

**Universidade Nove de Julho**  
**Campus Vergueiro**  
**Departamento de Pós graduação Medicina**

**FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E A APLICABILIDADE DE SUA  
FORMA INJETÁVEL NO REPARO TECIDUAL DE RECESSÃO  
GENGIVAL DE BIOTIPO DELGADO: REVISÃO INTEGRATIVA DA  
LITERATURA.**

Aluno: Roberto Felipe dos Santos  
Orientadora: Prof. Dra. Márcia Silva Queiroz  
Nível: Mestrado

São Paulo, 2020

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Márcia Silva Queiroz

São Paulo, 2020

Aluno: Roberto Felipe dos Santos

Santos, Roberto Felipe dos.

Fibrina rica em plaquetas e a aplicabilidade de sua forma injetável no reparo tecidual de recessão gengival de biotipo delgado: revisão integrativa da literatura. / Roberto Felipe dos Santos. 2020.

41 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Márcia Silva Queiroz.

1. Fibrina rica em plaquetas. 2. Recessão gengival/terapia.

I. Queiroz, Márcia Silva.

II. Título.

CDU 616



São Paulo 17 de dezembro de 2020

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Aluno: ROBERTO FELIPE DOS SANTOS

Título da dissertação: FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E APLICABILIDADE DE SUA FORMA INJETÁVEL NO REPARO TECIDUAL DE RECESSÃO GENGIVAL DE BIOTIPO DELGADO: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.

Presidente: PROFA. DRA. MÁRCIA SILVA QUEIROZ Márcia Queiroz

Membro: PROFA. DRA. ANNA CAROLINA RATTO T. ORLIANA pp Márcia Queiroz

Membro: PROF. DR. DOUGLAS ROBERTO MONTEIRO [Assinatura]

## DEDICATÓRIA

À minha família, **Lineu Roberto dos Santos, Maria Angela Scarpari dos Santos e Lilian Renata dos Santos**, exemplos vivos de perseverança, humildade. Trabalhadores e detentores de características únicas de pessoas especiais. Meus agradecimentos por todos os anos de luta e todos os valores passados a mim , durante todo esse tempo. Amo todos vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço...

À Força Aérea Brasileira, por proporcionar esses estudos em parceria com à Universidade Nove de Julho, o qual pude fazer parte e agora obtenho o título de Mestre em Medicina.

À Universidade Nove de Julho e todos os professores que de alguma forma contribuíram para meu crescimentos profissional e humanístico. Em especial à minha orientadora Professora Doutora Márcia Silva Queiroz, que pode proporcionar um excelente direcionamento dos estudos. Uma pessoa singular!

Aos colegas de mestrado e doutorado da Medicina, pelos conhecimentos compartilhados, informações doadas e todo aprendizado que obtivemos juntos durante esses 2 anos de estudos.

Aos amigos, Ivan Mitsuo Mioshi e Nina Pereira Aguiar, que sempre estiveram juntos em momentos de alegria ou não. Corajosos, estudiosos, detentores de mentes calmas e brilhantes, empáticos e generosos.

À Deus, principalmente por me manter vivo e com fé em meus objetivos. Sem ele o que seria de mim. A fé no senhor me levará a passar por abismos e não temerei medo algum.

O meu muito obrigado a TODOS!

## RESUMO

**Introdução:** A correção cirúrgica tem sido o tratamento preconizado para recessão gengival (RG), apesar das diversas limitações como necessidade de local de doação de tecido, recobrimento de áreas pequenas, execução demorada e custo elevado. Com o desenvolvimento de membranas não-absorvíveis para estabilização do coágulo sanguíneo e diferenciação celular ao redor das raízes expostas, houve um crescente interesse por elementos sanguíneos com potencial regenerativo. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa sobre o tratamento de RG. **Métodos:** Realizados uma revisão descritiva, qualitativa da bibliografia disponível sobre o assunto. **Resultados:** Diversos estudos examinaram a aplicação de concentrados plasmáticos, obtidos por diferentes protocolos ou ângulos de centrifugação, como o Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) e suas formas avançada (A-PRF) e injetável (I-PRF), em complementação às cirurgias periodontais no aumento do tecido queratinizado e o recobrimento radicular. Posteriormente, o I-PRF isolado foi aplicado associado à técnica de microagulhamento, para estimular a produção de colágeno. Após 6 meses, o ganho de espessura gengival foi semelhante entre os indivíduos submetidos ao microagulhamento e injeção de I-PRF e naqueles tratados apenas com I-PRF, mostrando efetividade dos dois procedimentos. Estes resultados levaram à busca de melhor entendimento sobre a composição do I-PRF, como matriz de células, citocinas e agregados plaquetários efetores de reparo e regeneração tecidual. Também evidenciaram a necessidade de modificações na forma de centrifugar o sangue, no sentido de obter diferentes componentes e linhagens celulares, tornando indispensáveis novos estudos comparativos de crescimento gengival com a adoção de novos protocolos de centrifugação. **Conclusão:** Os resultados atuais apontam para o potencial uso do I-PRF na reparação do periodonto e tecido gengival. Com o avanço nas técnicas de seleção celular e de citocinas, indispensáveis para a estimulação e reparo, e a identificação de processos patológicos ligados à RG, o tratamento será voltado para prevenção e abordagem precoce, impedindo sua evolução e necessidade de procedimentos corretivos cirúrgicos e complexos.

**PALABRAS-CHAVE:** fibrina rica em plaquetas, recessão gengival/terapia.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Until recently, surgical correction of gingival recession (GR) was the elective treatment; but it requires tissue donation, and it is limited to small areas. There was a growing interest in blood elements with regenerative potential after the development of non-absorbable membranes for blood clot stabilization and cell differentiation around exposed roots. This study aimed to carry out an integrative review on the treatment of GR. **Methods:** We used descriptive and qualitative analysis methodologies of the available bibliography on the subject. **Results:** We found that several studies examined the application of plasma concentrates, obtained by different protocols or angles of centrifugation, such as platelet rich fibrin (PRF) and its advanced (A-PRF) and injectable forms (I-PRF) associated with periodontal surgeries to increase the keratinized tissue and the root covering. The isolated I-PRF was also applied to individuals with thin gingiva, not associated with complex surgeries of root covering by coronal flap, but these protocols included microneedling, to stimulate collagen production. After 6 months, individuals submitted to microneedling and injection of I-PRF and those treated only with I-PRF have similar gingival thickness, showing that the two procedures were equally effective. These results led to the search for a better understanding of the composition of the I-PRF, as a cell matrix with cytokines and platelet aggregates effector of tissue repair and regenerate gingiva. Additionally, these results highlighted the need to change the centrifugation procedure to obtain different cell strains, and to conduct new studies to compare gingival growth, using these different centrifuge pattern with changes in the speed and time. **Conclusion:** Current results show the potential use of I-PRF to repair periodontium and gingival tissue. Advancements in the techniques of cell selection and cytokines, and better identification of pathological processes linked to PRF, will be aimed at prevention and early approach of RG, limiting its evolution and need for surgical and complex corrective procedures.

**KEY WORDS:** platelet-rich fibrin, gingival recession/therapy.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	Divisão esquemática do periodonto gengival.	13
FIGURA 2	Classificação de recessão gengival segundo critérios de Miller.	15
FIGURA 3	Demonstração da coleta sanguínea para aquisição de Fibrina Rica em Plaquetas	23
FIGURA 4	Demonstração da membrana formada após a centrifugação para protocolo L-PRF	25
FIGURA 5	Demonstração do tubo e seringa, logo após a centrifugação para protocolo I-PRF	26

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1	Classificação de recessão gengival segundo critérios de Miller	16
----------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(g)	- Peso (gramas);
(rpm)	- Rotação por Minuto;
(min)	- Minutos;
(RG)	- Recessão Gengival;
(PRF)	- Fibrina Rica em Plaquetas;
(I-PRF)	- Fibrina Rica em Plaquetas Injetável;
(A-PRF)	- Fibrina Rica em Plaquetas Avançada ( <i>Advanced Platelet-Rich Fibrin</i> );
(PRP)	- Plasma Rico em Plaquetas;
(JCE)	- Junção Cimento-Esmalte;
(CAF)	- Avanço Coronal do Retalho ( <i>Coronally Advanced Flap</i> );
(SCTG)	- Enxerto de Tecido Conjuntivo Subepitelial ( <i>Subepithelial Connective Tissue Graft</i> );
(CTG)	- Enxerto de Tecido Conjuntivo ( <i>Connective Tissue Graft</i> );
(CGF)	- Concentrados de Fatores de Crescimento ( <i>Concentrated growth Factors</i> );
(CAP)	- Concentrado Autólogo de Plaquetas
(PDGF)	- Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas ( <i>Platelet-Derived Growth Factor</i> );
(VEGF)	- Fator de Crescimento Endotelial Vascular ( <i>Vascular Endothelial Growth Fator</i> );
(IGF)	- Fator de Crescimento Semelhante à Insulina ( <i>Insulin Like Growth Factor</i> );
(EGF)	- Fator de Crescimento Epidérmico ( <i>Epidermal Growth Factor</i> );
(LSCC)	- Conceito de Centrifugação de Baixa Velocidade ( <i>Low Speed Centrifugation Concept</i> );
(RCF)	- Força de Centrifugação Relativa ( <i>Relative Centrifugation Force</i> )
(MA)	- Microagulhamento

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
1.1. Anatomia gengival e biotipo periodontal .....	12
1.2. Recessão gengival .....	13
1.3. Classificação das recessões gengivais .....	16
1.4. Técnicas cirúrgicas para aumento de tecido queratinizado ou recobrimento radicular.....	16
2. JUSTIFICATIVA .....	19
3. OBJETIVO .....	20
4. METODOLOGIA .....	21
5. REVISÃO DE LITERATURA .....	22
5.1. Fibrina Rica em Plaquetas .....	22
5.2. Protocolos de preparação do PRF .....	23
5.3. Associação entre Técnica Cirúrgica e Uso de Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos .....	28
5.4. Fibrina Rica em Plaquetas Injetável .....	30
6. DISCUSSÃO .....	32
7. CONCLUSÃO .....	35
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	36

## 1. Introdução:

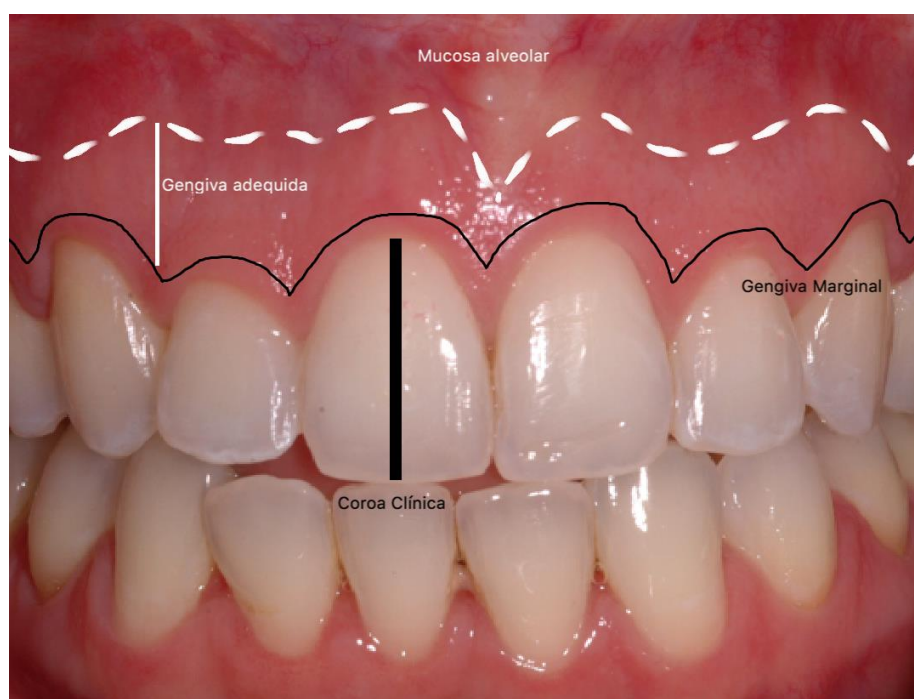
### 1.1. Anatomia gengival e biotipo periodontal

A gengiva consiste de tecido mucoso que recobre as apófises alveolares da maxila e da mandíbula e termina no colo de cada dente, divide-se em: 1) gengiva marginal ou móvel: envolve o colo dos dentes e 2) gengiva fixa ou inserida: localizada entre a gengiva móvel e a gengiva alveolar. Histologicamente o epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, cobre as superfícies oral e gengival vestibular, enquanto o epitélio sulcular, contínuo com o epitélio oral, reveste o sulco gengival e o epitélio juncional recobre a junção dento-epitelial. A mobilidade da margem gengival facilita a entrada de bactérias na região subgengival acarretando a formação da placa bacteriana e o desenvolvimento de processo inflamatório local. A gengiva inserida possui diversas fibras colágenas que confere imobilidade à região e evita a penetração de microrganismos, conferindo proteção mesmo na presença de placa bacteriana (Figura 1).<sup>[15]</sup> A largura da gengiva queratinizada varia de 1 a 9 mm.<sup>[16, 17]</sup> Segundo alguns autores, a espessura adequada de mucosa queratinizada deve ser  $\geq 2$  mm, para adequada manutenção do periodonto, pois quando  $\leq 2$  mm, frequentemente ocorre inflamação da gengiva, predispondo à recessão gengival (RG).<sup>[18-22]</sup> Essa relação entre gengiva inserida e queratinizada seria essencial para o restabelecimento gengival, fornecendo a sustentação e defesa ao periodonto, por imobilização e impermeabilização da região; por isso, a presença de tecido gengival espesso associa-se à proteção contra o aparecimento de RGs.<sup>[15, 23, 24]</sup>

A espessura gengival varia entre 0,9 e 1,3 mm e a profundidade de sondagem  $\leq 3$  mm nos dentes superiores, mas valores entre 0,7 a 0,9 mm nas regiões dos dentes caninos e pré-molares são comuns.<sup>[2]</sup> De uma maneira geral, a espessura gengival da maxila é maior que a da mandíbula.<sup>[25]</sup> Serbert e Lindhe introduziram o termo “biotipo periodontal”, analisando a espessura vestibulo-lingual da gengiva, e diferenciaram em fino ou espesso.<sup>[26]</sup> Na literatura não há uma medida padronizada para definir os biotipos periodontais em finos e espessos; por isso, adotou-se arbitrariamente 1 mm como valor, considerado mais confiável do que a medida por “transparência” por sondagem do sulco gengival.<sup>[27, 28]</sup> O tecido gengival delgado é particularmente friável,

facilitando a formação de recessões, por isso, este biotipo gengival requer cuidados especiais durante tratamento estético e restaurador, bem como com a higiene oral.<sup>[29]</sup>

**Figura 1** - Divisão esquemática do periodonto gengival



Fonte: Arquivo pessoal

## 1.2. Recessão gengival

A recessão gengival é caracterizada pela exposição da junção cemento-esmalte (JCE) por migração apical da gengiva.<sup>[1]</sup> Existe uma discreta divergência na literatura em relação a caracterização das recessões gengivais. Como a base do sulco gengival pode estar localizada sobre a superfície do esmalte, ao nível da JCE, ou na superfície radicular, dependendo do grau de erupção dentária e da idade do paciente, o desenvolvimento de recessão poderia ser considerada normal e esperada com o envelhecimento, ou seja, fisiológica, ao contrário da recessão marginal excessiva,

considerada patológica.<sup>[30]</sup> No entanto, para alguns autores a recessão gengival é uma condição estritamente patológica.<sup>[31, 32]</sup> Segundo Carranza, as recessões gengivais podem ser definidas como uma situação quando há exposição de tecido dental radicular devido à perda de inserção clínica, resultando na localização apical da gengiva marginalmente à JCE do dente.<sup>[2]</sup> Sua prevalência é comum, afeta grande número de pacientes e aumenta com a idade, assim como sua extensão e gravidade.<sup>[4]</sup> Cerca de 50% dos indivíduos norte-americanos têm uma ou mais RGs, com 1 mm ou mais de extensão, e em 23% da população a extensão atinge 3 mm ou mais.<sup>[3]</sup> No Brasil a prevalência parece ser mais elevada, de 76 a 99%, dependendo da região e do perfil da população estudada.<sup>[5]</sup> Os homens são mais acometidos do que as mulheres, mais frequentemente as RGs são observadas em incisivos inferiores (43%) e com predomínio de classe I pela classificação de Miller.<sup>[33]</sup>

A etiologia da RG é considerada multifatorial, pois diversos fatores, de forma independente ou associados, contribuem para o seu surgimento<sup>[1, 3]</sup>, como placa bacteriana, frênulo alto, qualidade do osso alveolar, mal posicionamento dentário, higiene bucal, tabagismo e mecânica ortodôntica. O acúmulo de placa bacteriana está relacionado à maior recessão gengival, por dificuldade de higienização e maior gravidade das gengivites.<sup>[34]</sup> Estudo realizado na década de 60 correlacionou a presença de placa bacteriana com as recessões gengivais. Os resultados demonstraram que o índice de placa bacteriana foi menor no sentido ântero-posterior que nas regiões posteriores das arcadas superiores.<sup>[35]</sup> A presença de frênulo alto e, conseqüentemente menor inserção gengival, favorece o aparecimento e a progressão das RGs. A menor quantidade de gengiva queratinizada facilita a movimentação da margem gengival, causando um maior acúmulo de placa bacteriana, inflamação e, conseqüentemente, de recessão.<sup>[16, 36]</sup>

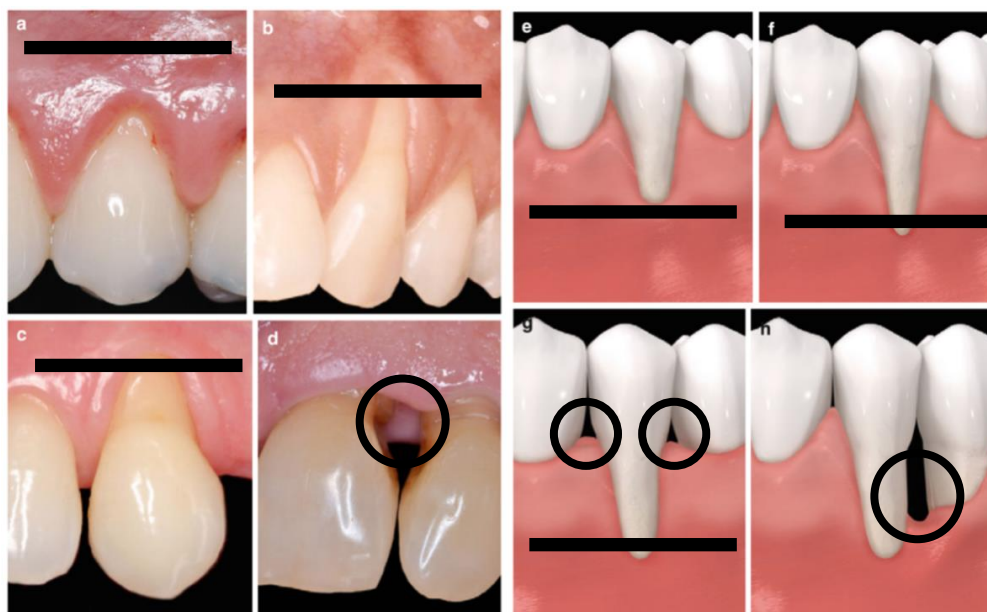
Como o osso alveolar suporta o tecido gengival sobrejacente, parece óbvio que sua diminuição ou ausência leve à RG; no entanto, na prática isso não é aplicável a todos os casos, indicando a necessidade da associação de fatores para aparecimento das RGs.<sup>[1, 37]</sup> Assim, as fenestrações e deiscências do osso alveolar são consideradas pré-requisitos, pois levam a mudanças no suprimento sanguíneo local e a eventual deficiência de tecido gengival.<sup>[38]</sup> Dentes mal posicionados, principalmente dentes vestibularizados, são locais sucessíveis à recessões ao longo do tempo.<sup>[1, 37]</sup> Indivíduos com extrema preocupação de limpeza podem traumatizar as

regiões peridentárias levando ao aparecimento de recessões.<sup>[39, 40]</sup> Excesso de força, dureza das cerdas, frequência, tempo e técnicas inadequadas de escovação são os maiores desencadeantes das RGs traumáticas, geralmente encontradas nas faces vestibulares dos dentes caninos e pré-molares.<sup>[41]</sup> Por outro lado, o descuido e deficiência na manutenção da higiene bucal estão relacionados com a inflamação gengival induzida pela placa bacteriana, levando a perda de inserção e recessão da gengival.<sup>[1, 37, 42]</sup> A doença periodontal também desencadeia a RG por indução da perda óssea do processo alveolar. A perda óssea generalizada resulta em exposição circunferencial dos dentes, como no caso de dentes adjacentes à exodontias.<sup>[2]</sup> Portanto, conhecer as práticas de higienização auxiliam na definição e compreensão das causas, no prognóstico e na proposição de tratamento individualizado das RGs.

O tabagismo gera estímulos nocivos, químicos e mecânicos ao periodonto, promovendo a formação de recessões principalmente na região de incisivos e pré-molares inferiores.<sup>[42]</sup> O uso de piercings em lábios ou língua foi correlacionado tanto ao surgimento, quanto à progressão de RGs, em 80% e 11% dos casos, respectivamente.<sup>[43]</sup>

Existe uma relação bem descrita entre a mecânica ortodôntica e o desenvolvimento de RGs, pois ocorrem em cerca de 10 a 20% dos indivíduos, num período de até 5 anos após o tratamento, geralmente na região dos incisivos inferiores e classificadas como Miller classe I.<sup>[44-49]</sup>





**Figura 2** - Classificação de recessão gengival segundo critérios de Miller.<sup>[49]</sup>

Legenda: Classe I (a, e), Classe II (b, f), Classe III (c, g), Classe IV (d, h). No esquema é indicado em barras negras a localização da linha mucogengival. Os círculos representam a ausência de papila, consequência da reabsorção óssea da crista alveolar - criando um "black space" como é comumente chamada a falta de papila entre dentes. Adaptado de Chambrone, L. 2015<sup>[50]</sup>

### 1.3. Classificação das recessões gengivais

Miller, em 1985, propôs uma classificação para recessões gengivais com base na morfologia (Figura 2), tratamento e na previsibilidade de recobrimento da raiz (Tabela 1). Assim, a eficácia do tratamento baseia-se não apenas no recobrimento da raiz, mas no estabelecimento de tecido gengival aderido à raiz dentária e um sulco raso.<sup>[49]</sup>

**Tabela 1** - Classificação de recessão gengival segundo critérios de Miller.<sup>[49]</sup>

Classificação	Extensão da lesão	Envolvimento interproximal osso/tecido mole	Previsibilidade de recobrimento
---------------	-------------------	---	---------------------------------

<b>Classe I</b>	Não atinge linha mucogengival	sem perda de tecido	100%
<b>Classe II</b>	Atinge ou ultrapassa a junção mucogengival	sem perda de tecido	100%
<b>Classe III</b>	Atinge ou ultrapassa a junção mucogengival	perda de tecido e/ou mau posicionamento dos dentes	parcial
<b>Classe IV</b>	Atinge ou ultrapassa a junção mucogengival	perda de tecido e/ou mau posicionamento dos dentes	não esperado

#### 1.4. Técnicas cirúrgicas para aumento de tecido queratinizado ou recobrimento radicular.

Diversos procedimentos cirúrgicos foram propostos ao longo dos anos para recobrimento das raízes expostas, seguidos por adaptações e aperfeiçoamentos para reestabelecer a forma, função e contorno gengivais.<sup>[44-47]</sup>

Uma das primeiras técnicas descritas foi a de Grupe e Warren, em 1953, que propunha o deslize lateral de retalho. Na época, esta técnica foi amplamente divulgada e utilizada, mas acabou sendo abandonada ou restringida por desvantagens e limitações relacionadas a impossibilidade de aumentar a quantidade de gengiva queratinizada e ao surgimento de recessão nos dentes da área doadora.<sup>[48]</sup> Alguns anos depois, o enxerto gengival livre foi considerado o princípio da cirurgia plástica periodontal, uma vez que além de corrigir a RG, prevenia seu aumento e permitia vantajoso acréscimo na faixa de gengiva queratinizada. Todavia, o procedimento para retirada do enxerto deixava uma faixa de ferida no palato, que cicatrizaria por segunda intenção, além do enxerto quase nunca ter a mesma coloração da área receptora.<sup>[49]</sup>

A partir dos experimentos de Passanezi et al. diferentes agentes ou estímulos foram associados ao procedimento cirúrgico para melhorar o recobrimento radicular.

Esses autores utilizaram agentes desmineralizantes para expor fibrilas de colágeno nas raízes dos dentes, que posteriormente eram recobertos por deslize lateral do retalho, também empregaram a estimulação do periósteo, no sentido de provocar respostas regenerativas relacionadas a fibrogênese, osteogênese, cimentogênese, proliferação vascular e de neutrofílicos.<sup>[50]</sup> Melcher correlacionou a ativação do periósteo, com conseqüente diferenciação celular, ao aumento da capacidade de produzir cemento e tecido conectivo.<sup>[51]</sup> Polson e Proye, por sua vez, mostraram que a estabilização de coágulo na superfície radicular, após a aplicação de ácido cítrico na raízes, induziu a substituição das fibras de fibrina por colágeno e o repovoamento de células do tecido conjuntivo, com inserção de novas fibras na região tratada.<sup>[52]</sup> Lange e Langer trouxeram nova luz às técnicas de enxertias com o uso de tecido conjuntivo subepitelial, no qual o retalho tecidual do palato era transferido para áreas de recessão marginal, e o enxerto recoberto pelo tecido gengival da área receptora. Esse protocolo teria vantagens sobre os procedimentos cirúrgicos anteriores, pela cor do tecido adotado ser semelhante ao da área receptora e pela cicatrização do palato por primeira intenção.<sup>[45, 52]</sup> Alguns anos mais tarde, Pini Prato et al. descreveram o princípio da regeneração tecidual guiada (RTG), com o uso de uma membrana para estabilizar o coágulo e promover a diferenciação celular em torno das raízes expostas por RG. Com esta nova abordagem, conseguiram maior redução na profundidade de sondagem, menor recessão gengival e ganho de inserção clínica em grupo de indivíduos tratados com a regeneração tecidual guiada comparado ao grupo submetido ao tratamento com enxerto gengival livre e reposicionamento coronal do retalho.<sup>[47]</sup>

Diante da diversidade de técnicas, alguns autores tentaram definir indicações, seguindo a previsibilidade de cada caso e a possibilidade de associação entre os procedimentos e, segundo Carranza, alguns critérios devem ser observados para o sucesso na escolha das técnicas: anatomia da área doadora e receptora, suprimento sanguíneo adequado para o tecido doado, área receptora livre de inflamação, placa e cálculo, trauma mínimo aos tecidos e estabilidade do tecido enxertado.<sup>[2]</sup>

Todos esses procedimentos têm alguma desvantagem, como a necessidade de local de doação de tecido, limitação do procedimento cirúrgico para áreas pequenas, tempo de execução demorado e custo elevado.<sup>[6]</sup> Nas últimas décadas, preparados plasmáticos oriundos de centrifugação de amostras de sangue (PRF - Fibrina Rica em

Plaquetas), compostos ricos em células e citocinas, fundamentais nos mecanismos de reparo tecidual, foram testados em portadores de recessão gengival com resultados promissores quanto ao recobrimento radicular.<sup>[7-9]</sup> De acordo com modificações nos métodos de preparo, como velocidade e tempo de centrifugação, pode-se encontrar diferentes concentrações de elementos plasmáticos e características físico-químicas do PRF.<sup>[10-13]</sup> Novos protocolos de centrifugação possibilitaram atingir uma forma injetável do PRF (I-PRF), que tem se mostrado útil, minimamente invasiva e de fácil manuseio clínico para o tratamento das recessões gengivais; entretanto, ainda faltam estudos bem conduzidos que demonstrem convincentemente o papel da I-PRF na regeneração gengival, bem como a correlação entre número de aplicações e efeito final na cobertura do tecido radicular exposto, redução da sensibilidade, dor e no resultado estético.

A grande diversidade de metodologias empregadas para obtenção de PRF, a associação de diferentes técnicas e falta não padronização da classe de RGs inviabilizam uma revisão sistêmica; ao contrário da revisão integrativa da literatura, que permite analisar diversas metodologias a fim de captar o contexto, os processos e elementos subjetivos relacionados ao mesmo tema. Assim, procedemos a uma revisão integrativa da literatura com intuito de compilar os dados disponíveis sobre as diferentes técnicas estudadas para o tratamento da recessão gengival, suas indicações, potenciais benefícios e resultados.

## **2. Justificativa:**

A escolha do tema surgiu diante da necessidade de conhecer e descrever potenciais riscos e benefícios de técnicas coadjuvantes ou alternativas à cirurgias reconstrutivas periodontais, no que tange o tratamento de recessões gengivais, principalmente Classe I ou II de Miller, uma vez que as doenças periodontais adquiridas estão associadas a alterações estéticas e funcionais, impactando diretamente e indiretamente a qualidade de vida do indivíduo.

### **3. Objetivo:**

Este trabalho tem como objetivo revisar as possibilidades do uso de Fibrina Rica em Plaquetas associado à procedimentos cirúrgicos, suas diversas modificações ao longo dos anos, até as discussões atuais na literatura sobre o emprego isolado de sua forma injetável no processo de reparo recessões gengivais

#### **4. Metodologia:**

Adotou-se a metodologia da pesquisa descritiva, de abordagem qualitativa, fundamentado na análise bibliográfica; ou seja, uma revisão integrativa sobre o tratamento para recessões gengivais. Neste sentido, buscou-se artigos indexados na base de dados *Medline* (do inglês, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), utilizando como descritores (MeSH, do inglês Medical Subjects Headings) os termos em inglês “*gingival recession/therapy*” AND “*platelet-rich fibrin*” e os filtros: idioma inglês , adultos (indivíduos maiores que 19 anos), humanos; cujos dados foram compilados e apresentados segundo critério evolutivo ou temporal.

## 5. Revisão de Literatura

### 5.1. Fibrina Rica em Plaquetas

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP), produzido por dupla centrifugação do sangue adicionado de anticoagulantes e soro bovino, foi a primeira geração de concentrados plasmáticos de fatores de crescimento autólogo utilizados para estimular regeneração tecidual.<sup>[53-55]</sup>

Descrito inicialmente por Choukroun et al. como um reservatório autólogo de fatores de crescimento, a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) tornou-se a segunda geração de concentrados plaquetários.<sup>[56]</sup> Além de ser considerado biologicamente mais eficiente, o preparo do PRF é menos complicado, pois é obtido pela manipulação e centrifugação do sangue do próprio paciente e não necessita de aditivos de trombina ou anticoagulantes bovinos para formação do coágulo. Outras vantagens também são atribuídas ao PRF como: ser um material autólogo de fácil de preparação, barato e mais eficaz do que seus antecessores em termos de captura de plaquetas e liberação sustentada de fatores de crescimento.<sup>[8, 54, 56]</sup>

O protocolo de separação do PRF inicia-se pela coleta do sangue em frasco de vidro ou tubo plástico sem anticoagulante (Figura 3), com o desencadeamento imediato da cascata de coagulação, seguido por centrifugação simples. Durante a centrifugação a 2700 a 3000 rpm por 12 minutos, com força de aproximadamente 400g, o processo de coagulação fisiológico é mantido, associado à separação de elementos sanguíneos, pois a série vermelha, por ter maior peso, acumula-se no fundo do tubo, enquanto plaquetas e plasma formam o sobrenadante.<sup>[7, 57]</sup>





**Figura 3** - Demonstração da coleta sanguínea para aquisição de Fibrina Rica em Plaquetas. Legenda: **A.** Punção venosa (veia cefálica) **B.** Coleta de amostra de sangue e posicionamento do tubo de coleta **C.** Centrífuga Intraspin (Intra-Lock) utilizada na obtenção do coágulo. (Pinto, Nelson & Temmerman, Andy & Castro, Ana & Cortellini, Simone & Teughels, Wim & Quirynen, Marc. 2017).<sup>[58]</sup>

A formação de uma matriz de fibrina tridimensional aprisiona as plaquetas, linfócitos B e T, monócitos, neutrófilos e fatores de crescimento, bem como permite a migração, divisão e diferenciação das células endoteliais estimulando a angiogênese.

As plaquetas são as principais responsáveis pela atividade biológica do PRF, uma vez que sua degranulação libera fatores de crescimento como: 1) fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF, do inglês *platelet-derived growth factor*) relacionado à regulação, migração, proliferação e sobrevivência de células mesenquimais; angiogênese, reparo perivascular; 2) fator de transformação do crescimento B (TGF- $\beta$  do inglês: *transforming growth factor beta*) atua na ativação de fibroblastos, produção de colágeno, diferenciação de cementoblastos, indução da produção de matriz óssea e de novos capilares; 3) fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) que é o inicializador da angiogênese; 4) Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, do inglês *insulin like growth factor-1*) promotor de quimiotaxia; 5) fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês *epidermal growth factor*), além de leucócitos proporcionando o efeito anti-infeccioso e citocinas importantes no controle da resposta inflamatória local. De uma maneira geral, estes fatores de crescimento têm propriedades quimiotáticas e mitogênicas que modulam funções envolvidas no reparo, proliferação, regeneração celular e osteoblástica e atividade antimicrobiana; bem como, modificação do mecanismo de

defesa do hospedeiro pela atração de macrófagos e da resposta imune com recrutamento de leucócitos e síntese de citocinas.<sup>[7, 56, 57, 59-61]</sup>

## 5.2. Protocolos de preparação do PRF

Conforme o protocolo clássico, descrito por Choukroun 2001, para obtenção de Fibrina Rica em Plaqueta e Leucócitos (L-PRF) (Figura 4), cerca de 9 mL de sangue são coletados em tubos sem adição de anticoagulante e rapidamente centrifugados a 3000 rpm por 10 minutos com força de ~400g. Ao final deste processo, observa-se 3 camadas distintas: a primeira, na parte de cima do tubo, é a fase pobre em plaquetas (PPP), no meio está (Figura 4) o L-PRF e na parte inferior deposita-se a parte vermelha do sangue.<sup>[56, 57]</sup>

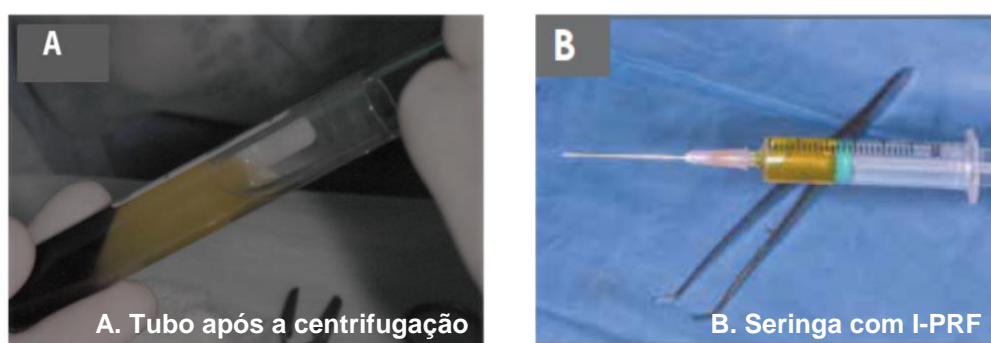


**Figura 4** - Demonstração da membrana formada após a centrifugação.

Legenda: Fibrina Rica em Plaqueta e Leucócitos. (Pinto, Nelson & Temmerman, Andy & Castro, Ana & Cortellini, Simone & Teughels, Wim & Quirynen, Marc. 2017).<sup>[58]</sup>

Em 2014, Ghanaati modificou a velocidade e o tempo de centrifugação para agregar diferentes células à rede de fibrina, passando a denominá-lo A-PRF, do inglês *advanced platelet-rich fibrin*. Após a coleta de 10 mL de sangue, em tubos sem adição de anticoagulante, o material é rapidamente centrifugado a 1500 rpm por 14 minutos;

com isto, segundo os autores, há maior aprisionamento de linfócitos B e T, distribuição mais uniforme de plaquetas e neutrófilos e aumento no número de células viáveis comparado ao protocolo clássico. Clinicamente isso representaria incremento na quantidade de fatores de crescimento e citocinas.<sup>[62]</sup> O protocolo A-PRF teve a força e o tempo de centrifugação novamente reduzidos para 1300 rpm por 8 minutos, por Fujioka-Kobayashi e cols., tornando-se A-PRF+. Desta forma, as células seriam expostas a menor quantidade de forças, com consequente aumento de células na matriz de PRF. A análise comparativa entre L-PRF e A-PRF+ evidenciou maior liberação de PDGF, TGF- $\beta$ 1, VEGF, EGF e IGF, por um período de 10 dias, enquanto em cultura de fibroblastos gengivais expostos a A-PRF+, observou-se aumento na expressão de RNAm de PDGF, TGF-b e colágeno-1, no 3º e 7º dia. Estes estudos sugerem correlação entre menor velocidade de centrifugação e aumento na liberação de fatores de crescimento do I-PRF.<sup>[63]</sup> Seguindo os princípios da coleta de PRP, Mourão e cols. centrifugaram tubos com 9 mL de sangue a 3300 rpm por 2 minutos, formando o PRF líquido, ou I-PRF, (Figura 5) utilizado para polimerização de enxertos ósseos como “meio de cultura” para enxertia óssea. Outra variação desta técnica empregou tubo contendo sílica, como ativador de coágulo, pois a sílica acelera o início da cascata de coagulação e não tem efeito citotóxico.<sup>[11, 64]</sup>



**Figura 5** - Demonstração do tubo e seringa, logo após a centrifugação para protocolo I-PRF.

Legenda: **A.** Tubo de coleta a vácuo (sem aditivos) **B.** Coleta de amostra de I-PRF, armazenado em seringa de 10 ml. (Pinto, Nelson & Temmerman, Andy & Castro, Ana & Cortellini, Simone & Teughels, Wim & Quirynen, Marc. 2017).<sup>[58]</sup>

As diversas modificações do protocolo clássico levaram a introdução do conceito de centrifugação a baixa velocidade (LSSC, do inglês *low speed centrifugation concept*), por Ghanaati e colaboradores. Os autores analisaram a liberação de fatores de crescimento, plaquetas e leucócitos em 3 protocolos experimentais com diferentes força e velocidade de centrifugação, com duração semelhante; ou seja: 1) 710 g / 2400 rpm / 8 min; 2) 177 g / 1200 rpm / 8 min e 3) 44 g / 600 rpm / 8 min. Os resultados mostraram aumento significativo de plaquetas, leucócitos e dos fatores de crescimento VEGF e TGF- $\beta$ 1, com a redução da velocidade de centrifugação. Alterações na força relativa de centrifugação possibilitou remodelar os componentes do PRF e, assim, esta nova matriz líquida (I-PRF) aperfeiçoada permitiria conciliar diversos tipos de tratamento e envolver o uso de biomateriais, como enxertos ósseos e membranas.<sup>[13]</sup> Wend e cols., estudou os efeitos de diferentes forças de centrifugação em I-PRF, que foi denominado força de centrifugação relativa (RCF, do inglês *relative centrifugation force*), utilizando tubos estéreis com 10 mL de sangue que foram centrifugados, durante 3 minutos, em 3 velocidades diferentes: RCF alto: 2800 rpm / 966 g; RCF médio: 1400 rpm / 241 g e RCF baixo: 700 rpm / 60 g.<sup>[76]</sup> De acordo com o conceito LSSC, a diminuição da rotação levou à aumento significativo de células e fatores de crescimento liberados no I-PRF, como o PDGF, com alto potencial de recrutamento de células como fibroblastos, células-tronco mesenquimais e osteoblastos, assim como de TGF- $\beta$ 1, importante na vascularização de tecido, e de EGF envolvido no crescimento celular, migração de queratinócitos e repitelização de feridas.<sup>[10, 12, 65-69]</sup> Este mesmo estudo demonstrou que propriedades peculiares a cada tipo celular, como peso, tamanho e densidade permitiam sua separação por diferentes rotações e, portanto, que era possível influenciar o número de determinada célula, aumentando ou diminuindo a velocidade de centrifugação. Desta forma, a seleção de

intervalos distintos possibilitou adaptar os protocolos às necessidades individuais de cada paciente e à aplicação clínica desejada, influenciando a interação celular, a quantidade de leucócitos e plaquetas e o processo de cicatrização de feridas e de regeneração.<sup>[70]</sup>

As centrifugas utilizadas na separação de L-PRF, A-PRF ou I-PRF, seja empregando os protocolos tradicionais ou os mais inovadores como LSCC ou RCF, tinham ângulo fixo até a publicação de estudo de Miron e colaboradores que introduziu a centrifugação horizontal. À princípio, o objetivo dos autores era comparar as centrifugas disponíveis comercialmente e os protocolos utilização estabelecidos para produzir PRF líquido e sólido e paralelamente testaram uma nova metodologia para quantificar células. Amostras de sangue coletadas de seis voluntários foram centrifugadas utilizando diferentes protocolos em 3 modelos de centrifugas: 1) centrífuga ângulo fixo IntraSpin (IntraLock) com protocolo de 700 RCF-máximo por 12 minutos para formar o coágulo de PRF sólido, e 700 RCF-máximo por 3 minutos para PRF líquido; 2) centrífuga ângulo fixo Duo Quattro (Process for PRF) com protocolo de A-PRF; ou seja, 200 RCF-máximo por 8 minutos, para produzir PRF sólido e o protocolo de 60 RCF-máximo por 3 minutos para obter PRF líquido; 3) centrífuga ângulo horizontal Eppendorf 5702 empregada no protocolo para PRF sólido, 700 RCF-máximo e para líquido-PRF de 200 RCF-máximo, ambos por 8 minutos. Após a etapa de centrifugação, 1mL de líquido foi coletado sequencialmente da parte superior até a parte inferior do tubo para análise da quantidade de células presente em cada amostra, isto permitiu a identificação de maior aprisionamento celular pelas células maiores, como os glóbulos vermelhos, pela modificação do ângulo de centrifugação de fixo para horizontal, principalmente com o protocolo 200 RCF-máximo, por 8 minutos, com aumento na concentração de plaquetas e de leucócitos (178%) em relação aos valores originais e aos dos outros protocolos avaliados. Os autores também constataram que a centrifugação em ângulo fixo danificou mais as células pela força gerada em direção a parede do tubo e que os resultados obtidos com o uso do protocolo de L-PRF foram bastante insatisfatórios, revelando-se ineficaz para o aprisionamento de plaquetas e leucócitos, pois as 4 primeiras camadas não continham células. Curiosamente, a camada transicional, caracterizada como “*buffy-coat*”, reteve 80% das plaquetas aprisionadas, enquanto a maioria de leucócitos e outros glóbulos brancos foram encontrados na camada de sangue vermelho. Da

mesma forma, o protocolo líquido, I-PRF, 60 RCF-máximo por 3 minutos, não concentrou células de forma eficaz, uma vez que 18% de seu conteúdo total era formado por leucócitos e 31% de plaquetas quando comparado ao sangue total.<sup>[71]</sup> Outro estudo conduzido em paralelo pelos mesmos autores quantificou as células dos concentrados plasmáticos após a centrifugação por dois protocolos diferentes: L-PRF a 2700 rpm, por 12 minutos, com força de 400g e I-PRF 800 rpm, por 3 minutos, com força de 60g. Após esta etapa, as camadas foram separadas a cada 1mL sequencialmente e o “*buffy-coat*” se formou na camada 5; ou seja, no quinto mL da amostra, no L-PRF, e entre a camada 1-2mL no I-PRF. Houve um acúmulo maciço de células dentro desta camada do “*buffy-coat*”, diretamente acima dos eritrócitos. Uma nova pipitarem sequencial de 100 µL foi realizada para determinar a quantidade de células contida nessas camadas, iniciando-se 1,2 a 1,5 mL acima da camada “*buffy-coat*” até atingir a faixa de eritrócitos. Comparando-se os protocolos empregados, o aumento celular no L-PRF foi muito superior ao I-PRF tanto para plaquetas 1687% *versus* 271%, leucócitos 734% *versus* 123% e monócitos 1383% *versus* 204%, respectivamente. A avaliação dos primeiro 100 µL da camada de células vermelhas mostrou uma grande concentração de leucócitos e monócitos, indicando a necessidade de otimização de protocolos, a fim de selecionar ainda mais células nas camadas relacionadas ao “*buffy-coat*”.<sup>[72]</sup>

### **5.3. Associação entre Técnica Cirúrgica e Uso de Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos**

Diversas técnicas cirúrgicas periodontais têm sido propostas para cobertura radicular e se mostraram efetivas no tratamento das recessões Miller Classe I e II, apesar da limitação de dados sobre a aparência final dos dentes. Os efeitos adversos destes procedimentos são desconforto e dor, principalmente no local de doação de tecido e ocorrem na primeira semana após a cirurgia.<sup>[73-75]</sup> No entanto, a presença de várias recessões adjacentes são um desafio para o tratamento, pela necessidade de abordagem conjunta em uma única cirurgia para minimizar o desconforto do paciente.

Com o desenvolvimento de protocolos para separação e obtenção de PRF, a associação de técnicas no mesmo procedimento mostrou-se viável e promissora na abordagem de RGs mais complexas. Neste sentido, Aroca e colaboradores

compararam o uso isolado de retalho coronário avançado (CAF, do inglês *coronally advanced flap*) ao emprego de CAF em conjunto com membranas de L-PRF, para múltiplas recessões gengivais, e mostraram aumento significativo de espessura gengival queratinizada com a junção dos dois métodos.<sup>[76]</sup> Padma e colaboradores, aplicando protocolo semelhante, descreveram aumento da gengiva queratinizada, diminuição da perda de inserção clínica, profundidade de recessão, que foram estatisticamente significativas 6 meses após o procedimento.<sup>[77]</sup> Gülnihal e Gül correlacionaram o uso de CAF com PRF, grupo teste, e de CAF com enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (SCTG, do inglês *subepithelial connective tissue graft*), grupo controle. As medições foram feitas com sonda milimetrada de 0,5mm e com auxílio de um programa de computação para análise das fotos; assim, após 6 meses, os autores puderam identificar o ganho de tecido queratinizado e de espessura gengival nos grupos teste e controle, justificados pelo uso de transplante gengival autógeno, no qual informações na conexão do tecido determina o caráter do epitélio da superfície, e pela biologia do concentrado em plaquetas com fatores de crescimento que influenciam a proliferação e manifestação tecidual.<sup>[78]</sup> Outros protocolos trataram recessões aleatoriamente, em um mesmo indivíduo seguindo critérios de boca-dividida (do inglês, *split-mouth*), com CAF e membranas de L-PRF enriquecidas com concentrado de fatores de crescimento (CGF, do inglês *concentrated growth factors*) ou CAF isoladamente, não observaram superioridade de uma metodologia em relação a outra, sugerindo o uso conjunto de CGF quando o objetivo do tratamento for aumentar a espessura gengival ou a quantidade de gengiva queratinizada.<sup>[9]</sup> A eficácia do CAF isolado ou combinado com L-PRF também foi avaliada por medida gengival no terceiro e sexto mês pós-procedimento. Na aquisição de L-PRF, um cuidado extra foi adotado para remover 1mL da parte vermelha do tubo, em contato com a membrana de fibrina, localizada com a maior concentração de leucócitos. A mudança na espessura gengival foi significativamente maior após 6 meses com CAF; enquanto com o uso de CAF+L-PRF esta diferença foi observada com 3 e 6 meses de pós-operatório e foi associada a aumento no tecido queratinizado, por deslize do tecido em posição coronal. Esses resultados corroboram os encontrados em outros estudos, bem como a importância e facilidade do tratamento adjuvante com PRF no recobrimento radicular.<sup>[79]</sup> Além da cobertura radicular, outros fatores como resultado estético e a satisfação do paciente foram comparados entre CAF combinado à PRF e

CAF isolado na abordagem de múltiplas recessões Miller classe I. Apesar da espessura gengival ter aumentado significativamente no 12º mês pós-cirúrgico, o uso de CAF e PRF não foi melhor nos outros parâmetros como profundidade de sondagem ou cobertura de raiz, quando confrontado com o uso de CAF isolado.<sup>[80]</sup> A compilação de estudos em uma revisão sistemática e meta-análise voltada para o tratamento para recessões gengivais Classe I e II de Miller, com profundidade  $\geq 2,0$  mm, espessura  $\geq 0,5$  mm e largura da gengiva queratinizada  $\geq 2,0$  mm, sendo a única diferença entre os tratamentos, a complementação com concentrado autólogo de plaquetas (CAP) no grupo experimental. A análise dos resultados concluiu que o CAP beneficiou o recobrimento radicular com aumento de mucosa queratinizada e espessura gengival, propiciando efeito aditivo ao CAF; portanto, esta seria a abordagem preferencial para recessões Classe I e II de Miller.<sup>[81]</sup>

#### 5.4. Fibrina Rica em Plaquetas injetável

Potenciais efeitos da Fibrina Rica em Plaquetas injetável (I-PRF) na cobertura radicular em cirurgia de enxerto gengival foram inicialmente abordados por İzol e colaboradores, que avaliou 40 indivíduos com recessões classe I e II de Miller, divididos em 2 grupos. No grupo controle, o recobrimento foi com enxerto gengival livre, enquanto grupo teste recebeu enxerto gengival livre e I-PRF, o qual foi obtido de amostra de sangue do próprio participante, por centrifugação a 700 rpm, por 3 minutos. Durante o procedimento cirúrgico, o I-PRF ficou em contato com a raiz exposta, por 5 minutos, a qual foi posteriormente recoberta com o enxerto tecido conjuntivo (CTG, do inglês, *connective tissue graft*) e CAF. Este estímulo do contato entre o I-PRF e a raiz dentária foi dirigido à análise da biomodificação na superfície radicular. Após 3 meses, aplicação de I-PRF no recobrimento radicular mostrou-se efetiva, com cobertura de  $3,5 \pm 1,05$  e  $3,9 \pm 0,78$  mm da superfície radicular, nos grupos controle e experimental, respectivamente.<sup>[82]</sup>

Desenhado para determinar a efetividade do I-PRF combinado ao CTG e CAF, o estudo de Turer e colaboradores englobou 72 participantes com RGs Miller classe I ou II, divididos em 2 tipos de tratamento (CAF+CTG+I-PRF ou CAF+CTG), com I-PRF obtido por centrifugação a 60 g, ou seja, 700 rpm por 3 minutos. Após 6 meses,



a cobertura radicular completa foi semelhante, mas nos indivíduos tratado com CAF+CTG+I-PRF houve maior redução da profundidade da recessão e aumento significativo de mucosa queratinizada. Os autores concluíram que este único estudo não se mostrou suficiente para advogar a verdadeira repercussão clínica do i-PRF no tratamento de recessão com CAF + CTG.<sup>[83]</sup> Buscando avaliar especificamente o efeito do I-PRF na espessura gengival e largura de tecido queratinizado, Özsagir e colaboradores fizeram no total 4 sessões, com intervalo de 10 dias, de aplicação isolada de I-PRF (grupo I-PRF) ou I-PRF com microagulhamento (grupo I-PRF+MA), em 33 indivíduos com biotipo gengival fino ( $\leq 0,8$  mm, aferido por agulha transgengival). A largura de mucosa queratinizada foi quantificada utilizando a solução de iodo de Schiller e para espessura gengival um “stop” endodôntico nº: 15 foi inserido perpendicularmente, a partir do ponto médio vestibular a 1,5 mm apical da margem gengival, até atingir a superfície óssea. A aquisição de I-PRF se deu por centrifugação a 700 rpm, por 3 minutos. A espessura gengival aumentou de forma estatisticamente significativa, entre todas as aferições intragrupos, em relação à medida inicial; no entanto, na avaliação entre os grupos, a diferença foi significativa no sexto mês, com maior incremento no grupo I-PRF+MA. A largura de mucosa queratinizada foi diferente, atingindo significância estatística, nas comparações intragrupo, mas não foi diferente na avaliação entre os tratamentos. De maneira geral, ambos procedimentos foram eficientes no ganho de espessura gengival e não houve efeito adicional do microagulhamento, desmistificando este procedimento, que até então era associado a potencial ganho de espessura gengival.<sup>[84]</sup>

## 6. Discussão

Esta revisão integrativa objetivou compilar os dados disponíveis sobre as possibilidades terapêuticas para recessões gengivais Classe I e II de Miller. De forma cronológica, descrevemos as diversas técnicas, desde as abordagens cirúrgicas tradicionais e suas modificações ao longo dos anos, percorrendo o início do uso do Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) até as adaptações recentes e mudanças nas forças de centrifugação no preparo do I-PRF.

As RGs têm etiologia multifatorial. Os dentes devem ter uma margem de mucosa queratinizada, vedando o sistema periodontal contra possíveis agressões. Neste sentido, o tecido gengival espesso teria maior capacidade de proteção e a mucosa queratinizada  $\geq 2\text{mm}$  seria mais adequada para manutenção do periodonto,<sup>[19, 21, 22, 24]</sup>. A mucosa delgada  $\leq 2\text{mm}$  é mais friável e tem maior mobilidade da margem gengival, o que facilita a entrada de bactérias na região subgengival, sendo frequentemente acometida por processos inflamatórios, portanto mais susceptível a RGs.<sup>[18, 20, 85]</sup> Também, existe uma correlação direta entre a espessura da mucosa gengival e da parede óssea alveolar, assim, quanto menor arcabouço ósseo ao redor dos dentes mais delgada a mucosa gengival.<sup>[1, 37]</sup>

Há num consenso na literatura considerando as técnicas de recobrimento radicular com tecido conjuntivo subepitelial e avanço coronal do retalho como procedimento “padrão ouro”, por ser o material mais biocompatível, já que pertence ao próprio indivíduo; bem como incentivam métodos e técnicas com o uso de materiais autólogo para esse tipo de intervenção, à medida que fornecem características mais vantajosas como a redução significativa de edema e sangramento.<sup>[73, 86]</sup> A partir do emprego da metodologia de regeneração tecidual guiada e o uso de membranas não-absorvíveis para estabilização do coágulo sanguíneo e diferenciação celular ao redor das raízes expostas, houve um crescente interesse por elementos sanguíneos com potencial regenerativo.<sup>[47]</sup> Neste sentido, o PRF surgiu como um reservatório autólogo de fatores de crescimento, ou particularmente como uma “bomba biológica”, por permitir a migração, divisão e diferenciação das células endoteliais, promovendo a

angiogênese, funções celulares envolvidas no reparo, proliferação e regeneração celular, além de liberar fatores de crescimento, como PDGF; TGF-beta; VEGF; IGF-1; EGF, vitais para os processos cicatriciais.<sup>[56, 61]</sup>

Desde 2001, diversos trabalhos têm sido conduzidos para avaliar novas possibilidade terapêuticas para RGs, a grande maioria deles empregando técnicas mistas, ou seja, a associação de concentrados plasmáticos e cirurgias periodontais para recobrimento radicular. Existem muitos estudos comparativos entre o uso de concentrados plasmáticos e enxertos de tecido conjuntivo ou avanço coronal do retalho.<sup>[9, 77-81]</sup> Apesar de algumas particularidades, estes estudos avaliam as diferentes formas de tratamento da doença instalada e quantificam basicamente o aumento do tecido queratinizado e o recobrimento radicular; no entanto, descrições relativas à medida técnica ou a especificações da espessura gengival são escassas.

Vários protocolos foram criados ao longo dos anos, modificando-se a velocidade de rotação, a força (g) aplicada e o tempo de centrifugação, no intuito de selecionar as melhores separações celulares; contudo, não há uma padronização metodológica para utilização dos PRF's no tratamento de RGs.<sup>[11, 13, 62-64, 71, 72, 87]</sup> Mais recentemente, a parte líquida do concentrado plasmático, I-PRF surgiu como excelente matriz de células e citocinas indutoras de reparação tecidual. Assim, o I-PRF passou a ser investigado em relação a sua aplicabilidade em melhorar a adesão do tecido deslizado apicalmente à recessão gengival ou em adição ao enxerto de tecido conjuntivo subepitelial. Os resultados se mostraram promissores no sentido de aperfeiçoar as cirurgias de recobrimento radicular, entretanto o I-PRF não foi avaliado como agente único no desenvolvimento do tecido gengival.<sup>[88]</sup> Posteriormente, outros pesquisadores investigaram o uso do I-PRF isolado no crescimento gengival, não associado a cirurgias complexas de recobrimento radicular por retalho coronal, em indivíduos com gengiva delgada e RG. Para tanto, alguns protocolos utilizados na medicina plástica foram adotados, como o microagulhamento, para estimular a produção de colágeno, e a mudança na forma de obter o concentrado plasmático líquido, com a centrifugação por 3 minutos a 700 rpm e força de 60 g, o qual foi aplicado em quatro sessões, com intervalos de 10 dias entre elas, com objetivo de analisar modificação do periodonto, sem o recurso cirúrgico do tracionamento gengival sobre a recessão. Apesar do aumento estatisticamente significativo da mucosa queratinizada nos indivíduos submetidos ao microagulhamento e injeção de I-PRF, a

mudança não foi significativa após 6 meses em relação aos pacientes tratados apenas com I-PRF, pois os dois procedimentos foram eficientes em termos de ganho de espessura gengival.<sup>[82]</sup> O estímulo do periósteo por microagulhamento também foi aplicado para aumentar a quantidade de colágeno e a proliferação do tecido conectivo. Os resultados não se mostraram promissores, pois não houve aumento significativo na produção de colágeno com estímulo isolado do periósteo comparado ao I-PRF.<sup>[84]</sup>

O melhor entendimento da composição do I-PRF, como matriz de células, citocinas e agregados plaquetários efetores de reparo e regeneração tecidual, trouxe novas modificações na forma de centrifugar o sangue; pois a tendência era diminuir força e velocidade, mas para a obtenção de diferentes linhagens celulares e componentes do soro, evidenciou-se a necessidade de aumentar a força, tempo e velocidade de centrifugação.<sup>[62, 71]</sup> Com este propósito, os diferentes tipos de centrífugas disponíveis comercialmente e seus protocolos de utilização foram testados e uma nova técnica de isolamento de PRF líquido utilizando centrifugação horizontal proporcionou maior disponibilidade celular comparada ao I-PRF padrão em centrifuga de ângulo fixo, principalmente por reduzir o trauma celular em direção a parede do tubo. Provavelmente a aplicação do protocolo “antigo”, com falhas na separação celular, reduziu a eficácia do I-PRF nos estudos realizados previamente; assim, as futuras avaliações devem ser direcionadas para este novo padrão de centrifugação, empregando maiores velocidade, a fim de ter um comparativo efetivo de crescimento gengival.<sup>[71]</sup>

## 7. CONCLUSÃO

Estudos da bioengenharia tecidual estão permitindo avanços significativos no processo de obtenção dos hemocomponentes, possibilitando seu uso na modificação gengival e reparo tecidual, com maior previsibilidade de resultado e menor morbidade. Neste sentido, o I-PRF tem maior celularidade dentre todas técnicas descritas, tanto na centrifugação convencional como na horizontal, tornando-o um método de tratamento diferenciado das RGs. As perspectivas futuras são otimistas, pois os resultados atuais apontam para o potencial uso do I-PRF na reparação do tecido bucal e do periodonto gengival. Com o avanço das técnicas de seleção celular e de citocinas, indispensáveis para a estimulação e reparo, e a identificação de processos patológicos ligados à RG, o tratamento será voltado para prevenção e abordagem precoce, impedindo sua evolução e necessidade de procedimentos corretivos cirúrgicos e complexos.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Gorman, W.J., Prevalence and etiology of gingival recession. J Periodontol, 1967. 38(4): p. 316-22.
2. CARRANZA, F.A., NEWMAN, M.G.; TAKEI, H.H.; KLOKKEVOLD, P.R. CARRANZA,, Periodontia Clínica. Elsevier, 2011. 11ª edição.
3. Kassab, M.M. and R.E. Cohen, The etiology and prevalence of gingival recession. J Am Dent Assoc, 2003. 134(2): p. 220-5.
4. Albandar, J.M. and A. Kingman, Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. J Periodontol, 1999. 70(1): p. 30-43.
5. Rios, F.S., et al., Estimates and multivariable risk assessment of gingival recession in the population of adults from Porto Alegre, Brazil. J Clin Periodontol, 2014. 41(11): p. 1098-107.
6. Hou, L., et al. Current mucogingival plastic surgical techniques for treating gingival recession Laterally positioned pedicle graft. 2005.
7. Dohan, D.M., 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): p. e37-44.
8. Dohan, D.M., et al., Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. 101(3): p. e51-5.
9. Bozkurt Dogan, S., et al., Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. J Clin Periodontol, 2015. 42(9): p. 868-875.
10. Roberts, A.B., et al., Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. 83(12): p. 4167-71.
11. O'Connell, S.M., Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007. 103(5): p. 587; author reply 587-93.
12. DiGiovanni, C.W. and J.M. Petricek, The evolution of rhPDGF-BB in musculoskeletal repair and its role in foot and ankle fusion surgery. Foot Ankle Clin, 2010. 15(4): p. 621-40.
13. Choukroun, J. and S. Ghanaati, 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): p. 87-95.
14. MIRON, R.J., CHOUKROUN, J., Fibrina Rica em Paquetas na Odontologia e Medicina Regenerativa e Estética - Bases Biológicas e Aplicações Clínicas. 1ª Edição ed. 2018.
15. MACPHEE, T.C., G, The environment of the tooth. In: Essentials of periodontology and periodontics. 1995: p. p.17-27.
16. Bowers, G.M., A Study of the Width of Attached Gingiva. The Journal of Periodontology, 1963. 34(3): p. 201-209.

17. Ainamo, J. and H. Loe, Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *J Periodontol*, 1966. 37(1): p. 5-13.
18. Dorfman, H.S., J.E. Kennedy, and W.C. Bird, Longitudinal evaluation of free autogenous gingival grafts. *J Clin Periodontol*, 1980. 7(4): p. 316-24.
19. Ericsson, I. and J. Lindhe, Recession in sites with inadequate width of the keratinized gingiva. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*, 1984. 11(2): p. 95-103.
20. Kisch, J., A. Badersten, and J. Egelberg, Longitudinal observation of "unattached," mobile gingival areas. *J Clin Periodontol*, 1986. 13(2): p. 131-4.
21. Stetler, K.J. and N.F. Bissada, Significance of the width of keratinized gingiva on the periodontal status of teeth with submarginal restorations. *J Periodontol*, 1987. 58(10): p. 696-700.
22. LINDHE, J.A., A anatomia do periodonto. In: Tratado de periodontologia clínica e implantodontia oral. 1999. 3.ed: p. Cap.1, p.27-9.
23. Ainamo, A. and J. Ainamo, The width of attached gingiva on supraerupted teeth. *J Periodontal Res*, 1978. 13(3): p. 194-8.
24. Fu, J.H., et al., Tissue biotype and its relation to the underlying bone morphology. *J Periodontol*, 2010. 81(4): p. 569-74.
25. Eger, T., H.P. Muller, and A. Heinecke, Ultrasonic determination of gingival thickness. Subject variation and influence of tooth type and clinical features. *J Clin Periodontol*, 1996. 23(9): p. 839-45.
26. Serbert, J., Lindhe, J., Esthetic and periodontal therapy. 2nd ed. ed. 1989, Textbook of clinical periodontology: Copenhagen: Munksgaard.
27. Anderegg, C.R., D.G. Metzler, and B.K. Nicoll, Gingiva thickness in guided tissue regeneration and associated recession at facial furcation defects. *J Periodontol*, 1995. 66(5): p. 397-402.
28. Kan, J.Y., et al., Gingival biotype assessment in the esthetic zone: visual versus direct measurement. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2010. 30(3): p. 237-43.
29. Lang, N.P. and H. Loe, The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *J Periodontol*, 1972. 43(10): p. 623-7.
30. Gottlieb B, O.B., Active and continuous passive eruptions of teeth. *J Dent Res*, 1933: p. 13:214.
31. Bass, C.C., A demonstrable line on extracted teeth indicating the location of the outer border of the epithelial attachment. *J Dent Res*, 1946. 25(5): p. 401-15.
32. Williams, C.H., Present status of knowledge concerning the etiology of periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1949. 2(6): p. 729-41.
33. Mythri, S., et al., Etiology and occurrence of gingival recession - An epidemiological study. *J Indian Soc Periodontol*, 2015. 19(6): p. 671-5.
34. Partiff, G.J.M.I., A clinical evaluation of localized gingival recession in children. *J Dent Children*, 1964. v. 31: p. 257-262.
35. O'Leary, T., The periodontal screening examination. *J Periodontol*, 1967. 38(6): p. Suppl:617-24.
36. Enslie, R.D., Localized gingival recession. *Internat. D. J.*, 1958. March: p. 8:18.
37. Bernimoulin, J. and Z. Curilovie, Gingival recession and tooth mobility. *J Clin Periodontol*, 1977. 4(2): p. 107-14.
38. Yared, K.F.G., E.G. Zenobio, and W. Pacheco, A etiologia multifatorial da recessão periodontal. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, 2006. 11: p. 45-51.

39. Niemi, M.L., L. Sandholm, and J. Ainamo, Frequency of gingival lesions after standardized brushing as related to stiffness of toothbrush and abrasiveness of dentifrice. *J Clin Periodontol*, 1984. 11(4): p. 254-61.
40. Addy, M., P. Mostafa, and R.G. Newcombe, Dentine hypersensitivity: the distribution of recession, sensitivity and plaque. *J Dent*, 1987. 15(6): p. 242-8.
41. Rajapakse, P.S., et al., Does tooth brushing influence the development and progression of non-inflammatory gingival recession? A systematic review. *J Clin Periodontol*, 2007. 34(12): p. 1046-61.
42. Robertson, P.B., et al., Periodontal effects associated with the use of smokeless tobacco. *J Periodontol*, 1990. 61(7): p. 438-43.
43. Campbell, A., et al., Tongue piercing: impact of time and barbell stem length on lingual gingival recession and tooth chipping. *J Periodontol*, 2002. 73(3): p. 289-97.
44. Cohen, D.W. and S.E. Ross, The double papillae repositioned flap in periodontal therapy. *J Periodontol*, 1968. 39(2): p. 65-70.
45. Langer, B. and L. Langer, Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *J Periodontol*, 1985. 56(12): p. 715-20.
46. Miller, P.D., Jr., Root coverage using the free soft tissue autograft following citric acid application. III. A successful and predictable procedure in areas of deep-wide recession. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1985. 5(2): p. 14-37.
47. Pini Prato, G., et al., Guided tissue regeneration versus mucogingival surgery in the treatment of human buccal recessions. A 4-year follow-up study. *J Periodontol*, 1996. 67(11): p. 1216-23.
48. Grupe, H.E. and R.F. Warren Jr., Repair of Gingival Defects by a Sliding Flap Operation. *The Journal of Periodontology*, 1956. 27(2): p. 92-95.
49. H., B., Free transplantation of gingiva propria [abstract]. In: Symposium in periodontology in Malmö. *Odontologisk Revy*, 1963: p. 14:321-323.
50. Passanezi, E., et al., Periosteal activation and root demineralization associated with the horizontal sliding flap. *J Periodontol*, 1979. 50(8): p. 384-6.
51. Melcher, A.H., On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*, 1976. 47(5): p. 256-60.
52. Polson, A.M. and M.P. Proye, Fibrin linkage: a precursor for new attachment. *J Periodontol*, 1983. 54(3): p. 141-7.
53. Marx, R.E., et al., Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998. 85(6): p. 638-46.
54. Dohan Ehrenfest, D.M., L. Rasmusson, and T. Albrektsson, Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*, 2009. 27(3): p. 158-67.
55. Miron, R.J., et al., Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*, 2017. 21(8): p. 2619-2627.
56. Choukroun, J., et al. Une opportunit  en paro-implantologie: Le PRF. 2001.
57. Dohan, D.M., et al., Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. 101(3): p. e45-50.
58. Pinto, N., et al., Guia para o uso do L-PRF Diagramas de Fluxo: Técnica passo a passo Fibrina rica em plaquetas e leucocitos (L-PRF): diferentes aplicações intraorais usando o con-ceito IntraSpin. 2017.
59. Blair, P. and R. Flaumenhaft, Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*, 2009. 23(4): p. 177-89.
60. AD., M., Platelets, ed. r. ed. Vol. Ch 17. 2013, Amsterdam: Academic Press.



61. Arunachalam, M., S.J. Pulikkotil, and N. Sonia, Platelet Rich Fibrin in Periodontal Regeneration. *Open Dent J*, 2016. 10: p. 174-81.
62. Ghanaati, S., et al., Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*, 2014. 40(6): p. 679-89.
63. Fujioka-Kobayashi, M., et al., Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol*, 2017. 88(1): p. 112-121.
64. Mourao, C.F., et al., Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir*, 2015. 42(6): p. 421-3.
65. Forsberg, S. and O. Rollman, Re-epithelialization from human skin explant cultures is promoted by ligand-activated HER3 receptor. *J Dermatol Sci*, 2010. 59(1): p. 7-15.
66. Alexander, P.B., et al., EGF promotes mammalian cell growth by suppressing cellular senescence. *Cell Res*, 2015. 25(1): p. 135-8.
67. Seeger, M.A. and A.S. Paller, The Roles of Growth Factors in Keratinocyte Migration. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015. 4(4): p. 213-224.
68. Lichtman, M.K., M. Otero-Vinas, and V. Falanga, Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen*, 2016. 24(2): p. 215-22.
69. Wend, S., et al., Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices. *J Mater Sci Mater Med*, 2017. 28(12): p. 188.
70. Gurtner, G.C., et al., Wound repair and regeneration. *Nature*, 2008. 453(7193): p. 314-21.
71. Miron, R.J., et al., A novel method for evaluating and quantifying cell types in platelet rich fibrin and an introduction to horizontal centrifugation. *J Biomed Mater Res A*, 2019. 107(10): p. 2257-2271.
72. Miron, R.J., et al., A novel method for harvesting concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) with a 10-fold increase in platelet and leukocyte yields. *Clin Oral Investig*, 2020. 24(8): p. 2819-2828.
73. Zucchelli, G. and M. De Sanctis, Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. *J Periodontol*, 2000. 71(9): p. 1506-14.
74. Zucchelli, G., et al., Laterally moved, coronally advanced flap: a modified surgical approach for isolated recession-type defects. *J Periodontol*, 2004. 75(12): p. 1734-41.
75. Zucchelli, G., et al., Coronally advanced flap + connective tissue graft techniques for the treatment of deep gingival recession in the lower incisors. A controlled randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2014. 41(8): p. 806-13.
76. Aroca, S., et al., Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol*, 2009. 80(2): p. 244-52.
77. Padma, R., et al., A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects. *J Indian Soc Periodontol*, 2013. 17(5): p. 631-6.
78. Eren, G. and G. Atilla, Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*, 2014. 18(8): p. 1941-8.

79. Gupta, S., et al., Clinical evaluation and comparison of the efficacy of coronally advanced flap alone and in combination with platelet rich fibrin membrane in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions. *Contemp Clin Dent*, 2015. 6(2): p. 153-60.
80. Kuka, S., et al., Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet-rich fibrin for the treatment of multiple gingival recessions. *Clin Oral Investig*, 2018. 22(3): p. 1551-1558.
81. Li, R., et al., The Additional Effect of Autologous Platelet Concentrates to Coronally Advanced Flap in the Treatment of Gingival Recessions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2019. 2019: p. 2587245.
82. Aust, M.C., et al., Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plast Reconstr Surg*, 2008. 121(4): p. 1421-9.
83. Ucak Turer, O., et al., 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): p. 72-80.
84. Ozsagir, Z.B., et al., Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2020. 47(4): p. 489-499.
85. Alfano, M.C., et al., Passively generated increase in gingival crevicular fluid flow from human gingiva. *J Dent Res*, 1976. 55(6): p. 1132.
86. Griffin, T.J., et al., Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol*, 2006. 77(12): p. 2070-9.
87. El Bagdadi, K., et al., Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019. 45(3): p. 467-479.
88. İzol, B.S. and D.D. Üner, A New Approach for Root Surface Biomodification Using Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF). *Med Sci Monit*, 2019. 25: p. 4744-4750.