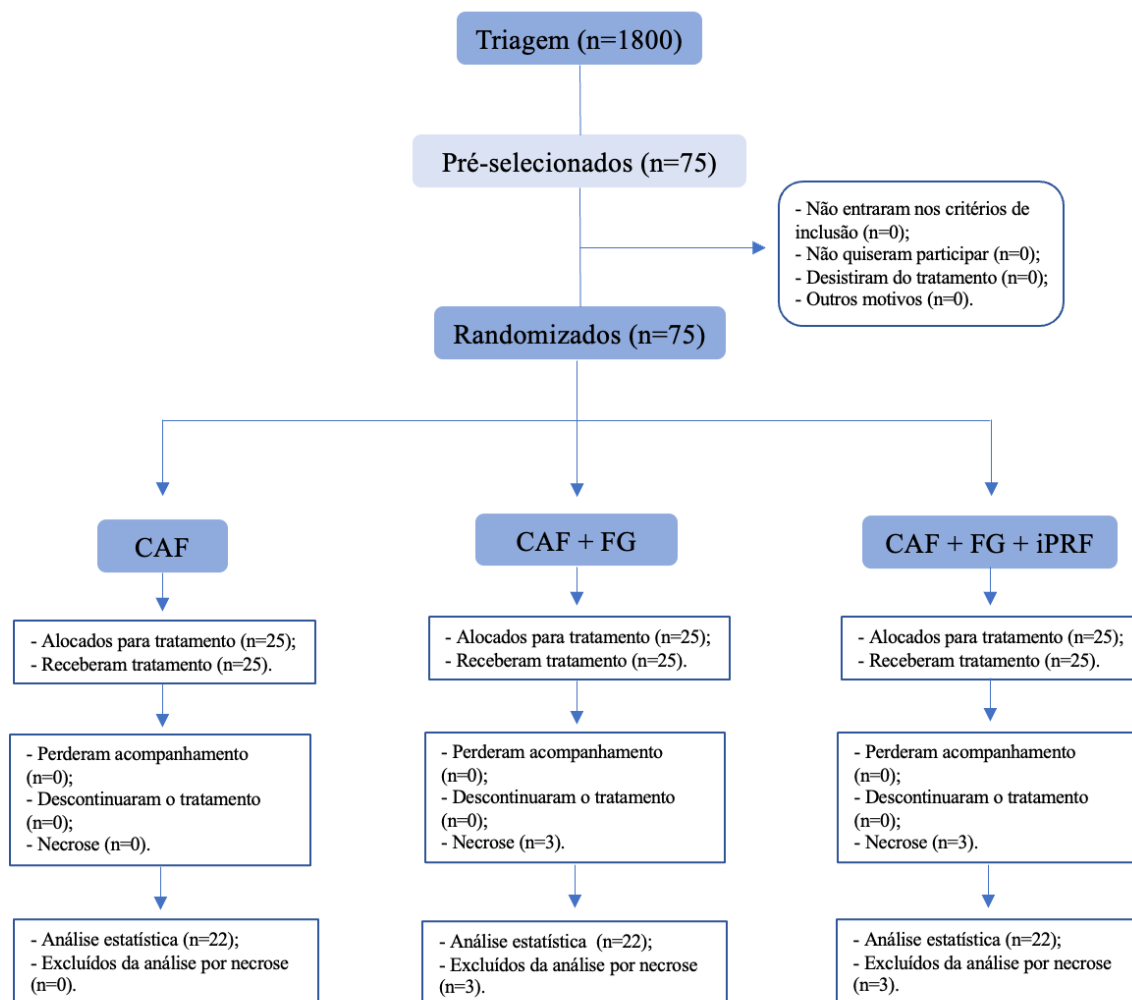
Na presente investigação, 75 pacientes foram recrutados de acordo com critérios pré-estabelecidos de inclusão e exclusão e receberam o tratamento. No entanto, para a análise estatística, foram considerados 66 pacientes, com um total de 22 pacientes em cada grupo. A figura 10 ilustra o diagrama de fluxo do estudo.

A amostra apresentou-se homogênea e não foi observado diferença estatística significativa entre os grupos em termos de idade, sexo e grupo de dentes tratados. Os dados demográficos dos pacientes incluídos estão dispostos na tabela 1.

Embora tenham sido observados casos de necrose nos grupos que receberam a FG, a cicatrização ocorreu de forma satisfatória e sem intercorrências ao longo de todo o período de acompanhamento para todos os pacientes incluídos na análise estatística. Dessa forma, nenhum desses pacientes apresentaram exposição, perda, infecção ou reação de hipersensibilidade ao enxerto xenógeno. Ademais, os índices de placa (IP) e gengival (IG) foram mantidos em níveis relativamente baixos durante todo o período de acompanhamento (<25%).

Os dados das medidas clínicas realizadas no baseline, três e seis meses foram descritos como média e desvio-padrão e estão apresentados na tabela 2. A figura 11 ilustra a condição no *baseline* e o resultado de 6 meses de acompanhamento pós-operatório de um caso de cada grupo.

Figura 10 – Diagrama de fluxo do estudo



Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo (n=66)

	CAF (n=22)	CAF+FG (n=22)	CAF+FG+i-PRF (n=22)	<i>p</i>
Idade (anos)	44,73 ± 12,88	45,77 ± 9,52	43,23 ± 10,28	0,743*
Sexo	9 homens (40,9%) 13 mulheres (59,1%)	6 homens (27,3%) 16 mulheres (72,7%)	5 homens (22,7%) 17 mulheres (77,3%)	0,394 †
Dentes	9 caninos (40,9%) 13 pré-molares (59,1%)	13 caninos (59,1%) 9 pré-molares (40,9%)	12 caninos (54,5%) 10 pré-molares (45,5%)	0,454 †
Arco	14 Superior (63,6%) 8 Inferior (36,4%)	16 Superior (72,7%) 6 Inferior (27,3%)	13 Superior (59,1%) 9 Inferior (40,9%)	0,627 †

Legenda: Dados de idade foram relatados como média ± desvio-padrão, em anos. Dados de gênero, elementos dentários e arcos envolvidos foram relatados como frequência numérica e porcentagem. Valores de *p*: **One-Way Analysis of Variance* (ANOVA); † *Pearson's Chi-Square Test*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 11 – Casos ilustrativos com seis meses de acompanhamento pós-operatórios



Legenda: a, b) Grupo controle (CAF): *baseline* e seis meses de acompanhamento pós-operatório, respectivamente; c, d) Grupo CAF+FG: *baseline* e seis meses de acompanhamento pós-operatório, respectivamente; e, f) Grupo CAF+FG+i-PRF: *baseline* e seis meses de acompanhamento pós-operatório, respectivamente.

Fonte: Elaborado pelo autor e adaptado de Santamaria et al., 2023b (fotos e-f).

Tabela 2 – Parâmetros clínicos no *baseline*, três e seis meses (n=66)

	CAF (n=22)			CAF+FG (n=22)			CAF+FG+i-PRF (n=22)		
	BL	3M	6M	BL	3M	6M	BL	3M	6M
RG (mm)	2,83 ± 0,68Aa	0,73 ± 0,85Ba	0,81 ± 0,82Ba	2,66 ± 0,56Aa	0,93 ± 0,99Ba	0,95 ± 1,03Ba	2,52 ± 0,52Aa	0,89 ± 0,77Ba	0,89 ± 0,74Ba
PS (mm)	1,32 ± 0,56Aa	1,5 ± 0,51Aa	1,57 ± 0,58Aa	1,36 ± 0,49Aa	1,41 ± 0,50Aa	1,36 ± 0,49Aa	1,57 ± 0,49Aa	1,80 ± 0,70Aa	1,64 ± 0,58Aa
NIC (mm)	4,15 ± 0,88Aa	2,23 ± 1,0Ba	2,38 ± 1,06Ba	4,01 ± 0,66Aa	2,34 ± 1,37Ba	2,31 ± 1,35Ba	4,09 ± 0,59Aa	2,69 ± 0,67Ba	2,53 ± 1,04Ba
ATQ (mm)	2,15 ± 1,17Aa	2,11 ± 1,04Aa	2,43 ± 1,08Aa	2,04 ± 1,11Aa	2,23 ± 1,02Aa	2,39 ± 1,00Aa	2,27 ± 1,10Aa	2,18 ± 1,19Aa	2,27 ± 1,02Aa
ETQ (mm)	1,01 ± 0,4Aa	1,13 ± 0,29Aa	1,13 ± 0,28Aa	0,86 ± 0,30Aa	1,44 ± 0,38Bb	1,29 ± 0,30Bb	0,87 ± 0,33Aa	1,42 ± 0,42Bb	1,35 ± 0,36Bb

Legenda: BL, *baseline*; 3M, 3 meses; 6M, 6 meses; RG, recessão gengival; PS, profundidade de sondagem; NIC, nível de inserção clínica; ATQ, altura de tecido queratinizado; ETQ, espessura de tecido queratinizado. Dados expressos como média ± desvio-padrão, em milímetros. Letras maiúsculas distintas representam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na comparação intragrupo – *Friedman's 2-way ANOVA by ranks*. Letras minúsculas distintas representam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na comparação intergrupo – *Kruskal-Wallis one-way analysis-of-variance by ranks test*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1 RG

Com relação ao parâmetro RG (altura da recessão gengival), foi observada na comparação intragrupo uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre *baseline* e três meses pós-operatórios em todos os grupos, demonstrando que ocorreu uma redução do defeito de recessão gengival. No entanto, os resultados mantiveram-se estáveis aos seis meses, não sendo observado diferença estatística nas comparações intragrupo ($p > 0,05$). Nas análises comparativas entre os grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos períodos avaliados ($p > 0,05$), como indicado na Tabela 2. Portanto, a adição da matriz colágena, seja no seu estado *in natura* ou funcionalizado, não conferiu benefícios adicionais em termos de recobrimento quando comparada apenas à utilização do retalho posicionado coronariamente.

4.2 PS

Os valores de profundidade de sondagem (PS) mantiveram-se baixos e estáveis durante todo o período de estudo, não sendo observadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) nas comparações intra e intergrupo em nenhum dos tempos avaliados (Tabela 2).

4.3 NIC

No que diz respeito ao nível de inserção clínica (NIC), nas análises comparativas intragrupos, todos os grupos demonstraram ganhos significativos nas comparações entre *baseline* e o período de três meses ($p < 0,05$). Em adição, esses ganhos se mantiveram estáveis entre os períodos de três e seis meses, sem evidência de diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos grupos avaliados ($p > 0,05$), conforme detalhado na Tabela 2. De forma semelhante, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum dos momentos de avaliação ($p > 0,05$) (Tabela 2).

4.4 ATQ

No que se refere à altura do tecido queratinizado (ATQ), as médias permaneceram estáveis ao longo de todo o período de estudo, e não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) nas análises intra e intergrupo em nenhum dos tempos avaliados, conforme demonstrado na Tabela 2.

4.5 ETQ

No que diz respeito à espessura do tecido queratinizado (ETQ), apenas os grupos CAF+FG e CAF+FG+i-PRF demonstraram um aumento estatisticamente

significativo ($p < 0,05$) aos três e seis meses em comparação com o baseline, conforme indicado na Tabela 2. Contudo, não se observaram diferenças entre os períodos de três e seis meses após a cirurgia. Além disso, nas análises comparativas entre os grupos, os grupos CAF+FG e CAF+FG +i-PRF exibiram uma ETQ maior aos três e seis meses em comparação com o grupo CAF ($p < 0,05$), como evidenciado na Tabela 2.

4.6 Mudanças nos parâmetros clínicos após seis meses pós-operatórios

Os valores dos parâmetros clínicos no *baseline* serviram como ponto de referência para a determinação das mudanças clínicas após seis meses de acompanhamento. Essas mudanças incluíram a redução da recessão gengival, a porcentagem de recobrimento radicular, a taxa de recobrimento radicular completo, bem como as alterações na altura e espessura do tecido queratinizado. Os dados foram apresentados em forma de média e desvio-padrão, os quais estão detalhados na Tabela 3.

Tabela 3 – Alterações nos parâmetros clínicos após seis meses (n=66)

	CAF (n=22)	CAF+FG (n=22)	CAF+FG+i-PRF (n=22)	<i>P</i>
RecRed (mm)	2,02 ± 1,06	1,70 ± 0,81	1,64 ± 0,80	0,333*
% RC (mm)	69,10 ± 33,84	67,44 ± 33,85	64,92 ± 28,37	0,715†
CRC [n (%)]	10 (45,4%)	9 (40,9%)	6 (27,3%)	0,433 [#]
ΔATQ (mm)	0,28 ± 1,04	0,35 ± 0,64	0,0 ± 0,61	0,387†
ΔETQ (mm)	0,12 ± 0,26a	0,43 ± 0,24b	0,48 ± 0,25b	0,000†

Legenda: RecRed, redução da recessão gengival; mm, milímetros; %RC, porcentagem de recobrimento radicular; CRC, recobrimento radicular completo; ΔATQ, ganho de altura de tecido queratinizado; ΔETQ, ganho de espessura de tecido queratinizado; n, frequência numérica. Letras minúsculas distintas representam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na comparação intergrupo. Valores de *p*: **One-way analysis of variance (ANOVA)*; †*Kruskal-Wallis one-way analysis-of variance by ranks test*; [#]*Chi-squared test*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.6.1 Redução da recessão gengival (RecRed)

O RecRed (redução da recessão gengival) representa a quantidade de recobrimento radicular alcançado. Todos os três grupos demonstraram um recobrimento radicular significativo, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles, conforme apresentado na Tabela 3. Portanto, a associação da matriz colágena, seja no seu estado *in natura* ou funcionalizado, não conferiu benefícios adicionais em termos de recobrimento quando comparada à utilização apenas do retalho posicionado coronariamente.

4.6.2 Porcentagem de recobrimento radicular (%RC)

Após seis meses, a média da porcentagem de recobrimento radicular (%RC) foi de $69,10 \pm 33,84\%$ para o grupo CAF, $67,44 \pm 33,85\%$ para o grupo CAF+FG e $64,92 \pm 28,37\%$ para o grupo CAF+FG+i-PRF. Notavelmente, todos os grupos apresentaram uma taxa de redução do defeito de recessão gengival similar, sem diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabela 3).

4.6.3 Recobrimento radicular completo (CRC)

No que diz respeito à frequência de recobrimento radicular completo (CRC), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (CAF = 45,4%; CAF+FG = 40,9%; CAF+FG+i-PRF = 27,3%) após seis meses de acompanhamento, como demonstrado na Tabela 3 ($p = 0,433$).

4.6.4 Ganho ATQ (Δ ATQ)

Após seis meses, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na alteração da altura do tecido queratinizado (Δ ATQ) entre os grupos (CAF = $0,28 \pm 1,04$ mm; CAF+FG = $0,35 \pm 0,64$ mm; CAF+FG+i-PRF = $0,0 \pm 0,61$ mm; $p = 0,387$), como apresentado na Tabela 3.

4.6.5 Ganho ETQ (Δ ETQ)

No que concerne ao ganho em espessura de tecido queratinizado (Δ ETQ) após seis meses, observou-se uma taxa de ganho mais elevada nos grupos CAF+FG ($0,43 \pm 0,24$ mm) e CAF+FG+i-PRF ($0,48 \pm 0,25$ mm) em comparação com o grupo CAF ($0,12 \pm 0,26$ mm), com um valor de $p = 0,000$ (Tabela 3). No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam a matriz colágena ($p > 0,05$), como apresentado na Tabela 3.

4.6.6 Subanálises

Com o intuito de identificar variáveis clínicas no *baseline* que poderiam prever o sucesso do recobrimento radicular, foram ajustados modelos de regressão logística e linear (Tabelas 4 e 5, respectivamente). Com base nos resultados das análises de regressão realizadas com todos os grupos de tratamento no presente estudo, observou-se que o uso da FG (grupo CAF+FG) demonstra uma tendência significativa de aumentar a probabilidade de alcançar o CRC em comparação com o grupo de referência (CAF) (OR = 1,4, $p = 0,05$) (Tabela 4). Além disso, notou-se uma tendência indicando que o aumento da largura da papila está associado a uma probabilidade 3,1 vezes maior de alcançar o desfecho de sucesso ($p = 0,06$) (Tabela 4). No que diz respeito à interação entre a extensão da RG no *baseline* (RG_BL) e o uso da FG (grupo CAF+FG), observou-se uma tendência que sugere uma redução na probabilidade de CRC quando este biomaterial é aplicado em defeitos de RG mais extensos (OR = 5,9, $p = 0,05$)

(Tabela 4). É importante destacar que este modelo de análise apresentou uma acurácia de 63%, um *kappa* ajustado de 0,27 e uma área sob a curva de 76,48% (IC 95%: 64,48-88,49%).

A influência da largura da papila no *baseline* também é observada no modelo com a variável resposta RC>80%. Verifica-se que papilas mais largas aumentam em cinco vezes a chance de o sítio atingir uma porcentagem de RC satisfatória, independentemente do tipo de tratamento empregado (OR=5,1, p=0,004). Para este modelo, observou-se uma acurácia de 69,69%, um *kappa* ajustado de 0,39 e uma área sob a curva de 72,27% (IC 95%: 59,85-84,69%) (Tabela 4).

Ao avaliar a %RC como o resultado do modelo linear, observa-se que o uso da matriz e a LP têm um impacto positivo na %RC ($\beta=91,79$, p=0,02; $\beta=24,415$, p=0,001, respectivamente) (Tabela 5). Por outro lado, aplicar a matriz em RG extensas tem um impacto negativo no modelo ($\beta=-32,512$, p=0,03) (Tabela 5). Este modelo apresentou normalidade (teste de *Shapiro-Wilk*, p = 0,64), independência (teste de *Durbin-Watson*, p = 0,08) e ausência de heterocedasticidade nos resíduos (teste de *Breusch-Pagan*, p = 0,49).

As análises que incluíram apenas os grupos que receberam o biomaterial (CAF+FG e CAF+iPRF+FG) demonstrou que a RG inicial atua como um fator preditivo para o CRC (Tabela 4). Neste modelo, defeitos de RG extensos são menos propensos a alcançar o sucesso da terapia ($\beta=-3,005$, p = 0,015) (Tabela 4) e foi observado uma acurácia de 75%, *kappa* ajustado de 0,5 e uma área sob a curva de 74,94% (IC 95%: 58,59-91,30%). Diferentemente do modelo que englobou os 3 grupos de tratamento, nenhuma variável com potencial preditivo foi encontrada no modelo logístico com a variável de resposta RC>80% (Tabela 4). Em contrapartida, uma tendência de impacto positivo da LP na %RC foi observada no modelo linear ($\beta=17,468$, p = 0,053) (Tabela 5). Para o teste do modelo linear, também foi observada normalidade (teste de *Shapiro-Wilk*,

$p=0,09$), independência (teste de *Durbin-Watson*, $p = 0,11$) e ausência de heterocedasticidade nos resíduos (teste de *Breusch-Pagan*, $p = 0,88$).

Tabela 4 – Regressão logística

CRC (Análise todos os grupos)	Coefficiente (β)	Std. Error	Z value	Pr(> z)	OR (2,5-97,5%)
<i>Intercept</i>	-5,0679	3,3255	-1,524	0,1275	6,29 ⁻³ (9,2 ⁻⁶ -4,2)
RG_BL	0,1020	0,6732	0,151	0,8796	1,1 (2,9 ⁻¹ -4,1)
Grupo FG	7,2646	3,4805	1,892	0,0585	1,4 (7,6 ⁻¹ -2,65)
Grupo iPRF	2,5936	3,2925	0,788	0,4309	1,3 (2,1 ⁻² -8,4)
LP_baseline	1,1589	0,6237	1,858	0,0631	3,1 (9,3 ⁻¹ -1,0)
RG_BL*GrupoFG	-2,8261	1,4458	-1,955	0,0506	5,9 ⁻² (3,4 ⁻³ -1,0)
RG_BL*GrupoiPRF	-1,4076	1,2563	-1,120	0,2625	2,4 ⁻¹ (2,0 ⁻² -2,8)
CRC (Análise somente biomateriais)	Coefficiente (β)	Std. Error	Z value	Pr(> z)	OR (2,5-97,5%)
<i>Intercept</i>	7,390	3,191	2,316	0,0206	1,6 (3,1-8,4)
RG_BL	-3,005	1,242	-2,420	0,0155	4,9 ⁻² (4,3 ⁻³ -5,6 ⁻¹)
Grupo iPRF	-5,908	3,968	-1,489	0,1366	2,7 ⁻³ (1,1 ⁻⁶ -6,4)
RG_BL*GrupoiPRF	2,006	1,568	1,279	0,2007	7,43 (3,4 ⁻¹ -1,6)
RC 80% (Análise todos os grupos)	Coefficiente (β)	Std. Error	Z value	Pr(> z)	OR (2,5-97,5%)
<i>Intercept</i>	-6,7188	2,3511	-2,858	0,00427	0,001 (1,2 ⁻⁵ -0,1)
LP_baseline	1,6459	0,5784	2,846	0,00443	5,1 (1,6-16,1)
Grupo FG	0,4716	0,6534	0,722	0,47040	1,6 (4,4 ⁻¹ -5,7)
Grupo iPRF	-0,3618	0,6628	-0,546	0,58508	0,69 (1,8 ⁻¹ -2,5)
RC 80% (Análise somente biomateriais)	Coefficiente (β)	Std. Error	Z value	Pr(> z)	OR (2,5-97,5%)
<i>Intercept</i>	-6,5537	4,0385	-1,623	0,105	0,001 (5,2 ⁻⁷ -3,9)
LP_baseline	1,7263	1,0516	1,642	0,101	5,6 (7,1 ⁻¹ -4,4)
Grupo iPRF	1,3216	5,3188	0,248	0,804	3,7 (1,1 ⁻⁴ -1,2)
LP_baseline*GrupoiPRF	-0,5303	1,3442	-0,395	0,693	0,5 (4,2 ⁻² -8,2)

Legenda; CRC, recobrimento radicular completo; RG_BL, recessão gengival inicial; Grupo FG, grupo CAF+FG; Grupo i-PRF, grupo CAF+FG+i-PRF; RC, porcentagem de recobrimento radicular; LP_baseline, largura inicial da papila. *Std. Error*, erro padrão.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 5 – Regressão linear

%RC (Análise todos os grupos)	Coefficiente (β)	Std. Error	t value	Pr(> t)
<i>Intercept</i>	-74,397	41,075	-1,811	0,007519
RG_BL	16,588	9,212	1,801	0,07688
Grupo FG	91,790	40,840	2,248	0,02836
Grupo iPRF	56,853	41,162	1,381	0,17243
LP_baseline	24,415	7,358	3,318	0,00156
RG_BL*GrupoFG	-32,512	14,739	-2,206	0,03130
RG_BL*GrupoiPRF	-22,939	15,278	-1,501	0,13857
%RC (Análise somente biomateriais)	Coefficiente (β)	Std. Error	t value	Pr(> t)
<i>Intercept</i>	53,669	54,816	0,979	0,3336
RG_BL	-19,681	12,052	-1,633	0,1105
Grupo iPRF	-47,335	45,815	-1,003	0,3079
LP_baseline	17,468	8,775	1,991	0,0536
RG BL*GrupoiPRF	14,973	17,676	0,847	0,4021

Legenda; CRC, recobrimento radicular completo; RG_BL, recessão gengival inicial; Grupo FG, grupo CAF+FG; Grupo i-PRF, grupo CAF+FG+i-PRF; RC, porcentagem de recobrimento radicular; LP_baseline, largura inicial da papila. *Std. Error*, erro padrão.

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.7 Avaliação estética profissional

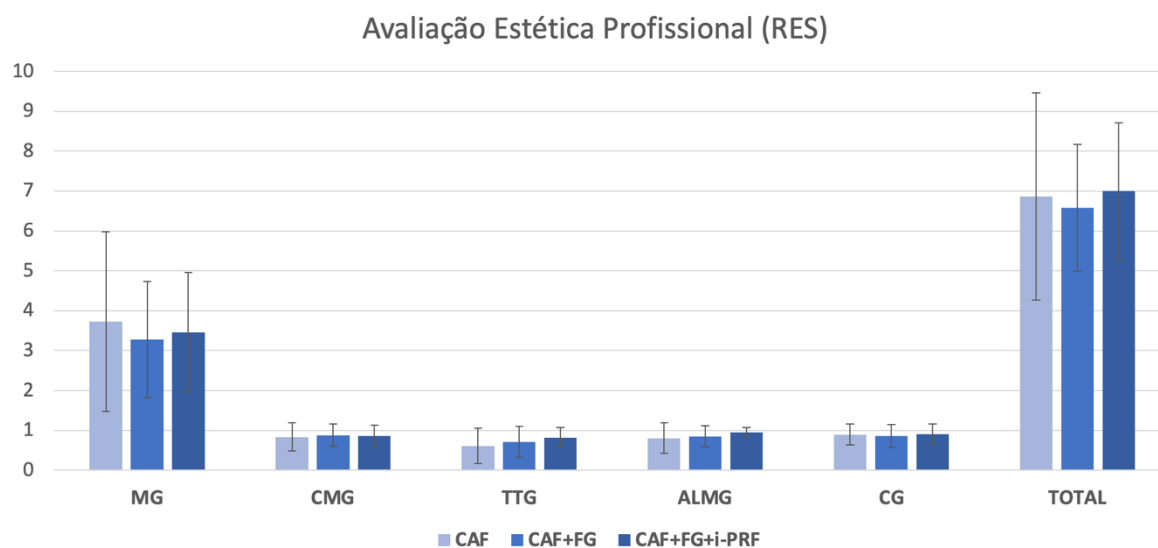
Além da percepção estética do paciente, a estética após seis meses também foi avaliada do ponto de vista profissional através do método RES (Cairo et al., 2009), com os dados ilustrados na figura 12.

Com relação à pontuação final, todos os grupos obtiveram resultados

satisfatórios ($CAF = 6,89 \pm 2,59$; $CAF+FG = 6,57 \pm 1,59$; $CAF+FG+i-PRF = 7,0 \pm 1,71$), e não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,748$). Ademais, quando os parâmetros do método RES foram analisados individualmente, também não foram observadas diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos ($p > 0,05$).

No que se refere ao grau de estética, nenhum caso foi classificado como sem estética (pontuação final igual a zero) em nenhum dos grupos avaliados. A frequência de casos parcialmente estéticos (pontuação final entre 1 e 9) foi alta em todos os grupos ($CAF = 81,8\%$; $CAF+FG = 95,5\%$; $CAF+FG+i-PRF = 90,9\%$), e não foram observadas diferenças estatisticamente relevantes ($p = 0,327$). Da mesma forma, a frequência de casos totalmente estéticos (pontuação final igual a 10) não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($CAF = 18,2\%$; $CAF+FG = 4,5\%$; $CAF+FG+i-PRF = 9,1\%$; $p = 0,327$).

Figura 12 – Avaliação estética profissional (RES) (n=66)



Legenda: MG, margem gingival; CMG, contorno da margem gingival; TTG, textura do tecido gingival; ALMG, alinhamento da junção mucogengival; CG, cor do tecido gingival. Valores descritos em média e desvio padrão. Valores de p : *Kruskal-Wallis one-way analysis-of-variance by ranks test* ($p > 0,05$).
 Fonte: Elaborada pelo autor.

4.8 Parâmetros centrados no paciente

Os dados referentes às análises centradas no paciente (estética, hipersensibilidade dentinária e morbidade pós-operatória) foram expressos como média e desvio-padrão e estão dispostos nas tabelas 6 e 7.

4.8.1 Estética

Excelente grau de satisfação estética foi alcançado em todos os grupos após seis meses de acompanhamento ($p < 0,05$) e não foram observadas diferenças relevantes nas comparações intergrupos ($p > 0,05$), conforme apresentado na tabela 6.

Tabela 6 – Parâmetros centrados no paciente no *baseline* (BL) e aos 6 meses pós-operatórios (n=66)

	CAF (n=22)		CAF+FG (n=22)		CAF+FG+i-PRF (n=22)	
	BL	6M	BL	6M	BL	6M
Estética (VAS)	4,18 ± 2,32 Aa	9,41 ± 1,10 Ba	4,4 ± 2,1 Aa	9,8 ± 0,7 Ba	2,9 ± 2,59 Aa	9,3 ± 1,24 Ba
HD (VAS)	4,32 ± 2,78 Aa	0,91 ± 2,24 Ba	3,1 ± 3,6 Aa	0,9 ± 1,8 Ba	2,9 ± 3,26 Aa	1,0 ± 2,37 Aa
Persistência HD [N (%)]	-	4 (18,2%) a	-	5 (22,7%) a	-	5 (22,7%) a
†						

Legenda: VAS, escala analógica visual; BL, *baseline*; 6M, 6 meses. HD, hipersensibilidade dentinária; N, número. Letras maiúsculas distintas representam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na comparação intragrupo – *Friedman's 2-way ANOVA by ranks*. Letras minúsculas distintas representam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na comparação intergrupo – *Kruskal-Wallis test*. † Pearson's *Chi-Square Test*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.8.2 Hipersensibilidade dentinária (HD)

No que diz respeito à redução da hipersensibilidade dentinária (HD) após 6 meses, observou-se uma melhora estatisticamente significativa apenas nos grupos CAF e CAF+FG. No entanto, os valores médios da Escala Visual Analógica (VAS) permaneceram baixos em todos os grupos durante o período de avaliação, e não foram identificadas diferenças estatisticamente relevantes nas comparações entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados (*baseline* e 6 meses) (Tabela 6). Ademais, a frequência de pacientes que relataram HD residual (persistência da HD) aos seis meses foi similar entre os grupos (CAF= 18,2%; CAF+FG= 22,7%; CAF+FG+i-PRF= 22,7%; $p > 0,05$), como apresentado na tabela 6.

4.8.3 Morbidade pós-operatória

A morbidade pós-operatória foi reportada pelo paciente através do preenchimento do diário pós-operatório (Tonetti et al., 2018) e os dados estão dispostos na tabela 7. No geral, os três grupos apresentaram uma taxa baixa de dor e/ou desconforto pós-operatórios.

Com relação à intensidade da dor, a qual foi mensurada pela média da VAS dos sete primeiros dias pós-operatórios, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,97$).

Considerando a média de analgésicos consumidos durante a primeira semana pós-operatória, também foram observados números baixos em todos os grupos e diferenças estatisticamente significativas entre eles não foram

observadas ($p = 0,46$). Ademais, a média de dias utilizando analgésico também foi baixa em todos os grupos, com ausência de diferença estatisticamente relevante ($p = 0,18$).

Por fim, o tempo médio de recuperação em dias, ou seja, o tempo necessário para ausência de dor ($VAS=0$), também foi avaliado e não foram observadas diferenças entre os grupos ($p = 0,11$).

Tabela 7 – Morbidade pós-operatória (n=66)

	CAF (n=22)	CAF+FG (n=22)	CAF+FG+i-PRF (n=22)	P
Intensidade da dor [1ª semana (média VAS)]	0,62 ± 0,93	1,32 ± 2,11	0,75 ± 1,49	0,97
Nº analgésicos [1ª semana (comprimidos)]	1,09 ± 0,61	3,0 ± 5,42	3,13 ± 5,42	0,46
Tempo usando analgésicos (dias)	1,04 ± 0,48	1,27 ± 2,16	1,77 ± 2,74	0,18
Tempo de recuperação (dias)	3,0 ± 2,86	5,36 ± 5,7	2,86 ± 3,88	0,11

Legenda: VAS, escala analógica visual; Tempo para ausência de dor, tempo necessário para $VAS=0$. Valores de p : *Kruskal-Wallis one-way analysis-of-variance by ranks test*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.9 Eventos pós-operatórios

4.9.1 Edema

O edema tecidual foi avaliado através de fotografias do 7º dia pós-operatório e recebeu as pontuações (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; ou 3 =

grave) (Sanz-Moliner et al., 2013; Santamaria et al., 2022a). Em comparação ao grupo CAF, o grau de edema tecidual foi maior nos grupos que receberam o biomaterial, como demonstrado na tabela 8. A frequência da ausência de edema foi de 18,2% para o grupo CAF+FG, 9,1% para o grupo CAF+FG, enquanto todos os pacientes do grupo CAF+FG+i-PRF apresentaram algum grau de edema. A maioria dos pacientes dos grupos CAF e CAF+FG apresentaram edema leve (45,5 % e 40,9%, respectivamente), enquanto no grupo CAF+FG+i-PRF foi observado edema moderado (54,5 %). Por fim, o edema grave foi observado apenas nos grupos CAF+FG e CAF+FG+i-PRF (22,7 % e 27,3 %, respectivamente).

Tabela 8 – Edema tecidual avaliado ao 7º dia pós-operatório (n=66)

Grupo	Edema	Frequência [N (%)]	<i>p</i>
CAF	Ausente	4 (18,2%)	0,025
CAF+FG		2 (9,1%)	
CAF+FG+i-PRF		0 (0%)	
CAF	Leve	10 (45,5%)	
CAF+FG		9 (40,9%)	
CAF+FG+i-PRF		4 (18,2%)	
CAF	Moderado	8 (36,3%)	
CAF+FG		6 (27,3%)	
CAF+FG+i-PRF		12 (54,5%)	
CAF	Grave	0 (0%)	
CAF+FG		5 (22,7%)	
CAF+FG+i-PRF		6 (27,3%)	

Legenda: Valores das diferentes classificações de edema pós-operatório expressos em frequência numérica (N) e porcentagem. Valores de *p*: *Chi-squared test*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5 DISCUSSÃO

Com base nos princípios da engenharia de tecidos, a estratégia de funcionalização das matrizes colágenas (MC) utilizando a Fibrina Rica em Plaquetas injetável (i-PRF) foi proposta para aumentar a bioatividade desses biomateriais (Al-Maawi et al., 2019; Blatt et al., 2020; Tavelli et al., 2022; Santamaria et al. 2023b) e, por conseguinte, aprimorar a sua eficácia clínica. Até o momento, este é o primeiro estudo clínico controlado e randomizado que avaliou a utilização do i-PRF para a biofuncionalização de uma matriz colágena de volume estável (FG) quando associada ao retalho posicionado coronariamente (CAF) no tratamento de defeitos de recessão gengival (GR) unitários.

No presente estudo, as três abordagens (CAF, CAF+FG e CAF+FG+i-PRF) demonstraram resultados semelhantes e satisfatórios após 6 meses pós-operatórios, resultando em redução significativa dos defeitos de RG. No entanto, a hipótese de superioridade da FG biofuncionalizada com i-PRF quando comparada à FG em seu estado *in natura* ou ao CAF sozinho não pode ser confirmada. Dessa forma, as análises comparativas entre os grupos não revelaram diferenças estatisticamente significativas em termos de recobrimento em nenhum dos períodos avaliados.

As evidências científicas sobre a utilização da FG para o tratamento de RGs ainda são insuficientes na literatura e, com o melhor do nosso conhecimento, existem apenas dois estudos clínicos avaliando o uso da FG para o tratamento de RGs unitárias associadas à JCE íntegra (Stefanini et al., 2020; McGuire et al., 2021), sendo que apenas um deles é um estudo clínico controlado e randomizado (McGuire et al., 2021).

O desfecho primário (RecRed) desta investigação indicou uma redução satisfatória em todos os três grupos, sem diferença estatística significativa entre

eles (CAF: $2,0 \pm 1,06$ mm; CAF+FG: $1,70 \pm 0,81$ mm e CAF+FG+i-PRF: $1,64 \pm 0,80$ mm). Ademais, o recobrimento radicular médio (%RC) foi similar entre o grupo CAF ($69,10 \pm 33,84\%$) e os grupos que receberam a matriz colágena (CAF+FG: $67,44 \pm 33,85\%$ e CAF+FG+i-PRF: $64,92 \pm 28,37\%$). Esses resultados estão em concordância com o que foi observado em um estudo clínico randomizado recente de não inferioridade que comparou o CAF associado ao CTG ou à FG para o tratamento de RGs unitárias (McGuire et al., 2022). Após 6 meses de acompanhamento pós-operatório, uma taxa de recobrimento radicular médio de $70,7 \pm 28,26\%$ foi observada no grupo CAF+FG, sendo essa similar às %RC fornecidas pelos grupos que receberam biomaterial no presente estudo (CAF+FG: $67,44 \pm 33,85\%$ e CAF+FG+i-PRF: $64,92 \pm 28,37\%$). Por outro lado, Stefanini e colaboradores (2020), em uma série de casos que avaliou pela primeira vez o uso da FG associada ao CAF para o tratamento de RGs unitárias, relataram uma média de RecRed de $3,0 \pm 0,5$ mm e %RC igual a $96,7 \pm 10,4\%$ após 6 meses de acompanhamento pós-operatório.

Apesar de não serem possíveis comparações diretas, estudos subsequentes avaliaram a utilização da FG no tratamento de outras condições clínicas, incluindo RGs múltiplas (Di Domenico et al., 2023) e defeitos combinados (DCs) (Santamaria et al., 2022b; Barootchi et al., 2023; Miguel et al., 2023), ou seja, RGs associadas a lesões cervicais não-cariosas (LCNCs). Di Domenico e colaboradores (2023) avaliaram o desempenho da FG como adjunta ao retalho posicionado coronariamente modificado (MCAF) ou ao túnel avançado coronariamente modificado (MCAT) para o tratamento de RGs múltiplas RT1. Os autores observaram que ambos os tratamentos forneceram resultados clínicos similares, com uma média de %RC igual $79,95 \pm 29,92 \%$ para o grupo MCAF e $64,74 \pm 40,5 \%$ para o grupo MCAT. Em uma série de casos recente, Miguel e colaboradores (2023) avaliaram o desempenho da FG associada ao CAF para o tratamento de DCs unitários parcialmente restaurados com resina composta e

observaram uma RecRed e taxa de recobrimento do defeito combinado (%CDC) iguais a 2,1 mm e 51,67 %, respectivamente aos 6 meses pós-operatórios. No tratamento de RGs múltiplas associadas a LCNCs parcialmente restauradas com resina composta, um relato de caso do mesmo grupo de pesquisa (Santamaria et al., 2022b), reportou uma %CDC igual a 69,05 % após 6 meses da realização do MCAF associado à FG. Essa taxa de recobrimento do DC é similar à observada em uma série de casos recente (Barootchi et al., 2023) na qual foi reportada uma %CDC igual a 74,81% aos 6 meses pós-operatórios.

Embora estudos pré-clínicos recentes (*in vitro* e *in vivo*) (Al-Maawi et al., 2019; Blatt et al., 2020) tenham observado um aumento no potencial regenerativo em diferentes matrizes colágenas comercialmente disponíveis quando utilizadas como dispositivos de liberação de fatores de crescimento após a sua biofuncionalização com i-PRF (Al-Maawi et al., 2019) e membranas de L-PRF (Blatt et al., 2020), esses achados ainda não foram observados clinicamente. Dessa forma, os resultados do presente estudo não corroboram com essas evidências pré-clínicas uma vez não foram identificados benefícios clínicos adicionais no desempenho da FG funcionalizada com i-PRF em comparação com a FG em seu estado *in natura* para o tratamento de RGs unitárias.

Evidências clínicas sobre a biofuncionalização de MCs ainda são escassas na literatura, com apenas um relato de caso publicado, o qual é proveniente desse estudo clínico randomizado. Nessa publicação, Santamaria e colaboradores (2023b) relataram uma RecRed de 4,0 mm e %RC de 100%. Esses resultados podem ter sido influenciados pela ampla faixa de tecido queratinizado que estava presente previamente ao procedimento cirúrgico (ATQ = 4,0 mm), uma vez que o aumento de 1 mm na ATQ inicial aumenta quase 6 vezes a probabilidade de alcançar o recobrimento radicular completo quando uma MC é utilizada (Maluta et al., 2021). Esse aumento é devido ao fato de que a presença de uma faixa residual de tecido queratinizado pode aumentar a estabilidade do enxerto e

retalho, reduzindo a contração tecidual após o avanço coronal do retalho (Stefanini et al., 2020; Maluta et al., 2021). Todavia, um estudo clínico recente avaliou a combinação do CTG com o i-PRF associado ao CAF para o tratamento de RGs profundas RT1 e RT2 e demonstrou que essa associação proporcionou benefícios adicionais em termos de redução dos defeitos de RG e aumento da faixa de tecido queratinizado quando comparada somente ao CAF+CTG (Ucak et al., 2020).

Embora o L-PRF não possa ser diretamente comparado com o i-PRF devido às diferenças em seus protocolos de obtenção e, consequentemente, nas características biológicas (Choukroun e Ghanaati, 2018), as evidências relacionadas à utilização de membranas de L-PRF no tratamento de RGs ainda são objeto de controvérsia. Uma *network* metanálise recente demonstrou que o uso do L-PRF não apresenta benefícios clínicos adicionais quando comparado ao CAF para procedimentos de recobrimento radicular (Moraschini et al., 2020). Por outro lado, Miron e colaboradores (2020) demonstraram em uma revisão sistemática com metanálise que, embora o L-PRF não forneça ganho de tecido queratinizado, o seu uso adjunto ao CAF está associado a uma maior %RC quando comparado somente ao retalho no tratamento de RGs. Esses resultados contraditórios podem ser explicados, em parte, pela falta de padronização dos protocolos de obtenção do L-PRF observada nos estudos clínicos disponíveis na literatura pois variações no tipo de centrífuga, tubos, velocidade e força centrífuga relativa podem alterar a composição das membranas e, consequentemente, o número de células, fatores de crescimento e citocinas (Miron et al., 2019).

O uso de agentes biológicos tornou-se fundamental na prática periodontal contemporânea, com a aplicação terapêutica de diversos agentes, como derivados plaquetários, proteínas derivadas da matriz do esmalte, proteína morfogenética óssea recombinante humana (rhBMP-2) e fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano (rhPDGF) (Avila-Ortiz et al., 2022). Embora

comparações diretas não sejam possíveis por se tratar de um agente biológico diferente do utilizado no presente estudo, Tavelli e colaboradores (2022) avaliaram a combinação entre um agente biológico, Fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano (rhPDGF), e a FG, associados ao MCAF, para o tratamento de RGs múltiplas. Os autores observaram que a adição do rhPDGF proporcionou resultados clínicos superiores aos obtidos com a FG hidratada apenas com solução salina, com uma média de %RC igual a 88,25% e 77,72% ($p = 0,02$), respectivamente.

Ao contrário das membranas utilizadas na regeneração óssea guiada, que têm a função de ser oclusivas e manter o espaço, as matrizes colágenas indicadas para o aumento de tecido mole funcionam como um *scaffold*, o qual é gradualmente degradado e substituído por um novo tecido conjuntivo à medida que a matriz é degradada. Dessa forma, esses substitutos mucosos precisam atender a dois critérios principais: estabilidade de volume ao longo do tempo e apresentar um comportamento biológico favorável para permitir a infiltração de vasos sanguíneos e células durante um período adequado, bem como a sua aceitação e incorporação ao leito receptor (Vallecillo et al., 2020) pois há evidências que a vascularização da zona central das MCs suínas ocorre no período entre 30 e 60 dias. Portanto, para que ocorra a integração do biomaterial e formação de novo tecido conjuntivo, a MC precisa permanecer intacta por um período de pelo menos 4 semanas (Bozkurt et al., 2014).

Um dos principais desafios relacionados a esses substitutos mucosos é a sua instabilidade de volume e rápida degradação. A biodegradação e subsequente reorganização das MCs têm implicações importantes em termos de proliferação e organização celular, interferindo com a formação estrutural funcional dos tecidos (Jarman-Smith et al., 2004). A resistência das fibras colágenas e a taxa de degradação desses biomateriais podem ser influenciadas pela combinação de colágeno com outros materiais, pela indução sintética de reticulação (*cross-*

linking) ou pelo aumento da espessura do colágeno (Vallecillo et al., 2021). Um estudo *in vitro* recente demonstrou que a FG apresenta uma maior resistência à degradação em comparação com outras MCs suínas disponíveis no mercado (Geistlich Mucograft® e Mucoderm®) (Vallecillo et al., 2021). Essa maior resistência à degradação observada na FG pode ser explicada pelas diferenças em sua composição em comparação com as outras matrizes testadas. Embora os três substitutos mucosos sejam predominantemente compostos pelo mesmo material, que é o colágeno suíno tipo I e III nativo, a FG é, de acordo com o fabricante, *smart-linked*, uma forma única de reticulação que confere a elasticidade, resistência e estabilidade de volume. A reticulação das fibras de colágeno por meio de métodos físicos, térmicos ou químicos tem demonstrado aumentar a resistência à degradação quando comparada ao estado nativo do colágeno (Vallecillo et al., 2021).

A evidência limitada do desempenho da FG, seja biofuncionalizada ou não com i-PRF, no tratamento de RGs, impede comparações formais com outras MCs disponíveis comercialmente e documentadas na literatura. Todavia, independentemente das diferenças estruturais entre esses substitutos mucosos, os resultados clínicos em termos de recobrimento radicular observados neste estudo estão em concordância com as evidências científicas disponíveis, onde estudos anteriores demonstraram que a redução do defeito de RG obtido por meio do CAF associado a outra geração de matriz colágena (sem colágeno de ligação cruzada) é semelhante ao resultado fornecido pelo CAF isolado (Jepsen et al., 2013; Stefanini et al., 2016; Moreira et al., 2016; Moraschini et al., 2020; Santamaria et al., 2022a).

A literatura relata uma ampla faixa de variação na frequência de CRC fornecido pelo CAF associado ou não a matrizes colágenas, variando de 8% a 60% (Cairo et al., 2014; Chambrone, Tatakis, 2015). No presente estudo, apesar da ausência de significância estatística, foi observada uma variação nas taxas de

CRC (CAF: 45,4%; CAF+FG: 40,9%; CAF+FG+i-PRF: 27,3%; $p = 0,433$). Assim, foram realizadas análises regressões logística e linear para entender quais parâmetros clínicos estavam interferindo na CRC e %RC. Essas análises secundárias demonstraram que a associação CAF+FG apresenta uma tendência de aumentar em 1,4 vezes a probabilidade de alcançar o CRC em comparação com o grupo CAF ($OR = 1,4$, $p = 0,05$). No entanto, observou-se uma tendência que sugere uma redução na probabilidade de CRC quando este biomaterial é aplicado em defeitos de RG mais extensos ($OR = 5,9^{-2}$, $p = 0,05$). Da mesma forma, o modelo de regressão linear demonstrou que a utilização da FG em RGs extensas tem um impacto negativo na %RC ($\beta = -32,512$, $p = 0,03$). Por fim, as análises que incluíram apenas os grupos que receberam o biomaterial, demonstraram que RGs extensas são menos propensas a alcançar o sucesso da terapia, ou seja, %RC entre 80 % e 100% ($\beta = -3,005$, $p = 0,015$). Contudo, embora os modelos tenham falhado em mostrar a influência de parâmetros clínicos iniciais como ATQ e ETQ, que sabidamente interferem com o resultado da terapia obtido com a associação de uma MC (Maluta et al., 2021; Miguel et al., 2022), essas análises secundárias indicaram que a LP apresenta uma influência positiva na %RC e no desfecho sucesso (%RC entre 80% e 100%). Isso demonstra que papilas mais largas aumentam em 5 vezes a chance de o sítio atingir uma %RC satisfatória independentemente do tipo de tratamento empregado ($OR = 5,1$, $p = 0,004$), corroborando com a literatura (Haghighati et al., 2009; Cairo et al., 2011; Zucchelli et al., 2020; Miguel et al., 2022). Embora o tratamento CAF+CTG tenha sido utilizado como categoria de referência em análises de regressão logística, Maluta e colaboradores (2021) observaram uma redução na probabilidade de obter CRC quando uma MC é utilizada. Ademais, o modelo realizado pelos autores identificou uma interação entre o tratamento e a ATQ no início do tratamento, destacando que a quantidade de tecido queratinizado é crítica ao utilizar uma MC (Maluta et al., 2021).

O recobrimento radicular e ganho de inserção clínica observados, juntamente com a ausência de mudanças clinicamente significativas na PS após 6 meses, sugerem que a redução do defeito de RG alcançada pela FG nos grupos CAF+FG e CAF+FG+i-PRF pode ser atribuído a formação de uma nova inserção conjuntiva. Esses resultados estão em consonância com o que foi observado por McGuire e colaboradores (2022).

Os dois grupos testes mostraram um ganho significativo na ETQ (CAF+FG: $0,43 \pm 0,24$ mm; CAF+FG+i-PRF $0,48 \pm 0,25$ mm). Ao contrário, isso não foi observado no grupo controle (CAF: $0,12 \pm 0,26$ mm), e a diferença entre os dois grupos testes em comparação com o CAF foi estatisticamente significativa ($p = 0,000$). O ganho na ETQ observado nos grupos que receberam a FG está de acordo com os ganhos reportados por outros estudos que utilizaram a mesma matriz colágena, como Stefanini e colaboradores (2020) ($0,4 \pm 0,34$ mm), Tavelli e colaboradores (2022) ($0,51 \pm 0,25$ mm), Barootchi e colaboradores (2023) (variando de 0,43 mm a 0,52 mm nos pontos de referência a 1,5 mm e 3 mm da margem gengival, respectivamente) e Miguel e colaboradores (0,42 mm). Além disso, os ganhos na ETQ observados no presente estudo são semelhantes aos obtidos com a utilização de outras matrizes colágenas (sem colágeno de ligação cruzada), conforme relatado em estudos anteriores (Jepsen et al., 2013; Moreira et al., 2016; Sangiorgio et al., 2017; Santamaria et al., 2022a; 2022b; Rossato et al., 2022).

Recentemente, estudos clínicos randomizados avaliaram o uso não cirúrgico do i-PRF (microagulhamento) para a modificação do fenótipo periodontal em áreas de fenótipo periodontal fino (Ozsagir et al., 2020; Manasa et al., 2023). Após seis meses de acompanhamento pós-operatório, os autores observaram um aumento na ETQ e sugeriram que o uso do i-PRF por meio do microagulhamento pode ser uma estratégia em potencial para aumentar a ETQ de forma não cirúrgica. Por outro lado, Ucak e colaboradores (2020) não observaram

diferenças estatisticamente significativas no ganho de ETQ fornecido pelo CAF+CTG+i-PRF quando comparado ao CAF+CTG, demonstrando que, assim como no presente estudo, o concentrado plaquetário não apresentou benefícios adicionais em termos de ETQ.

A estabilidade dos resultados do tratamento também pode ser influenciada pela ETQ. De acordo com as evidências atuais, o fenótipo periodontal e a sua modificação podem desempenhar um papel importante na prevenção da recorrência a longo prazo dos defeitos de RG (Barootchi et al., 2022). Contudo, estudos prospectivos com acompanhamentos longitudinais mais longos são necessários para confirmar se o aumento na ETQ promovido pela FG é suficiente para garantir a estabilidade a longo prazo.

Além disso, a literatura sugere que a adição de enxertos de tecido mole pode proporcionar mais benefícios para fenótipos finos e estreitos (Cairo et al., 2020a). A modificação do fenótipo periodontal em locais onde a ETQ é inferior a 0,80 mm está associado a uma maior chance de o recobrimento radicular completo ser alcançado (Baldi et al., 1999; Rebele et al., 2014; Rasperini et al., 2018). Ademais, a indicação de MCs em áreas com ETQ > 0,80 mm pode ser uma alternativa aos enxertos autógenos para evitar o espessamento excessivo do tecido queratinizado e complicações estéticas (Santamaria et al., 2014; Cairo et al., 2020a).

No que diz respeito à ATQ, não houve diferenças intra ou intergrupos em nenhum dos períodos avaliados. Esses resultados corroboram com estudos prévios que demonstraram que o aumento na faixa de tecido queratinizado em procedimentos de recobrimento radicular é mínimo quando o CTG não é utilizado (Cairo et al., 2014; Moreira et al., 2016; Santamaria et al., 2022a). Interessantemente, um estudo clínico recente (Ucak et al., 2020) reportou um maior ganho em ATQ obtido pelo grupo CAF+CTG+i-PRF quando comparado ao CAF+CTG para o tratamento de RGs unitárias ($4,0 \pm 1,3$ mm e $4,8 \pm 1,2$ mm,

respectivamente) após seis meses de acompanhamento pós-operatório.

Além da taxa de recobrimento radicular alcançado, outros fatores como a qualidade do tecido mole e os resultados estéticos relacionados, juntamente com a satisfação geral do paciente são de suma importância para a avaliação do resultado dos procedimentos para recobrimento radicular (Cairo et al., 2020b). A avaliação estética profissional, a qual foi realizada por meio do método RES (Cairo et al., 2009) mostrou resultados satisfatórios, sem diferença significativa entre os grupos (CAF: $6,86 \pm 2,59$; CAF+FG: $6,57 \pm 1,59$; CAF+FG+i-PRF: $7,0 \pm 1,71$; $p = 0,748$). Os resultados obtidos no presente estudo diferem da pontuação (RES=9) observada no estudo clínico piloto (série de casos) que avaliou o uso da FG para o tratamento de RGs unitárias (Stefanini et al., 2020). Essa discrepância pode ser explicada pela diferença na taxa de CRC observada entre os estudos pois a posição da margem gengival é o fator que mais influencia na pontuação final da avaliação RES.

É importante destacar que, até o momento, não estão disponíveis na literatura outros dados de análises estéticas profissionais para avaliar o desempenho da FG. No entanto, os resultados observados neste estudo são consistentes com estudos anteriores que avaliaram o CAF e a primeira geração de MCs. Por exemplo, um estudo recente (Santamaria et al., 2022a) encontrou um RES geral de 6.9 ± 1.6 para o grupo CAF e 6.9 ± 2.1 para o grupo CAF+MC. No entanto, esses resultados da associação CAF+MC são ligeiramente diferentes dos observados por Sangiorgio e colaboradores (2017) para os grupos CAF (7.71 ± 2.01) e CAF+MC (8.29 ± 2.54). Novamente, ao interpretar esses resultados, é importante considerar que a pontuação total da RES é sensível à quantidade de recobrimento radicular alcançado (até 6 pontos de um total de 10) (Cairo et al., 2009). Portanto, essas diferenças podem ter sido influenciadas pelas diferentes taxas de CRC observadas nos estudos.

A queixa estética do paciente é frequentemente a principal indicação para

os procedimentos de recobrimento radicular, conforme relatado na literatura (Zaher et al., 2005; Kerner et al., 2008). No presente estudo, a análise centrada no paciente mostrou que as três terapias alcançaram excelente grau de satisfação estética após 6 meses de acompanhamento, corroborando com estudos anteriores (Moreira et al., 2016; Sangiorgio et al., 2017; Santamaria et al., 2022a).

Além das preocupações estéticas dos pacientes, a hipersensibilidade dentinária é uma queixa comum associada à presença de recessões gengivais em adultos (Douglas de Oliveira et al., 2013a; 2013b). Após 6 meses, tanto os grupos CAF como CAF+FG apresentaram uma diminuição significativa na hipersensibilidade dentinária. No entanto, o grupo CAF+FG+i-PRF não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o *baseline* ($2,9 \pm 3,26$) e os 6 meses pós-operatórios ($1,0 \pm 2,37$), corroborando com estudos anteriores que indicaram que não há evidências científicas suficientes para concluir que os procedimentos cirúrgicos de recobrimento radicular reduzem de forma previsível a hipersensibilidade dentinária (Douglas de Oliveira et al., 2013b). Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos períodos avaliados, nem na frequência de HD residual após o tratamento. Portanto, esses resultados sugerem que as três abordagens podem ser indicadas para reduzir a HD.

Procedimentos cirúrgicos para recobrimento radicular geralmente são bem tolerados pelos pacientes e apresentam um baixo grau de morbidade pós-operatória (Cairo et al., 2008; Cortellini, Pini-Prato, 2012; Cairo et al., 2020b; Santamaria et al., 2022a). No presente estudo, considerando a intensidade da dor reportada durante a 1ª semana pós-operatória, foi observado um baixo grau de desconforto nos três grupos (CAF: $0,62 \pm 0,93$; CAF+FG: $1,32 \pm 2,11$; CAF+FG+i-PRF: $0,75 \pm 1,49$; $p = 0,97$) e um baixo consumo de analgésicos durante esse período (CAF: $1,09 \pm 0,61$; CAF+FG: $3,0 \pm 5,42$; CAF+FG+i-PRF: $3,13 \pm 5,42$; $p = 0,46$). Similarmente, o tempo consumindo analgésicos (dias) e o

tempo de recuperação (tempo necessário para VAS=0) foram baixos e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, embora a hipótese de superioridade da FG biofuncionalizada com i-PRF para a modulação da dor não possa ser confirmada, esses resultados corroboram com estudos anteriores que demonstraram que a adição de MCs não aumenta a morbidade ou a dor pós-operatórias associadas somente ao retalho (Cairo et al., 2020b) e que o uso do L-PRF não apresenta superioridade em relação ao CAF (Chambrone et al., 2022b). Além disso, é importante ressaltar que todos os grupos receberam administração preemptiva de Dexatametasona 4 mg, influenciando na modulação da dor.

As complicações após procedimentos de recobrimento radicular, embora raras, muitas vezes não são amplamente investigadas ou relatadas em estudos clínicos randomizados (Cairo et al., 2014). No presente estudo, apenas os grupos que receberam o biomaterial observaram casos de necrose. Além disso, os grupos que receberam o biomaterial apresentaram uma maior frequência de edema tecidual entre o terceiro e décimo quarto dia pós-operatório quando comparados ao grupo CAF ($p = 0,025$). É sabido que as MCs disponíveis atualmente podem gerar diferentes respostas inflamatórias devido às suas características estruturais distintas (Barbeck et al., 2015), o que pode influenciar a velocidade de sua degradação e, consequentemente, sua capacidade de manter o espaço para o repovoamento celular seletivo durante a fase de cicatrização. Em adição, estudos pré-clínicos e clínicos anteriores demonstraram um número significativamente elevado de reações inflamatórias nos tecidos moles adjacentes (Becker et al. 2009; Annen et al., 2011), o que pode explicar a frequência elevada de edema observada nos dois grupos que receberam a FG.

Essa nova geração de matriz colágena, devido à presença de colágeno *cross-linked*, apresenta uma alta elasticidade. Dessa forma, qualquer pressão aplicada à matriz durante o manuseio ou procedimento cirúrgico resulta em uma

compressão inicial do biomaterial, o qual recupera seu volume inicial em questão de minutos e pode gerar pressão sob o retalho (Stefanini et al., 2020). Ademais, após a sua hidratação, devido à sua capacidade de absorver fluidos imediatamente, a FG apresenta um aumento de cerca de 25% no seu volume (Stefanini et al., 2020). Essas propriedades mecânicas da FG, as quais podem gerar pressão excessiva sob o retalho e prejudicar a sua vascularização, além da reação inflamatória gerada por ela, podem ter influenciado a frequência de necrose observada no presente estudo. Esse é um achado que já foi observado em outros estudos que utilizaram essa MC (Thoma et al., 2016; Stefanini et al., 2020; McGuire et al., 2022) e membranas colágenas *cross-linked* para regeneração óssea guiada (Becker et al. 2009; Annen et al., 2011). Dessa forma, estudos clínicos são necessários para avaliar o desempenho desse biomaterial quando associado a diferentes desenhos de retalhos (Lee et al., 2022) e técnicas de sutura distintas para estabilização da FG.

O i-PRF é um concentrado sanguíneo obtido por meio da centrifugação em baixa velocidade e devido à consequente redução da força G, apresenta um número aumentado de leucócitos e plaquetas quando comparado ao L-PRF (Choukroun, Ghanaati, 2017). Essas diferenças na composição celular estão associadas a uma maior liberação de citocinas e fatores de crescimento derivados de plaquetas e leucócitos. Dessa forma, como os leucócitos apresentam um papel crucial na cicatrização de feridas e no processo de regeneração, estudos *in vitro* sugerem que a sua presença nos concentrados plaquetários está associada a uma capacidade aprimorada de regeneração (Choukroun, Ghanaati, 2017; Al-Maawi et al., 2019; Blatt et al., 2020). No presente estudo, observamos que o uso do i-PRF parece estar associado a uma resposta inflamatória mais acentuada em determinados pacientes, a qual é evidenciada pela maior frequência de indivíduos que apresentaram edema tecidual moderado a grave quando comparados ao grupo CAF+FG ($p = 0,025$). Um estudo clínico que avaliou o efeito das membranas de

L-PRF no ganho em espessura da mucosa peri-implantar também observou uma resposta inflamatória acentuada (Hehn et al., 2016), a qual foi evidenciada pela deiscência do retalho e perda total da mucosa queratinizada em todos os pacientes que receberam a membrana, independentemente de os retalhos terem sido suturados totalmente livres de tensão.

Evidências derivadas de estudos *in vitro* indicam que os concentrados plaquetários ricos em leucócitos, em comparação com os produtos de baixo teor de leucócitos (Plasma Rico em Plaquetas – PRP), podem exibir efeitos desfavoráveis em determinados tecidos, como, por exemplo, em lesões musculares (Puidokas et al., 2019). Essa resposta desfavorável é atribuída à presença de um estado inflamatório prolongado durante a fase de reparo dos tecidos afetados (Puidokas et al., 2019).

Numerosas moléculas bioativas, como a interleucina-1 β (IL-1 β) e a metaloproteinase-9 (MMP-9), estão associadas aos leucócitos, principalmente aos neutrófilos. A presença simultânea dessas moléculas é um indicativo de uma fase catabólica durante o processo de cicatrização de feridas. Notavelmente, os neutrófilos atuam como a primeira linha de defesa no sistema imunológico e representam as primeiras células a reagir no sistema imunológico diante de qualquer lesão tecidual, reagindo prontamente a lesões teciduais e liberando espécies reativas de oxigênio (EROs) e óxido nítrico (NO) para eliminar agentes patogênicos e detritos teciduais (Puidokas et al., 2019). Além disso, concentrações excessivamente elevadas de NO desencadeiam um efeito inflamatório, uma vez que este é oxidado, resultando na geração de espécies reativas de óxido nítrico (Bielecki et al., 2012). Existem evidências que sugerem que o PRP, em comparação aos concentrados plaquetários ricos em leucócitos, pode proporcionar benefícios notáveis, especialmente em lesões musculares, devido à redução na quantidade de neutrófilos e, conseqüentemente, à diminuição da concentração de EROs liberadas (Bielecki et al., 2012).

Um estudo com fibroblastos gengivais e osteoblastos sob condições inflamatórias demonstrou que a presença de leucócitos está relacionada ao aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células residentes. Isso resulta em uma diminuição na proliferação celular e ativação da cascata do NF- κ B (Fator Nuclear Kappa B). A liberação de citocinas como IL-1 β e TNF- α pelos leucócitos é capaz de ativar essa cascata, que, por sua vez, está associada à expressão de genes regulatórios envolvidos na apoptose, inflamação e outras respostas imunes. Isso sugere que a presença de leucócitos em ambientes inflamatórios pode desencadear uma resposta mais pró-inflamatória e prejudicar a proliferação celular, o que pode ser relevante em contextos de regeneração tecidual (Anitua et al., 2015). Por fim, embora os leucócitos secretem fatores de crescimento, ainda não é amplamente aceito que a adição de fatores de crescimento suplementares seja necessária ou benéfica (Puidokas et al., 2019). Portanto, são necessárias análises imunológicas do fluido crevicular gengival para avaliar a possível influência do i-PRF na resposta inflamatória local e, conseqüentemente, no resultado do tratamento.

Evidências clínicas recentes indicam que o uso de substitutos mucosos está associado a um menor tempo de cirurgia, devido à eliminação de um segundo sítio cirúrgico, em comparação com o uso de enxertos autógenos (Tonetti et al., 2018; Santamaria et al., 20223a). Os resultados do estudo clínico piloto, que avaliou pela primeira vez o uso da FG para o tratamento de RGs, reportaram que a usabilidade e manipulação dessa MC, ou seja, sua capacidade de corte, aplicação e sutura, eram semelhantes às do enxerto autógeno. No entanto, o tempo de cirurgia relatado por um estudo clínico anterior (Thoma et al., 2016), que avaliou o uso da FG e do CTG em procedimentos de aumento de tecido mole ao redor de implantes, parece indicar o contrário. Nesse estudo, com relação ao tempo cirúrgico, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Thoma et al., 2016). Esse achado pode ser explicado pelo fato de que,

quando comparada ao CTG, a FG apresenta dimensões maiores (volume e altura apical-coronal) que precisam ser reduzidas e ajustadas de acordo com o leito receptor. Além disso, a FG é extremamente friável e necessita de maiores cuidados durante o seu dimensionamento e sutura, tornando a sua manipulação mais desafiadora inicialmente. Esse aspecto do seu manuseio é mais crítico, principalmente para profissionais que ainda não possuem uma curva de aprendizado bem estabelecida, e pode ser potencialmente superado pela sua biofuncionalização com i-PRF. Embora a biofuncionalização com i-PRF não tenha gerado benefícios clínicos adicionais, é importante ressaltar que essa estratégia melhorou a manipulação e estabilização da matriz FG no leito receptor. Dessa forma, à medida que a rede de fibrina se forma dentro da matriz, a consistência do biomaterial melhora, tornando-o mais firme e fácil de suturar. Além disso, a estabilidade do enxerto pode ser aprimorada quando a superfície da raiz é irrigada com i-PRF, uma vez que uma rede de fibrina se forma, ligando a matriz à superfície da raiz (Santamaria et al., 2023b). Contudo, são necessários estudos *in vitro* e *in vivo* para avaliar o possível efeito do i-PRF sobre as ligações químicas intra e intermoleculares das fibras colágenas dessa nova geração de MC, bem como os potenciais efeitos sobre diferentes propriedades físicas, como dureza, capacidade de absorção de fluidos, taxas de degradação e reabsorção, e propriedades biológicas, incluindo conteúdo celular e capacidade de liberação de fatores de crescimento e citocinas.

Com base nos resultados desta investigação, as três abordagens promoveram resultados satisfatórios em termos de recobrimento radicular em recessões gengivais unitárias RT1, e o uso da FG, seja ela biofuncionalizada ou não, proporcionou benefícios adicionais em termos de ganho de espessura do tecido queratinizado. Dessa forma, o uso adjunto da FG ao CAF pode ser vantajoso em defeitos de RGs associados a tecidos marginais mais finos (Cairo et al., 2016). Além disso, é importante realizar uma avaliação de custo-efetividade

para cada paciente, a fim de determinar a melhor opção de tratamento, considerando os resultados clínicos, estéticos e relacionados ao paciente (Pelekos et al., 2019). A este respeito, e conforme proposto por Chambrone e Armitage (2016), a significância clínica, em vez da estatística, pode ser importante, e os resultados dos parâmetros centrados no paciente podem ser os principais diferenciadores entre as alternativas de tratamento.

Por fim, é importante mencionar algumas limitações do presente estudo: (1) esta investigação possui um acompanhamento a curto prazo, e acompanhamentos longitudinais maiores (≥ 2 anos) são necessárias para monitorar a estabilidade e o comportamento dos tecidos a médio e longo prazo após o uso da FG, seja ela biofuncionalizada ou não; (2) foram incluídos apenas caninos e pré-molares, sendo recomendável a realização de estudos que incluam outros grupos de dentes para melhor avaliar o desempenho desses biomateriais; (3) ainda não foram realizadas análises do fluido crevicular gengival e investigações sobre os fatores imunológicos associados ao uso do colágeno *cross-linked* e da biofuncionalização com i-PRF são importantes para esclarecer a potencial influência na resposta inflamatória durante a fase inicial de cicatrização; (4) foi observada uma variação considerável entre os indivíduos no recobrimento radicular fornecido pelos biomateriais. Dessa forma, ensaios clínicos controlados e randomizados com um delineamento *split-mouth* são interessantes para melhor elucidar o efeito da biofuncionalização com i-PRF no desempenho da FG, a fim de reduzir a influência da variabilidade de resposta ao tratamento entre os indivíduos e, portanto, aprimorar a análise de dados; (5) não houve a inclusão do padrão-ouro (CTG) para a análise comparativa. Dessa forma, estudos clínicos randomizados e, principalmente, de não-inferioridade são necessários para melhor avaliar o desempenho desses substitutos mucosos; (6) não foram realizadas análises do custo-benefício da biofuncionalização com i-PRF.

6 CONCLUSÃO

Dentro das limitações deste estudo, conclui-se que as três abordagens (CAF, CAF+FG e CAF+FG+i-PRF) foram efetivas para a redução da recessão gengival e forneceram resultados semelhantes e satisfatórios após 6 meses de acompanhamento pós-operatório. A adição da FG, seja biofuncionalizada ou não com i-PRF, proporcionou benefícios clínicos adicionais em termos de ganho de espessura do tecido queratinizado.

REFERÊNCIAS*

Al-Maawi S, Herrera-Vizcaíno C, Orlowska A, Willershausen I, Sader R, Miron RJ, et al. Biologization of Collagen-Based Biomaterials Using Liquid-Platelet-Rich Fibrin: New Insights into Clinically Applicable Tissue Engineering. *Materials* (Basel). 2019;12(23):3993. doi: 10.3390/ma12233993.

Annen BM, Ramel CF, Hämmerle CH, Jung RE. Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of peri-implant dehiscence defects: a randomised controlled double-blinded clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2011;4(2):87-100.

Anitua E, Zalduendo M, Troya M, Padilla S, Orive G. Leukocyte inclusion within a platelet rich plasma-derived fibrin scaffold stimulates a more pro-inflammatory environment and alters fibrin properties. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121713. doi:10.1371/journal.pone.0121713.

Avila-Ortiz G, Ambruster J, Barootchi S, et al. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the use of biologics in clinical practice. *J Periodontol*. 2022;93(12):1763-70. doi:10.1002/JPER.22-0361.

Baldi C, Pini-Prato G, Pagliaro U, et al. Coronally advanced flap procedure for root coverage. Is flap thickness a relevant predictor to achieve root coverage? A 19-case series. *J Periodontol*. 1999;70(9):1077-84. doi:10.1902/jop.1999.70.9.1077.

Barbeck M, Lorenz J, Kubesch A, et al. Porcine Dermis-Derived Collagen Membranes Induce Implantation Bed Vascularization Via Multinucleated Giant Cells: A Physiological Reaction?. *J Oral Implantol*. 2015;41(6):e238-e251. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00274.

Barootchi S, Tavelli L, Zucchelli G, Giannobile WV, Wang HL. Gingival phenotype modification therapies on natural teeth: A network meta-analysis. *J Periodontol*. 2020;91(11):1386-99. doi: 10.1002/JPER.19-0715.

Barootchi S, Tavelli L, Di Gianfilippo R, et al. Soft tissue phenotype modification predicts gingival margin long-term (10-year) stability: Longitudinal

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [cited 2020 Jan 20]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

analysis of six randomized clinical trials. *J Clin Periodontol.* 2022;49(7):672-83. doi:10.1111/jcpe.13641.

Barootchi S, Rodriguez MV, Chan HL, Kripfgans OD, Wang HL, Tavelli L. Coronally Advanced Flap with Xenogeneic Collagen Matrix for the Treatment of Gingival Recessions at Sites Presenting with Cervical Restorations or Noncarious Cervical Lesions: A Clinical and Ultrasonographic Study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2023;43(2):146-54. doi:10.11607/prd.6448.

Becker J, Al-Nawas B, Klein MO, Schliephake H, Terheyden H, Schwarz F. Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants: a prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(7):742-49. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01689.x.

Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1153-62. doi:10.2174/138920112800624373.

Blatt S, Burkhardt V, Kämmerer PW, Pabst AM, Sagheb K, Heller M, et al. Biofunctionalization of porcine-derived collagen matrices with platelet rich fibrin: influence on angiogenesis in vitro and in vivo. *Clin Oral Investig.* 2020;24(10):3425-36. doi: 10.1007/s00784-020-03213-8.

Bozkurt A, Apel C, Sellhaus B, et al. Differences in degradation behavior of two non-cross-linked collagen barrier membranes: an in vitro and in vivo study. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(12):1403-11. doi:10.1111/clr.12284.

Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):136-62. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01267.x.

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;80(4):705-10. doi: 10.1902/jop.2009.080565.

Cairo F, Nieri M, Cincinelli S, Mervelt J, Pagliaro U. The interproximal clinical attachment level to classify gingival recessions and predict root coverage

outcomes: an explorative and reliability study. *J Clin Periodontol*. 2011;38(7):661–66. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01732.x.

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;41 Suppl 15:S44–62. doi:10.1111/jcpe.12182.

Cairo F, Cortellini P, Pilloni A, et al. Clinical efficacy of coronally advanced flap with or without connective tissue graft for the treatment of multiple adjacent gingival recessions in the aesthetic area: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2016;43(10):849–56. doi:10.1111/jcpe.12590.

Cairo F, Cortellini P, Nieri M, et al. Coronally advanced flap and composite restoration of the enamel with or without connective tissue graft for the treatment of single maxillary gingival recession with non-carious cervical lesion. A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020a;47(3):362–71. doi:10.1111/jcpe.13229.

Cairo F, Barootchi S, Tavelli L, et al. Aesthetic-And patient-related outcomes following root coverage procedures: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020b;47(11):1403–15. doi:10.1111/jcpe.13346.

Chambrone L, Tatakis DN. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 2015;86(2 Suppl):S8–S51. doi:10.1902/jop.2015.130674.

Chambrone L, Armitage GC. Commentary: Statistical Significance Versus Clinical Relevance in Periodontal Research: Implications for Clinical Practice. *J Periodontol*. 2016;87(6):613–16. doi:10.1902/jop.2016.150554.

Chambrone L, Tatakis DN. Long-Term Outcomes of Untreated Buccal Gingival Recessions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2016;87(7):796–808. doi:10.1902/jop.2016.15062

Chambrone L, Salinas Ortega MA, Sukekava F, Rotundo R, Kalemaj Z, Buti J, et al. Root coverage procedures for treating localised and multiple recession-type defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD007161. 2.doi:10.1002/14651858.CD007161.pub3.

Chambrone L, de Castro Pinto RCN, Chambrone LA. The concepts of evidence-based periodontal plastic surgery: Application of the principles of evidence-

based dentistry for the treatment of recession-type defects. *Periodontol* 2000. 2019;79(1):81–106. doi:10.1111/prd.12248.

Chambrone L, Botelho J, Machado V, Mascarenhas P, Mendes JJ, Avila-Ortiz G. Does the subepithelial connective tissue graft in conjunction with a coronally advanced flap remain as the gold standard therapy for the treatment of single gingival recession defects? A systematic review and network meta-analysis. *J Periodontol*. 2022a;93(9):1336-52. doi: 10.1002/JPER.22-0167.

Chambrone L, Barootchi S, Avila-Ortiz G. Efficacy of biologics in root coverage and gingival augmentation therapy: An American Academy of Periodontology best evidence systematic review and network meta-analysis. *J Periodontol*. 2022b;93(12):1771-802. doi:10.1002/JPER.22-0075.

Choukroun J, Ghanaati S. Introducing the Low-Speed Centrifugation Concept. In *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*. Miron RJ, Choukroun J, editors; 2017. doi:10.1002/9781119406792.ch3.

Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low-speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(1):87-95. doi: 10.1007/s00068-017-0767-9.

Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M, et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2018;89(4):379-87. doi: 10.1002/JPER.17-0466.

Conselho Federal de Odontologia. Código de ética odontológica [Internet]. Rio de Janeiro: Conselho Federal de Odontologia; 2006 [cited 2023 Apr 5]. 15 p. Available from: http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2009/09/codigo_etica.pdf.

Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466/2012, de 12 de dezembro de 2012. DOU nº 12 [Internet]; 2013 [cited 2023 Apr 5]. 12 p. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>.

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;59(1):158-84. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00434.x.

Cortellini P, Bissada NF. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S204–13. doi:10.1002/JPER.16-0671.

De Sanctis M, Zucchelli G. Coronally advanced flap: a modified surgical approach for isolated recession type defects. Three-year results. *J Clin Periodontol* 2007;34: 262–268. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.01039.x.

Di Domenico GL, Guglielmi D, Aroca S, de Sanctis M. Treatment of multiple adjacent gingival recessions with coronally advanced flap versus modified coronally advanced tunnel with a volumetrically stable collagen matrix: a 12-months randomized controlled clinical trial [published online ahead of print, 2023 Jul 20]. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2023;10.11607/prd.6796. doi:10.11607/prd.6796.

Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e37-44. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008.

Douglas de Oliveira DW, Marques DP, Aguiar-Cantuária IC, Flecha OD, Gonçalves PF. Effect of surgical defect coverage on cervical dentin hypersensitivity and quality of life. *J Periodontol*. 2013a;84(6):768-75. doi:10.1902/jop.2012.120479.

Douglas de Oliveira DW, Oliveira-Ferreira F, Flecha OD, Gonçalves PF. Is surgical root coverage effective for the treatment of cervical dentin hypersensitivity? A systematic review. *J Periodontol*. 2013b;84(3):295-306. doi:10.1902/jop.2012.120143.

Drago L, Bortolin M, Vassena C, Taschieri S, Del Fabbro M. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiol*. 2013;13:47. doi:10.1186/1471-2180-13-47.

Fones AC. *Mouth hygiene* 4th ed. Philadelphia: Lea &Febiger. 1934: 299-306.

Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ. Biological Components of Platelet Rich Fibrin: Growth Factor Release and Cellular Activity. In *Platelet Rich Fibrin in*

Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications. Miron RJ, Choukroun J, editors; 2017. doi:10.1002/9781119406792.ch2.

Guglielmoni P, Promsudthi A, Tatakis DN, Trombelli L. Intra- and inter-examiner reproducibility in keratinized tissue width assessment with 3 methods for mucogingival junction determination. *J Periodontol*. 2001;72(2):134-9. doi: 10.1902/jop.2001.72.2.134.

Haghighati F, Mousavi M, Moslemi N, Kebria MM, Golestan B. A comparative study of two root-coverage techniques with regard to interdental papilla dimension as a prognostic factor. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2009;29(2):179-89.

Hartroth B, Seyfahrt I, Conrads G. Sampling of periodontal pathogens by paper points: evaluation of basic parameters. *Oral Microbiol Immunol*. 1999;14(5):326–30. doi: 10.1034/j.1399-302x.1999.140510.x.

Heasman PA, Ritchie M, Asuni A, Gavillet E, Simonsen JL, Nyvad B. Gingival recession and root caries in the ageing population: a critical evaluation of treatments. *J Clin Periodontol*. 2017;44 Suppl 18:S178–93. doi:10.1111/jcpe.12676.

Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012;32(2):e41-50.

Jarman-Smith ML, Bodamyali T, Stevens C, Howell JA, Horrocks M, Chaudhuri JB. Porcine collagen crosslinking, degradation and its capability for fibroblast adhesion and proliferation. *J Mater Sci Mater Med*. 2004;15(8):925-32. doi:10.1023/B:JMSM.0000036281.47596.cc.

Jepsen K, Jepsen S, Zucchelli G, 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;40(1):82-89. doi:10.1111/jcpe.12019.

Kerner S, Borghetti A, Katsahian S, Etienne D, Malet J, Mora F, et al. A retrospective study of root coverage procedures using an image analysis system. *J Clin Periodontol*. 2008;35(4):346-55. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01204.x.

Kumar YR, Mohanty S, Verma M, Kaur RR, Bhatia P, Kumar VR, et al. Platelet-rich fibrin: the benefits. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(1):57-61. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.10.015.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S9-S16. doi:10.1002/JPER.16-0517.

Lee CT, Lange M, Jureidini A, Bittner N, Schulze-Späte U. Clinical and patient-reported outcomes after recession coverage using modified vestibular incision subperiosteal tunnel access with a volume-stable collagen matrix as compared to a coronally advanced flap with a subepithelial connective tissue graft. *J Periodontal Implant Sci*. 2022;52(6):466-478. doi:10.5051/jpis.2105760288.

Maluta R, Monteiro MF, Peruzzo DC, Joly JC. Root coverage of multiple gingival recessions treated with coronally advanced flap associated with xenogeneic acellular dermal matrix or connective tissue graft: a 6-month split-mouth controlled and randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021;25(10):5765-73. doi:10.1007/s00784-021-03879-8.

Manasa B, Baiju KV, Ambili R. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) for gingival phenotype modification: a split-mouth randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023;27(6):3275-83. doi:10.1007/s00784-023-04943-1.

Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2017;21(6):1913-27. doi:10.1007/s00784-017-2133-z.

Miron RJ, Pinto NR, Quirynen M, Ghanaati S. Standardization of relative centrifugal forces in studies related to platelet-rich fibrin. *J Periodontol*. 2019;90(8):817-20. doi:10.1002/JPER.18-0553.

Miron RJ, Moraschini V, Del Fabbro M, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2020;24(8):2543-57. doi:10.1007/s00784-020-03400-7.

McGuire MK, Nunn M. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 1: Comparison of clinical parameters. *J Periodontol*. 2003;74(8):1110-25. doi:10.1902/jop.2003.74.8.1110.

McGuire MK, Janakievski J, Scheyer ET, Velásquez D, Gunsolley JC, Heard RH, et al. Efficacy of a harvest graft substitute for recession coverage and soft tissue volume augmentation: A randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2022;93(3):333-42. doi: 10.1002/JPER.21-0131.

Miguel MMV, Mathias-Santamaria IF, Rossato A, et al. Microcurrent electrotherapy improves palatal wound healing: Randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2021a;92(2):244-53. doi:10.1002/JPER.20-0122.

Miguel MMV, Mathias-Santamaria IF, Rossato A, et al. Enamel matrix derivative effects on palatal mucosa wound healing: Randomized clinical trial. *J Periodontol Res*. 2021b;56(6):1213-22. doi:10.1111/jre.12934.

Miguel MMV, Ferraz LFF, Rossato A, Cintra TMF, Mathias-Santamaria IF, Santamaria MP. Comparison between connective tissue graft and xenogeneic acellular dermal matrix to treat single gingival recession: A data reanalysis of randomized clinical trials. *J Esthet Restor Dent*. 2022;34(8):1156-65. doi: 10.1111/jerd.12936.

Miguel MMV, Mathias-Santamaria IF, Kopereck MS, Martins TM, Nunes MP, Santamaria MP. A new volume-stable collagen matrix (VCMX) to treat single gingival recession associated with partially restored non-carious cervical lesions: a case series [published online ahead of print, 2023 Oct 11]. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2023;0(0):10.11607/prd.6924. doi:10.11607/prd.6924.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28-55. doi:10.1016/j.ijssu.2011.10.001.

Moraschini V, Calasans-Maia MD, Dias AT, et al. Effectiveness of connective tissue graft substitutes for the treatment of gingival recessions compared with coronally advanced flap: a network meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2020;24(10):3395-3406. doi:10.1007/s00784-020-03547-3.

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

Ozsagir ZB, Saglam E, Sen Yilmaz B, Choukroun J, Tunali M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin

periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020;47(4):489-99. doi:10.1111/jcpe.13247.

Pelekos G, Lu JZ, Ho DKL, et al. Aesthetic assessment after root coverage of multiple adjacent recessions with coronally advanced flap with adjunctive collagen matrix or connective tissue graft: Randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2019;46(5):564-71. doi:10.1111/jcpe.13103.

Pietruska M, Skurska A, Podlewski Ł, Milewski R, Pietruski J. Clinical evaluation of Miller class I and II recessions treatment with the use of modified coronally advanced tunnel technique with either collagen matrix or subepithelial connective tissue graft: A randomized clinical study. *J Clin Periodontol*. 2019;46(1):86–95. doi:10.1111/jcpe.13031.

Pini-Prato GP, Magnani C, Chambrone L. Long-term evaluation (20 years) of the outcomes of coronally advanced flap in the treatment of single recession-type defects. *J Periodontol*. 2018;89(3):265-74. doi:10.1002/JPER.17-0379.

Puidokas T, Kubilius M, Stumbras A, Juodzbaly G. Effect of leukocytes included in platelet concentrates on cell behaviour. *Platelets*. 2019;30(8):937-45. doi:10.1080/09537104.2019.1646900.

Rasperini G, Acunzo R, Pellegrini G, et al. Predictor factors for long-term outcomes stability of coronally advanced flap with or without connective tissue graft in the treatment of single maxillary gingival recessions: 9 years results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2018;45(9):1107-17. doi:10.1111/jcpe.12932.

Rebele SF, Zuhr O, Schneider D, Jung RE, Hürzeler MB. Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part II. Volumetric studies on healing dynamics and gingival dimensions. *J Clin Periodontol*. 2014;41(6):593-603. doi:10.1111/jcpe.12254.

Romandini M, Soldini MC, Montero E, Sanz M. Epidemiology of mid-buccal gingival recessions in NHANES according to the 2018 World Workshop Classification System. *J Clin Periodontol*. 2020;47(10):1180-90. doi:10.1111/jcpe.13353.

Rossato A, Mathias-Santamaria IF, Ferreira Ferraz LF, Gomez Bautista CR, Viana Miguel MM, et al. Xenogeneic acellular dermal matrix for the treatment

of multiple gingival recessions associated with partially restored noncarious cervical lesions. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2022;42(6):817-24. doi: 10.11607/prd.5260.

Rossato A, Viana Miguel MM, Bonafé ACF, Mathias-Santamaria IF, Nunes MP, Santamaria MP. Treatment of Single Gingival Recessions Using Biofunctionalized Collagen Matrix: A Case Series. *Clin Adv Periodontics*. 2023 [forthcoming].

Sangiorgio JPM, Neves FLDS, Rocha Dos Santos M, 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;88(12):1309-18. doi:10.1902/jop.2017.170126.

Santamaria MP, Suaid FF, Casati MZ, Nociti FH, Sallum AW, Sallum EA. Coronally positioned flap plus resin-modified glass ionomer restoration for the treatment of gingival recession associated with non-carious cervical lesions: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2008;79(4):621–28. doi:10.1902/jop.2008.070285.

Santamaria MP, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum AW, Sallum EA, Aukhil I, et al. Connective tissue graft plus resin-modified glass ionomer restoration for the treatment of gingival recession associated with non-carious cervical lesions: microbiological and immunological results. *Clin Oral Investig*. 2013;17(1):67-77. doi: 10.1007/s00784-012-0690-8.

Santamaria MP, Mathias IF, Dias SB, Jardini MA, Junior MS, Sallum EA. Esthetic evaluation of different approaches to treat gingival recession associated with non-carious cervical lesion treatment: a 2-year follow-up. *Am J Dent*. 2014;27(4):220-24.

Santamaria MP, Rossato A, Miguel MMV, et al. Comparison of two types of xenogeneic matrices to treat single gingival recessions: A randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2022a;93(5):709-20. doi: 10.1002/JPER.21-0212.

Santamaria MP, Miguel MMV, Rossato A, Bonafé ACF, Ferraz LFF, Dos Santos LM, et al. New volume-stable collagen matrix and modified coronally advanced flap to treat multiple gingival recessions associated with partially restored non-carious cervical lesions: a case report. *Clin Adv Periodontics*. 2022b;12(2):69-74. doi: 10.1002/cap.10142.

Santamaria MP, Rossato A, Ferreira Ferraz LF, et al. Multiple gingival recessions associated with non-carious cervical lesions treated by partial restoration and modified coronally advanced flap with either connective tissue graft or xenogeneic acellular dermal matrix: A randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2023a;94(6):731-741. doi:10.1002/JPER.22-0516.

Santamaria MP, Rossato A, Ferreira Ferraz LF, Bonafé AC, Miguel MMV, Nunes MP. Collagen matrix biofunctionalized with injectable platelet-rich fibrin for the treatment of single gingival recession: A case report. *Clin Adv Periodontics*. 2023b;13(2):110-14. doi:10.1002/cap.10207.

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;84(2):152-58. doi:10.1902/jop.2012.110660.

Seong J, Hall C, Young S, et al. A randomised clinical in situ study to evaluate the effects of novel low abrasivity anti-sensitivity dentifrices on dentine wear. *J Dent*. 2017;(57):20-25. doi:10.1016/j.jdent.2016.11.014.

Serino G, Wennström JL, Lindhe J, Eneroth L. The prevalence and distribution of gingival recession in subjects with a high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol*. 1994;21(1):57-63. doi:10.1111/j.1600-051x.1994.tb00278.x.

Shirakata Y, Sculean A, Shinohara Y, Sena K, Takeuchi N, Bosshardt DD, et al. Healing of localized gingival recessions treated with a coronally advanced flap alone or combined with an enamel matrix derivative and a porcine acellular dermal matrix: a preclinical study. *Clin Oral Investig*. 2016;20(7):1791-800. doi:10.1007/s00784-015-1680-4.

Stefanini M, Jepsen K, de Sanctis M, et al. Patient-reported outcomes and aesthetic evaluation of root coverage procedures: a 12-month follow-up of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2016;43(12):1132-41. doi:10.1111/jcpe.12626.

Stefanini M, Mounssif I, Barootchi S, Tavelli L, Wang HL, Zucchelli G. An exploratory clinical study evaluating safety and performance of a volume-stable collagen matrix with coronally advanced flap for single gingival recession treatment. *Clin Oral Investig* 2020;24:3181-3191. doi: 10.1007/s00784-019-03192-5.

Susin C, Haas AN, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a representative urban Brazilian population. *J Periodontol*. 2004;75(10):1377–86. doi:10.1902/jop.2004.75.10.1377.

Tavelli L, Ravidà A, Barootchi S, Chambrone L, Giannobile WV. Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor: A Systematic Review of Clinical Findings in Oral Regenerative Procedures. *JDR Clin Trans Res*. 2021;6(2):161-73. doi: 10.1177/2380084420921353.

Tavelli L, Barootchi S, Rodriguez MV, Mancini L, Majzoub J, Travan S, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor improves root coverage of a collagen matrix for multiple adjacent gingival recessions: A triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2022;49(11):1169-84. doi: 10.1111/jcpe.13706.

Temmerman A, Cleeren GJ, Castro AB, Teughels W, Quirynen M. L-PRF for increasing the width of keratinized mucosa around implants: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J Periodontal Res*. 2018;53(5):793–800. doi:10.1111/jre.12568.

Thoma DS, Zeltner M, Hilbe M, Hämmerle CH, Hüsler J, Jung RE. Randomized controlled clinical study evaluating effectiveness and safety of a volume-stable collagen matrix compared to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites. *J Clin Periodontol*. 2016;43(10):874-85. doi: 10.1111/jcpe.12588.

Thoma DS, Naenni N, Benic GI, Hämmerle CH, Jung RE. Soft tissue volume augmentation at dental implant sites using a volume stable three-dimensional collagen matrix - histological outcomes of a preclinical study. *J Clin Periodontol*. 2017;44(2):185-94.

Tonetti MS, Cortellini P, Pellegrini G, Nieri M, Bonaccini D, Allegri M, et al. Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related quality of life. *J Clin Periodontol*. 2018;45(1):78-88. doi: 10.1111/jcpe.12834.

Ucak Turer O, Ozcan M, Alkaya B, Surmeli S, Seydaoglu G, Haytac MC. Clinical evaluation of injectable platelet-rich fibrin with connective tissue graft

for the treatment of deep gingival recession defects: A controlled randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020;47(1):72–80. doi:10.1111/jcpe.13193.

Upputuri PK, Sivasubramanian K, Mark CS, Pramanik M. Recent developments in vascular imaging techniques in tissue engineering and regenerative medicine. *Biomed Res Int*. 2015;2015:783983. doi:10.1155/2015/783983.

Vallecillo C, Toledano-Osorio M, Vallecillo-Rivas M, Toledano M, Osorio R. In Vitro Biodegradation Pattern of Collagen Matrices for Soft Tissue Augmentation. *Polymers (Basel)*. 2021;13(16):2633. doi:10.3390/polym13162633.

Varshney S, Dwivedi A, Pandey V. Antimicrobial effects of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies-a systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019;9(4):299–305. doi:10.1016/j.jobcr.2019.06.013.

Vincent-Bugnas S, Borie G, Charbit Y. Treatment of multiple maxillary adjacent class I and II gingival recessions with modified coronally advanced tunnel and a new xenogeneic acellular dermal matrix. *J Esthet Restor Dent*. 2018;30(2):89–95. doi:10.1111/jerd.12337.

Wessel JR, Tataakis DN. Patient outcomes following subepithelial connective tissue graft and free gingival graft procedures. *J Periodontol*. 2008;79(3):425–30. doi:10.1902/jop.2008.070325.

Yang LC, Hu SW, Yan M, Yang JJ, Tsou SH, Lin YY. Antimicrobial activity of platelet-rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens. *J Periodontol*. 2015;86(2):310–18. doi:10.1902/jop.2014.140373.

Zaher CA, Hachem J, Puhan MA, Mombelli A. Interest in periodontology and preferences for treatment of localized gingival recessions. *J Clin Periodontol*. 2005;32(4):375–82. doi:10.1111/j.1600-051x.2005.00690.x.

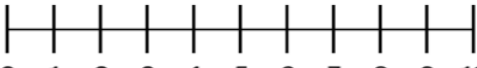
Zucchelli G, Testori T, De Sanctis M. Clinical and anatomical factors limiting treatment outcomes of gingival recession: a new method to predetermine the line of root coverage. *J Periodontol*. 2006;77(4):714–21. doi:10.1902/jop.2006.050038.

Zucchelli G, Tavelli L, Barootchi S, Stefanini M, Wang HL, Cortellini P. Clinical Remarks on the Significance of Tooth Malposition and Papillae

Dimension on the Prediction of Root Coverage. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2020;40(6):795-803. doi:10.11607/prd.4929.

Zeltner M, Jung RE, Hämmerle CH, Hüsler J, Thoma DS. Randomized controlled clinical study comparing a volume-stable collagen matrix to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites: linear volumetric soft tissue changes up to 3 months. *J Clin Periodontol.* 2017;44(4):446-5.

APÊNDICE A – Diário pós-operatório (traduzido e adaptado de Tonetti et al., 2018)

DIÁRIO PÓS-OPERATÓRIO						
Nome: _____				Idade: _____		
INSTRUÇÕES Esse questionário irá nos ajudar a monitorar a sua cicatrização diária. Ele deve ser preenchido durante 14 DIAS SEGUIDOS, de preferência ao fim de cada dia. É muito importante responder a todas as perguntas diariamente!						
DIA 1: ____/____/____						
1) As perguntas no quadro estão relacionadas a insatisfações com seus dentes ou boca. Complete o quadro abaixo segundo a frequência dessa insatisfação. Para cada pergunta assinale: 0-Nunca; 1-Quase nunca; 2-Ocasionalmente; 3-Bastante frequente; 4-Muito frequente; 5-Não sei						
	0	1	2	3	4	5
Você teve problemas para pronunciar alguma palavra por problemas com seus dentes ou boca?						
Você sentiu que seu paladar piorou devido a problemas com seus dentes ou boca?						
Você teve sensação dolorosa em sua boca?						
Você achou desconfortável comer algum alimento devido a problemas com seus dentes ou boca?						
Você ficou preocupado com seus dentes ou boca?						
Você se sentiu tenso devido a problemas com seus dentes ou boca?						
Sua dieta não foi satisfatória devido a problemas com seus dentes ou boca?						
Você teve que interromper as refeições devido a problemas com seus dentes ou boca?						
Você achou difícil relaxar devido a problemas com seus dentes ou boca?						
Você ficou um pouco envergonhado por problemas com seus dentes ou boca?						
Você tem se irritado um pouco com outras pessoas devido a problemas com seus dentes ou boca?						
Você teve dificuldade em fazer seus trabalhos habituais por problemas com seus dentes ou boca?						
Você sentiu que a vida em geral foi menos satisfatória devido a problemas com seus dentes ou boca?						
Você se sentiu incapacitado devido a problemas com seus dentes ou boca?						
2) Assinale na linha abaixo a sua intensidade de dor neste dia entre 0 e 10, sendo 0 nenhuma dor e 10 dor extremamente forte/intensa:						
 012345678910						
3) Quantos analgésicos (número de comprimidos) você utilizou neste dia? _____						
POR FAVOR, NÃO SE ESQUEÇA DE PREENCHER ESTE QUESTIONÁRIO DE NOVO AMANHÃ NO FIM DO DIA!						

ANEXO A —Certificado de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: Funcionalização de matriz colágena estável em volume (VCMX) utilizando Fibrina Rica em Plaquetas injetável (i-PRF) para o tratamento de Recessão Gengival unitária. Estudo Clínico Randomizado Pesquisador Responsável: Amanda Rossato Área Temática: Versão: 2 CAAE: 58146122.5.0000.0077 Submetido em: 25/05/2022 Instituição Proponente: Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos - UNESP Situação da Versão do Projeto: Aprovado Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	 Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1930722