

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE ODONTOLOGIA**

**LORENA RIBEIRO EVANGELISTA
LUCIANA APARECIDA PIRES**

**O USO DA PROTEÍNA DERIVADA DA MATRIZ DE ESMALTE
NO PROCESSO REGENERATIVO PERIODONTAL EM UMA
ABORDAGEM MINIMAMENTE INVASIVA - FLAPLESS**

UBERABA-MG

2022

LORENA RIBEIRO EVANGELISTA
LUCIANA APARECIDA PIRES

**O USO DA PROTEÍNA DERIVADA DA MATRIZ DE ESMALTE
NO PROCESSO REGENERATIVO PERIODONTAL EM UMA
ABORDAGEM MINIMAMENTE INVASIVA - FLAPLESS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Odontologia da Universidade de
Uberaba, como parte dos requisitos para a
conclusão do curso de Graduação.

Orientadora: Glaucia Helena Fortes

UBERABA-MG
2022

LORENA RIBEIRO EVANGELISTA
LUCIANA APARECIDA PIRES

O USO DE PROTEÍNA DERIVADA DA MATRIZ DO ESMALTE NO
PROCESSO REGENERATIVO PERIODONTAL EM UMA ABORDAGEM
MINIMAMENTE INVASIVA - FLAPLESS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Odontologia da Universidade de
Uberaba, como parte dos requisitos para a
conclusão do curso de Graduação.

UBERABA, 02 DE JULHO DE 2022

BANCA EXAMINADORA


PROFESSORA GLAUCIA HELENA FORTES


PROFESSORA SANÍVIA PEREIRA

UBERABA-MG
2022

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Deus por ter nos concedido a graça de chegarmos até esse momento. Às nossas mães e familiares por nos apoiarem e serem nosso suporte nos momentos mais difíceis dessa caminhada. Obrigada a todos nossos professores, pela paciência e dedicação de nos passar conhecimento, com certeza levaremos os ensinamentos para todas as nossas vidas. Agradecemos aos amigos que ganhamos durante esse jornada, nada seria possível sem eles. À nossa orientadora, que nos deu suporte e sempre esteve muito disposta a nos ajudar, o nosso muito obrigada. E por fim, agradecemos a Universidade de Uberaba por fazer parte dela durante esses cinco anos, temos muito orgulho de termos escrito mais uma parte da história da UNIUBE.

RESUMO

A periodontite é uma doença comum no cotidiano do cirurgião dentista, de causa infecciosa e multifatorial, que provém de uma resposta imuno-inflamatória do hospedeiro à presença das bactérias gram-negativas. O processo de infecção atinge os tecidos de proteção e sustentação dos dentes, como a gengiva e o osso alveolar, causando sequelas ao paciente, como recessões, bolsas periodontais, lesão de furca, perda de inserção com subsequente perda dentária e comprometimento ósseo. Os principais tratamentos para o quadro grave dessa patologia incluem raspagem supra e subgengival, profilaxia, orientação de escovação, tratamento cirúrgico com membranas biocompatíveis, além de tratamentos menos invasivos a partir do uso da proteína derivada da matriz de esmalte. Após qualquer terapia periodontal, são desencadeadas cascatas celulares altamente organizadas e reguladas por vários mediadores químicos, fatores de crescimento além de outros reguladores ambientais e locais da ferida, que dão início a um processo denominado cicatrização, que ocorre como resposta às injúrias com objetivo de restabelecer a estrutura e função tecidual. A cicatrização pode ocorrer através de dois processos fisiológicos distintos, sendo eles a reparação ou regeneração tecidual. O uso de Proteínas Derivadas da Matriz de Esmalte promete conseguir regenerar os tecidos periodontais perdidos, formação de novo ligamento periodontal com fibras inseridas em cimento e osso alveolar neoformados. O Endogaim Flapless é aplicado em forma de gel no local da lesão periodontal e dias depois ocorre a estimulação e proliferação das células originárias da parte sã do periodonto. Com isso, gradativamente os tecidos periodontais são regenerados. Para a revisão desse conteúdo literário, serão feitos levantamentos de artigos científicos nas bases de dados Pubmed e Google Scholar. Com essa revisão de literatura, conclui-se que endogaim flapless regenera bolsas periodontais com 9 mm de profundidade, formando um novo suporte ósseo, com menor trauma e maior conforto para o paciente.

Palavras-chave: Periodontite agressiva; Proteína Derivada da Matriz de esmalte; regeneração periodontal; Regeneração periodontal minimamente invasiva.

ABSTRACT

Periodontitis is a common disease in the daily life of the dental surgeon, with an infectious and multifactorial cause, which comes from an immune-inflammatory response of the host to the presence of gram-negative bacteria. The infection process affects the protective and supporting tissues of the teeth, such as the gingiva and the alveolar bone, causing sequelae to the patient, such as recessions, periodontal pockets, furcation injury, loss of attachment with subsequent tooth loss and bone compromise. The main treatments for the severe picture of this pathology include supra and subgingival scaling, prophylaxis, brushing guidance, surgical treatment with biocompatible membranes, in addition to less invasive treatments using protein derived from the enamel matrix. After any periodontal therapy, highly organized cellular cascades are triggered and regulated by various chemical mediators, growth factors and other environmental and wound local regulators, which initiate a process called healing, which occurs in response to injuries with the aim of restoring the wound. tissue structure and function. Healing can occur through two distinct physiological processes, namely tissue repair or regeneration. The use of Enamel Matrix Derived Proteins promises to be able to regenerate lost periodontal tissues, forming a new periodontal ligament with fibers inserted into newly formed cementum and alveolar bone. The Endogaim Flapless is applied in the form of a gel at the site of the periodontal lesion and days later the stimulation and proliferation of cells originating from the healthy part of the periodontium occurs. With this, the periodontal tissues are gradually regenerated. To review this literary content, surveys of scientific articles will be carried out in Pubmed and Google Scholar databases. With this literature review, it is concluded that flapless endogaim regenerates periodontal pockets with a depth of 9 mm, forming a new bone support, with less trauma and greater comfort for the patient.

Keywords: Aggressive periodontitis; Enamel Matrix Derived Protein; periodontal regeneration; Minimally invasive periodontal regeneration.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. JUSTIFICATIVA	9
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAIS E MÉTODOS	11
5. DESENVOLVIMENTO	12
6. DISCUSSÃO	18
7. CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

INTRODUÇÃO

O periodonto é constituído por gengiva, ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar, também chamado de osso fusiforme, que tem continuidade com o processo alveolar e forma delgada lâmina óssea que reveste o alvéolo dentário. Tem a função de inserir o elemento dental no tecido ósseo e preservar a integridade superficial da mucosa mastigatória da cavidade oral. Doenças periodontais são infecções provocadas por microorganismos que habitam a superfície dental supra ou subgengival (LINDHE; LANG; KARRING, 2010).

A periodontite é uma doença comum no cotidiano do cirurgião dentista, de causa infecciosa e multifatorial, que provém de uma resposta imuno-inflamatória do hospedeiro à presença das bactérias gran-negativas. O processo de infecção atinge os tecidos de proteção e sustentação dos dentes, como a gengiva e o osso alveolar, causando sequelas no paciente, tais como recessões, bolsas periodontais, lesão da furca, perda de inserção com subsequente perda dentária e comprometimento ósseos (ALMEIDA; *et al*, 2006).

Apesar da presença de bactérias e seus produtos serem importantes para estimular a doença, a sensibilidade e a sua progressão também é regulada pela susceptibilidade do hospedeiro (RYAN, 2005), que pode ser aumentada por uma série de fatores de risco ambientais e adquiridas, como a hereditariedade, tabagismo, variação hormonal, doenças cardiovasculares e sistêmicas, estresse, deficiências nutricionais, medicamentos e higiene oral deficiente (MARÍN; FILHO; SHEIDT; *et al*, 2020).

ALMEIDA *et al.* (2006) propuseram o tratamento inicial da periodontite através de instruções de higiene oral ao paciente associadas à instrumentação da superfície dentária para o controle da infecção. Todavia, em alguns casos, o tratamento requer procedimentos cirúrgicos periodontais, visando estacionar o processo infeccioso, regenerando os tecidos periodontais perdidos em consequência da doença periodontal, para restabelecer a saúde e as funções estomatognáticas, além de restaurar à estética bucal do paciente.

Após qualquer terapia periodontal são desencadeadas cascatas celulares altamente organizadas e reguladas por vários mediadores químicos, fatores de crescimento além de outros reguladores ambientais e locais da ferida, que dão início a um processo denominado cicatrização, que ocorre como resposta as injúrias com objetivo de restabelecer a estrutura e função tecidual. A cicatrização pode ocorrer através de dois processos fisiológicos distintos, sendo eles reparação ou regeneração tecidual. O processo de reparação ocorre quando há

substituição dos tecidos danificados por outros que não apresentam a mesma função do tecido original, ou seja, o tecido conjuntivo prolifera e cria um epitélio juncional longo. (BOSSHARDT, 2008). Por outro lado, no processo de regeneração são formados tecidos com a mesma constituição e função dos tecidos lesados, havendo formação de ligamento periodontal, cemento e osso alveolar novos para suprir as perdas promovidas pelas lesões periodontais. Além disso, regenerar também tem relação com a formação de inserção de epitélio juncional ao dente e ao restabelecimento funcional da orientação das fibras gengivais na lâmina própria após a cicatrização (ESPOSITO; *et al.*, 2004).

Estudos de HEDEN *et al.* (1999) e PONTORIERO *et al.* (1999) já mostravam modalidades terapêuticas apropriadas para promover regeneração dos tecidos de suporte periodontal em decorrência da progressão da doença periodontal. Nesse estudo, tratamentos com a proteína derivada da matriz do esmalte foram utilizados com objetivo de estabelecer a arquitetura tecidual original, isto é, regenerar o aparato de inserção, formando um novo ligamento periodontal com fibras inseridas em cemento e osso alveolar neoformados, após episódios de periodontite.

As proteínas derivadas da matriz de esmalte tem mostrado possuir o poder de mimetizar as fases embrionárias da odontogênese, promovendo a formação de um tecido mineralizado semelhante ao cemento dentário que serviria de matriz para a re-população de células provenientes do ligamento periodontal, através de um processo bioquímico reconstrutivo dos tecidos de sustentação dental que foram comprometidos pela doença periodontal (ALVES, 2011).

De acordo com DURSTBERGER *et al.* (2021) as proteínas derivadas da matriz de esmalte incluem várias proteínas do esmalte de baixo peso molecular, originários de botões de dentes suínos em desenvolvimento. O produto é comercializado com nome de Endogain pelo grupo Straumann em Basel na Suíça. Tem sido usado com sucesso em clínicas odontológicas para promover a regeneração periodontal. A influência da proteína derivada da matriz de esmalte nos processos biológicos parece se basear na presença de compostos bioativos, principalmente amelogenina que estão envolvidos no processo de desenvolvimento dos dentes e juntamente com a capacidade que a proteína derivada da matriz de esmalte tem de ativar a via do TGF- β , que são responsáveis pelos efeitos biológicos da mesma.

Com base nesses estudos com respostas distintas sobre a participação da proteína derivada da matriz de esmalte, o objetivo deste trabalho é avaliar, com o levantamento bibliográfico mais recente sobre o tema o real papel no processo regenerativo periodontal, principalmente seus efeitos de cicatrização e regeneração dos tecidos perdidos com a doença inflamatória, utilizando uma técnica menos invasiva com a utilização do Endogaim flapless.

JUSTIFICATIVA

A doença Periodontal é a segunda patologia mais encontrada na cavidade bucal. Essa doença é caracterizada clinicamente por um quadro avançado de gengivite associado a perda óssea, gerando bolsas periodontais que podem progredir para a perda dos dentes. Os principais tratamentos para o quadro grave dessa patologia incluem raspagem supra e subgengival, profilaxia, orientação de escovação e tratamento cirúrgico.

O uso de Proteínas Derivadas da Matriz de Esmalte promete conseguir regenerar os tecidos periodontais perdidos entre dente e osso, como o ligamento periodontal, o cemento radicular e perda óssea alveolar. Por isso, essa revisão de literatura visa fazer uma busca aprofundada sobre esse tratamento e solidificar a eficácia de seu uso, pois, caso seja comprovada a sua eficiência, é uma solução benéfica para casos graves de Periodontite, além de restituir os componentes teciduais idênticos aqueles que foram perdidos.

OBJETIVO

Esse trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico, demonstrando a eficácia do uso da Proteína Derivada da Matriz de Esmalte - Endogaim na regeneração dos tecidos periodontais, utilizando métodos menos invasivos - técnica flapless, em regiões de perdas ósseas com bolsas de até 9 milímetros.

MATERIAL E MÉTODO

Para a realização desta revisão de literária, serão levantados os artigos científicos mais recentes sobre a fisiopatologia das lesões periodontais e a técnica de regeneração periodontal utilizando a proteína derivada da matriz de esmalte. Para isto, utilizaremos as seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo e Google Scholar, usando os seguintes termos em inglês: “*Aggressive periodontitis*”; “*Maintenance*”; “*Regeneration*”; “*Minimally invasive periodontal regeneration*” que traduzidos para o português correspondem a: Periodontite agressiva; Proteína Derivada da Matriz de esmalte; Regeneração periodontal; Regeneração periodontal minimamente invasiva. Nessa revisão foram utilizado 59 artigos, entre os anos de 1994 à 2021.

DESENVOLVIMENTO

O periodonto é a junção das estruturas que promovem proteção e sustentação do dente, mantendo-o em posição. Ele é formado por gengiva, osso alveolar, ligamento periodontal e cimento radicular (ANGEL, 2019). A compreensão sobre a anatomia dessa estrutura é importante para a que se obtenha diagnóstico e tratamento corretos diante das doenças periodontais.

A gengiva, juntamente com a mucosa alveolar, têm a função de proteger a estrutura periodontal. A mucosa alveolar segue da mucosa bucal e recobre o dente desde o fundo do vestibulo, revestindo os vasos sanguíneos e o osso até a junção muco gengival. A gengiva é parte da mucosa mastigatória, que faz a cobertura do osso alveolar até a porção cervical dos dentes (ANGEL, 2019), geralmente possui cor rósea e, é dividida entre gengiva livre e gengiva inserida. Apesar de normalmente permanecerem com a mesma cor, a Gengiva Inserida está firmemente aderida ao osso por fibras do tecido conjuntivo, tornando-se imóvel, com aspecto de casca de laranja, se inicia na junção muco gengival até ao nível da junção cimento-esmalte, na ranhura gengival. A partir da ranhura gengival até a cervical dos dentes, tem-se a gengiva livre, de aspecto liso e opaco, consistência firme e contorno festonado em sua extremidade (margem gengival livre), está localizada nas faces vestibular e lingual ou palatina de todos os dentes e nas papilas interdentais. Nas faces proximais dos dentes há a gengiva interdentária, determinada pela largura da superfície interproximal e relação de contato entre os dentes. Geralmente nos dentes anteriores a papila interdental possui formato piramidal, já nos dentes posteriores, como possuem áreas de contato interdental, se formam uma papila por vestibular e outra por lingual, separadas pela área de Col, recoberto por epitélio não-ceratinizado. (LINDHE; LANG; KARRING 2010).

A gengiva marginal livre possui tecidos importantes, que produzem a proteção do tecido periodontal e da estrutura dental. O epitélio que recobre a gengiva livre pode ser diferenciado em Epitélio Oral, Epitélio Oral do Sulco e Epitélio Juncional. O Epitélio Oral fica voltado para cavidade bucal e no limite do epitélio oral com o tecido conjuntivo, se formam ondulações chamadas cristas epiteliais. O Epitélio Oral do Sulco fica voltado para o dente sem ter contato com o mesmo e possui uma estrutura muito semelhante ao anterior, inclusive quanto as células que protegem esse tecido, como células inflamatórias, células de

Langerhans que parecem reagir quanto a antígenos que penetram na mucosa e promovem uma resposta imunológica que impede outros microorganismos de continuarem a penetrar no tecido, e as células de Merkel que parecem funcionar como células sensoriais. O Epitélio Juncional é importante para a saúde gengival pois possui amplos espaços intercelulares geralmente ocupados por células de defesa e quando o tecido é atacado por microorganismos, forma uma barreira contra invasão de bactérias e permitindo o acesso a componentes imunes e células inflamatórias. Além disso, está aderido ao dente por uma camada de hemidesmossomos. (LINDHE; LANG; KARRING, 2010).

O periodonto de sustentação é composto por cemento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar. O cemento é o tecido avascular que recobre toda a raiz dental, é composto por cristais de hidroxiapatita, fibras colágenas e proteínas não colágenas. Nele existem regiões celulares e outras acelulares dependendo da presença ou ausência de cementócitos. A principal função do cemento radicular é fixar o dente no ligamento periodontal a partir das fibras presentes na matriz extracelular. O cemento acelular geralmente está localizado a nível cervical da raiz. A estrutura do cemento é similar ao osso alveolar, portanto, doenças relacionadas ao osso também afetam o cemento radicular. (CHO; GARANT; 2000; LANG; BARTOLD, 2018; SAYGIN; GIANNOBILE; SOMERMAN, 2000).

O osso alveolar é parte do processo alveolar da maxila e da mandíbula que serve para dar inserção e suporte aos dentes, distribuindo e absorvendo as forças geradas pela mastigação e outros contatos dentários. Anatomicamente, o osso é compacto nas regiões vestibular e lingual dos dentes e no espaço interproximal tem-se o osso esponjoso. O ligamento periodontal é responsável por ligar o cemento radicular ao osso alveolar, por isso circunda todo o dente. Ele é composto por tecido conjuntivo frouxo, muito vascularizado e celular, com fibras de colágeno que mudam o seu arranjo em determinadas regiões, formando quatro grupos principais que são, fibras da crista alveolar, fibras horizontais localizadas entre o terço cervical da raiz logo abaixo das anteriores, em sequência as fibras oblíquas que são a maioria das fibras dispostas, e fibra apicais circundando todo o ápice do dente, essa configuração das fibras colágenas promovem a transmissão e neutralização de forças. (LINDHE; LANG; KARRING, 2010).

A doença periodontal acontece quando há presença de infecção, geralmente com inflamação crônica dos tecidos periodontais, causada por microorganismos, principalmente

bactérias. A atividade da Periodontite se caracteriza por perda de tecido de suporte periodontal com formação de defeitos ósseos (ALVES, 2011).

Clinicamente, a Periodontite é diagnosticada por inflamação gengival com sangramento à sondagem, bolsa periodontal de profundidade maior ou igual a três milímetros em dois ou mais dentes, e perda de inserção vestibular ou lingual/palatina maior ou igual a três milímetros e interproximal em dois ou mais dentes adjacentes. Durante a manifestação da doença, podem haver hiperplasia, recessão gengival, exposição de furca, mobilidade e inclinação de dentes chegando até a exfoliação dental. As manifestações periodontais podem acontecer, além da agressão pelo biofilme, também por associação a desordens imunológicas, como Síndrome de Down, doenças que afetam a mucosa oral e o tecido gengival como Epidermólise bolhosa, doenças que afetam o tecido conjuntivo assim como o Lupus Eritematoso Sistêmico, além de outras disfunções tais como associadas com desordens endócrinas, imunodeficiências adquiridas, Diabetes Mellitus, Obesidade, Osteoporose, Artite, entre outras desordens sistêmicas (MARÍN; FILHO; SHEIDT 2020).

Papapanou *et al.* (2018) desenvolveu tabelas explicativas a respeito da classificação dos estágios e graus da Periodontite. A definição dos estágios de severidade da doença determina um histórico do passado da doença e define o tamanho e a extensão da periodontite, ajudando na definição do prognóstico e otimiza assim o tratamento para cada caso. Já os graus de evolução são usados como graus de progressão da Periodontite, sendo complemento dos estágios, eles fornecem informações sobre a taxa de evolução da destruição e reconhecimento de fatores de risco do de progressão da doença. No quadro 1, são caracterizados os estágios da Periodontite, classificados em I, II III e IV descrevendo a distribuição da doença baseado na porcentagem de sítios afetados. Em seguida, no quadro 2, estão descritos os Graus mostrando características quanto a progressão da doença, evidência de riscos e antecipação do tratamento.

Quadro 1- Caracterização dos estágios de Periodontite

Estágios		I	II	III	IV
Severidade	Sítio interdental com maior perda de inserção Perda óssea radiográfica Perda dental devida à Periodontite	1 a 2 mm Terço coronário (<15%) Nenhum dente perdido	3 a 4 mm Terço coronário (15 a 33%) Nenhum dente perdido	≥5mm Maior que o terço coronário Menos de 4 dentes perdidos	>5mm Maior que o terço coronário Mais de 5 dentes perdidos
Complexidade	Local	PS Máxima 4mm Perda óssea horizontal	PS máxima 5mm Perda óssea horizontal	Em adição ao estágio II: PS ≥ 6mm Perda vertical ≥ 3mm Furca grau II ou III Defeito ósseo moderado	Em adição ao estágio III: Disfunção mastigatória Traumatismo oclusal secundário (mobilidade ≥ 2) Defeito ósseo severo Colapso oclusal Menos de 20 dentes remanescentes
Extensão e distribuição:					
- Localizada < 30% dos dentes envolvidos.					
- Generalizada > 30% dos dentes envolvidos ou padrão molar incisivo.					

Fonte: PAPANOU *et al.* (2018)

Quadro 2- Critérios da Classificação da Periodontite baseada em Graus

	Grau de Periodontite		A Progressão Lenta	B Progressão Moderada	C Progressão Rápida
Critério primário	Evidência direta de progressão	Dados longitudinais (CAL ou perda óssea radiográfica)	Sem evidência de perda óssea em 5 anos	< 2mm em 5 anos	≥ 5mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/idade	< 0,25 Acúmulo de biofilme com baixo nível de destruição	0,25 a 1 Destruição proporcional ao acúmulo de biofilme	> 1 Destruição acima das expectativas relacionadas ao biofilme. Padrão de progressão rápida ou início precoce Falta de resposta aos controles bacterianos padrão.
Modificadores	Fator de risco	Tabagismo	Não Fumante	Menos de 10 cigarros/Dia	Mais de 10 cigarros/dia.
		Diabetes	Não diagnosticado	HbA1c ≤ 7 em paciente diabético	HbA1c > 7 em paciente diabético

Fonte: PAPAPANOU *et al.* (2018)

A doença periodontal provoca danos permanentes aos tecidos de suporte e proteção dos dentes, como perda óssea severa e recessão gengival. Para tratar casos mais graves é necessário utilizar de métodos mais invasivos para promover a reparação ou regeneração dos tecidos e evitar a perda do elemento dental. A reparação do tecido se dá quando há neoformação tecidual cicatrizando a ferida, porém não possui a mesma estrutura nem função do tecido que foi perdido, ou seja, o tecido conjuntivo não especializado forma fibrose e eventualmente uma cicatriz (BREAUULT, 1999). Em contrapartida na regeneração tecidual acontece a formação de novo tecido periodontal com a estrutura e função originais, ou seja, há

a reconstituição de novo cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar (VILLAR; COCHRAN, 2010).

O tratamento das lesões causadas pela periodontite buscam a regeneração dos tecidos periodontais, para isso existem várias técnicas cirúrgicas entre elas a regeneração tecidual guiada e a aplicação das proteínas derivadas da matriz de esmalte. A regeneração tecidual guiada parte do descobrimento de que o ligamento periodontal possui células indiferenciadas capazes de formar novos cementoblastos, fibroblastos e odontoblastos que proliferam e remodelam o cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar como o original. Para isso, são utilizadas barreiras físicas como membranas biocompatíveis para isolar as células do epitélio e tecido conjuntivo da gengiva dessa região, a fim de criar um espaço isolado no local do defeito para que a célula indiferenciada possa migrar e proliferar (ALVES, 2011). As membranas biocompatíveis são classificadas em absorvíveis e não absorvíveis. As membranas absorvíveis possuem várias vantagens como, maior conforto para o paciente, menos risco de edemas e não há outra cirurgia diminuindo os riscos de exposição. Já as não absorvíveis permitem a passagem de vasos sanguíneos para a vascularização da área e preservam sua estrutura podendo ficar muito tempo nos tecidos, mas não possui adaptação completa das margens e pode afetar os tecidos de regeneração (OLIVEIRA; *et al*, 2020).

Outra alternativa para a regeneração periodontal é a aplicação da proteína derivada da matriz de esmalte. Esse produto biológico, possui nome comercial Emdogain® (Straumann, Basel, Suíça), é um gel que tem em grande parte da sua composição amelogeninas e enamelinas, proteínas que quando aplicadas na região do defeito ósseo, simulam a embriogênese do dente. O gel é aplicado na superfície radicular raspada e alisada, e as proteínas derivadas da matriz do esmalte estimulam as células indiferenciadas do ligamento periodontal a se transformarem sequencialmente em cementoblastos, formando novo cimento sobre a raiz, novos fibroblastos que espalham colágeno para formar novo ligamento periodontal e os odontoblastos formando novo cimento radicular, reproduzindo os processos biológicos de desenvolvimento do dente (ALVES, 2011).

DISCUSSÃO

A doença periodontal é causada pela perda dos tecidos de suporte do periodonto (cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar), clinicamente caracteriza-se pela perda de inserção óssea e formação de bolsas periodontais. Devido à esse tipo de problema tem aumentado o interesse no desenvolvimento de tratamentos com capacidade regenerativa (PITARU *et al.*, 1994).

Como alternativa para obter a regeneração periodontal foi desenvolvido proteínas derivadas da matriz de esmalte que começaram a ser utilizadas nas cirurgias periodontais por volta dos anos noventa, foi desenvolvido originalmente pela BIORA AB, em Malmo na Suíça, com o nome comercial de Endogaim, hoje comercializado pelo grupo Straumann (HAMMARSTROM, 1997). O produto que é apresentado na forma de gel e extraído diretamente de germes dentários de suínos jovens, tem boa compatibilidade em humanos, assim evita reações imunológicas indesejadas. Para facilitar a aplicação da proteína derivada da matriz de esmalte, foi descoberto um veículo ideal que preenche todos os requisitos, a solução de alginato propileno glicol (PGA) que serve como agente mediador na formação do cimento radicular do dente em desenvolvimento e forma uma base de fixação efetiva e funcional.(HE *et al.*, 2004; VENEZIA *et al.*, 2004).

As Proteínas derivadas da matriz do esmalte tem em sua composição principalmente a 90% de amelogenina e o restante 10% por outras proteínas, como prolinas, tuftelinas e fatores de crescimento como TGF-B, as amelogeninas constituem-se de um grupo de proteínas isofórmicas produzidas e envolvidas no desenvolvimento do esmalte dentário (amelogênese), que são secretadas pela bainha epitelial de Hertwing, uma extensão apical do órgão dental, a qual representa um prolongamento da camada interna de ameloblastos da coroa (SILVA *et al.*, 2017), sua principal função é controlar o tamanho da organização dos cristais de hidroxiapatita da matriz de esmalte. Ela se organiza em uma monocamada o que formará uma matriz extracelular insolúvel, com grande afinidade pela hidroxiapatita e colágeno.

Alguns estudos realizados, indicam que bainha reticular de Hertwig tem capacidade de promover a diferenciação de células mesenquimais do folículo dentário em cementoblastos, os quais produzem cimento acelular devido à deposição temporária de proteínas da matriz de esmalte sobre a área radicular (VILLALPANDO, 2001). A amelogenina é depositada sobre as

raízes dos dentes antes da formação do cemento incitando a regeneração tecidual por meio da biomineralização e da geração de novos tecidos duros (OHANA *et al.*, 2010). A relação matriz-célula no meio de um agregado de amelogenina do esmalte em evolução e as células do ligamento periodontal pode interferir de forma positiva a cicatrização de feridas periodontais através da regulação de moléculas inflamatórias, de modo que os tecidos obtidos por meio do uso das proteínas apresentariam uma verdadeira regeneração tecidual e periodontal: cemento, ligamentos e osso alveolar (MIRON *et al.*, 2014).

As proteínas derivadas do esmalte quando aplicadas à superfície de uma raiz exposta, agrupam-se numa matriz tridimensional e proporcionam um ambiente propício para migração e fixação seletiva de células periodontais recuperando os tecidos de suporte dentário perdidos. Elas parecem atuar na formação de uma nova sequência de ligamentos periodontais, e graças a capacidade osteogénica do ligamento periodontal, o osso alveolar também pode ser regenerado (INSTITUT STRAUMANN AG; WALDENBERG, 2012), sugerindo uma ação indireta das proteínas derivadas do esmalte na regeneração óssea. As proteínas derivadas do esmalte estimulam vários tipos de células que migram, proliferam e produzem fatores de crescimento de transformação (TGF- β) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que é um fator de crescimento diretamente relacionado a neo-angiogênese e à modulação do recrutamento e atividades dos osteoblastos e osteoclastos, importantíssimos para a cicatrização, e matriz extracelular como o colagénio (PARKAR; TONETTI, 2004). Alguns estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram que o uso de Endogain nos procedimentos cirúrgicos orais permite uma repitelização de 70% no início da cicatrização, tem maior rapidez do espessamento dos tecidos moles, restabelece a queratinização, diminui significativamente a inflamação, melhora a revascularização pós-cirúrgica, auxilia na ação anti-microbiana e anti-séptica contra agentes patogênicos orais (SATO *et al.*, 2008).

De acordo com Gurinski *et al.*, (2004) e Espósito *et al.*, (2009), o Endogain está indicado em aplicações tópicas juntamente com as cirurgia periodontais, o que determina a regeneração dos tecidos de suporte dentários perdidos a partir de traumas ou doenças periodontais. O produto se apresenta cada vez mais eficaz em bolsas periodontais com profundidade superior a 6mm, perda óssea vertical de 3mm, envolvimento de furca acima de 2mm, recessão gengival, combinação com RTG, entre outras. Sculean *et al.*, (2008), sugerem que os efeitos

regeneradores dos tecidos promovidos pelo Emdogain podem permanecer até cerca de 10 anos.

A matriz de esmalte vem sendo utilizada em larga escala nas cirurgias orais, associados à enxertos ósseos e gengivais autógenos ou xenógenos e na implantodontia. De acordo com Esposito *et al.* (2009) e Ferreira (2019), atualmente diversas técnicas cirúrgicas tem sido preconizadas na tentativa de regenerar tecidos periodontais perdidos. Os tratamentos cirúrgicos regenerativos dos defeitos periodontais intra-ósseos tem resultado em melhoras significativas o nível de inserção de perda óssea e da profundidade de bolsa, temos inúmeras variedades de materiais de enxerto ósseo, membranas que tem mostrado bons resultados quando combinados com agentes biologicamente ativos como a proteína derivada da matriz de esmalte.

Após várias evidências científicas encontradas sobre o uso do derivado da matriz de esmalte, esse biomaterial pode ser considerado como uma opção regenerativa dos ligamentos periodontais, cemento e osso alveolar em grande perda de inserção clínica, podendo ser utilizadas isoladamente ou em conjunto com outros materiais, vai obter resultados satisfatórios, não causando problemas pós-operatórios já é uma grande vantagem em relação as técnicas de regeneração tecidual convencionais. (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Embora estudos sugerem um efeito benéfico do Endogaim na regeneração periodontal, estudos com indivíduos tabagistas não mostraram esse efeito regenerativo. Coretti *et al.* (2017) mostraram que os fumantes, sobretudo os com má higiene bucal, quando comparados com os não fumantes, apresentaram perda óssea, inserção periodontal, perda de dentes, formação de tártaro e placa bacteriana. O tabagismo é um fator modificador da doença periodontal, afeta a resposta imune do hospedeiro, alterando a função dos neutrófilos, produção de anticorpos, as atividades dos fibroblastos e a vascularização dos tecidos orais. (VISVANATHAN *et al.*, 2014; JANG; KWON; YOUNG, 2016). De acordo com estudo de Silva (2021), a nicotina diminui a resposta imunológica, prejudicando a irrigação microvascular, causando alteração do ambiente oral através da diferenciação do biofilme patogênico no sentido à agravar o quadro da periodontite.

Estudo de Corrêa *et al.* (2010) também mostrou que o tabaco possui efeito prejudicial na cicatrização óssea quanto a densidade do osso recém formado. Nesse estudo, a utilização da proteína derivada da matriz de esmalte em indivíduos tabagistas não foi capaz de ocasionar

preenchimento dos defeitos ósseos e formação de cimento. O tabagista poderá obter sucesso no tratamento periodontal desde que iniba o hábito de fumar e tenha acompanhamento severo junto ao cirurgião dentista e se conscientize que sua higiene bucal tem que ser bastante efetiva.

Procedimentos de cirurgia minimamente invasivos para a regeneração periodontal começaram a serem realizados por meados dos anos 90, quando o estudo de Harrel e Ress (1995) mostrou uma técnica cirúrgica mais refinada do que as já existentes, tendo uma nova abordagem na conquista da regeneração periodontal, sem as desvantagens das técnicas convencionais de cirurgia à retalho. A cirurgia periodontal minimamente invasiva tem sido preconizada e tem ganhado espaço em várias modalidades de processos cirúrgicos, procurando melhorar não só os procedimentos operatórios, mas também, otimizar resultados clínicos na área da regeneração periodontal, que causem o menor trauma possível, vascularização controlada e passividade absoluta na sutura, o que vai propiciar um encerramento primário da área intervencionada, melhorando a regeneração periodontal (CORTELLINI, 2018).

Desde 1995 até hoje, há um crescimento na execução de técnicas cirúrgicas mais conservadoras, levando ao avanço de abordagens minimamente invasivas, tendo como objetivo, produzir menos retalhos, em menor extensão e manipulação suave dos tecidos moles e duros (HARREL; REES, 1995).

Liu *et al.* (2016) utilizando a técnica minimamente invasiva de cirurgia periodontal mostrou que a mesma proporciona menor trauma para os tecidos, mais conforto, redução de tempo na cadeira, melhor cicatrização e menor morbidade no pós-operatório. Já na cirurgia periodontal convencional, o que julga ser uma intervenção cirúrgica delicada se revelou como uma destruição tecidual significativa, com presença de espaços mortos durante a sutura, uma vez que quando observado microscopicamente os tecidos manipulados cirurgicamente, havia presença de trauma significativo.

Vários estudos já mostraram que quanto maior o tamanho do trauma, maior será a formação de edema, inflamação e o desconforto pós-operatório (SHANELEC, 2003; SITBON & ATTATHOM, 2014). As incisões geram um trauma tecidual pequeno com técnicas que proporcionam uma cicatrização por primeira intenção, ou seja, bordas aproximadas, havendo perda mínima de tecido, ausência de infecção e mínimo edema, promovendo regeneração mais rápida do tecido do que na cirurgia periodontal convencional, reduzindo o risco de necrose

celular associado ao comprometimento sangüíneo nos tecidos manipulados cirurgicamente, o que evita problemas estéticos e funcionais (SITBON & ATTATHOM, 2014; BURKHARDT & HURZELER, 2000).

Devido as vantagens da cirurgia sem retalho, observadas após décadas de experiências clínicas de cirurgias regenerativas, começou-se avaliar a possibilidade da utilização do Endogaim Flapless com intuito de regenerar bolsas periodontais de até 9 mm de profundidade. De acordo com Aimetti *et al.* (2017), procedimentos sem retalho utilizando a proteína derivada da matriz do esmalte, podem ser realizados com sucesso no tratamento regenerativo de defeitos ósseos profundos, apresentando vantagens importantes, inclusive quanto ao tempo de cadeira do paciente. Essa técnica tem ganhado espaço na periodontia pois promove regeneração significativa dos tecidos periodontais, tem mostrado reduzir a dor, inchaço e inflamação sistêmica, proporcionando ao paciente uma rápida recuperação.

Graziani *et al.* (2019) observou em seu estudo menor fibrinólise, processo pelo qual um coágulo de fibrina é destruído, e melhor cicatrização periodontal em bolsas profundas quando da utilização do Endogaim Flapless. Os procedimentos regenerativos fechados podem ser tão eficazes quanto os procedimentos regenerativos à retalho, no entanto, eles são mais eficientes, pois o tempo de trabalho é reduzido e eficaz, o que resulta em um tratamento menos invasivo e regenerador.

Kassab (2003) mostraram que para o sucesso no tratamento com o Endogaim Flapless deve ser removida toda a placa bacteriana e o cálculo, com minicuretas de gracey manuais e instrumentos ultrassônicos com pontas finas e delicadas. Então, para o condicionamento da superfície deve ser aplicado anteriormente ao Endogaim, um material chamado Prefgel que tem em sua composição 24% de EDTA, tem Ph neutro, o que minimiza a necrose dos tecidos adjacentes. Esse condicionamento químico da superfície radicular (biomodificação), tem como finalidade remover a smear layer e expor as fibras colágenas, contribuindo para reparar as estruturas periodontais afetadas com a evolução da doença periodontal. Após a aplicação do Prefgel por dois minutos, deve-se enxaguar a região, com solução salina, para a retirada total do material, e em seguida, promover hemostasia adequada com pontas de papel absorvente ou esponjas. Por fim, aplicar o Endogaim Flapless com uma seringa estéril de ponta romba a partir do fundo da bolsa periodontal até que o excesso seja expulso para fora.

Jentsch *et al.* (2021) sugeriram algumas instruções importantes após a aplicação do Endogaim Flapless, como bochechos de 15 ml de solução de digluconato de clorexidina a 0,12%, durante um minuto, duas vezes ao dia, por quatro semanas. Além disso, sugeriram não escovar e nem utilizar fio dental na área tratada por duas semanas, depois desse tempo escovar com escova macia e monitorar o paciente por três meses após a cirurgia, para acompanhar a fase de cicatrização com exame de sondagem para observar se a profundidade da bolsa periodontal regrediu.

O produto Endogaim Flapless vem em forma de gel, tem se levantado uma questão relevante, se as proteínas derivadas da matriz de esmalte permaneceria aderidas a superfície da raiz ou se vazariam do local após o procedimento, conforme foi demonstrado em biópsias de dentes humanos a matriz de esmalte permanece na superfície da raiz por até quatro semanas e após um período de seis semanas já podem-se observar tecidos periodontais recém formados nas faces radiculares tratadas. (SCULEAN *et al.*, 2002).

O Emdogaim Flapless aplicado sobre a superfície radicular mostrou promover a formação rápida de uma camada de matriz extra celular (HEIJL *et al.* 1997; CHEN *et al.* 2010), sendo que dias após a sua aplicação houve estimulação e proliferação das células mesenquimais originárias da parte sadia do periodonto, as quais estimulará citocinas e substâncias autócrinas, as quais atuam em seus próprios receptores, produzindo fator de crescimento (FRANCETTI *et al.* 2005; ESPOSITO *et al.* 2009; SCULEAN *et al.* 2008). Algumas semanas após a aplicação do Emdogain Flapless, os cementoblastos diferenciam-se e forma a matriz de cimento acelular, onde se fixam as fibras do ligamento periodontal (HAMMARSTROM *et al.* 1997).

De acordo com Francetti *et al.* (2005), meses depois da aplicação do Emdogain, as fibras do ligamento periodontal ancoram-se a superfície radicular promovendo lugar à neoformação de ligamento periodontal e ao preenchimento das lesões ósseas. A partir de doze meses, o tratamento mostrou formação de um novo osso alveolar sobre o cimento, o que levou a regeneração do periodonto e a formação de novo suporte funcional (GESTRELIUS *et al.* 1997; SCULEAN *et al.* 2008; TROMBELLI *et al.* 2008).

A utilização da proteína derivada do esmalte na terapia periodontal regenerativa em bolsas residuais profundas associadas a defeitos intra-ósseos demonstrou uma redução muito

significativa das profundidades das bolsas periodontais. (CORTELLINI, TONETTI, 2015; MIRON *et al.*, 2014; NIBALI *et al.*, 2020; JEPSEN *et al.*, 2021; TROMBELLI *et al.*, 2020).

Endogaim Flapless é um produto muito seguro de origem porcina, é uma técnica simples, mais rápida e cômoda, principalmente nas zonas de difícil acesso, o seu uso é menos invasivo, está associado a um menor número de complicações pós-operatórias, quando comparado com as técnicas convencionais de regeneração. (ESPÓSITO *et al.*, 2009; POUSA *et al.*, 2005).

CONCLUSÃO

A partir da revisão bibliográfica conclui-se que o Endogaim flapless demonstrou regenerar perdas óssea verticais em bolsas periodontais de até 9 mm de profundidade, utilizando uma técnica menos invasiva resultando em uma aceitação significativamente maior do paciente. Os procedimentos regenerativos fechados com a utilização do Endogaim flapless podem ser tão eficazes quanto os procedimentos regenerativos cirúrgicos com cirurgia de retalho. O uso do Endogaim flapless associado a raspagem e alisamento radicular, é capaz de eliminar bolsas periodontais evitando exposição óssea que ocorre nas cirurgias de retalho. Os estudos mostram que a qualidade de vida dos pacientes pode ser melhorada, pois com o passar dos anos, os pacientes estão mais conscientes quanto a preservação dentária combinada com o desejo por terapias indolores e que levem menor tempo de tratamento.

REFERÊNCIAS

- AIMETTI M, FERRAROTTI F, MARIANI GM, ROMANO F (2017) **Uma nova abordagem sem retalho versus cirurgia minimamente invasiva na regeneração periodontal com proteínas derivadas da matriz do esmalte: um ensaio clínico controlado randomizado de 24 meses.** Clin Oral Investig 21:327–337.
- ALMEIDA, R. F.; PINHO, M. M.; LIMA, C.; FARIA, I.; SANTOS, P.; BORDALO, C. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 379–90, 2006. DOI: 10.32385/rpmgf.v22i3.10250. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10250>. Acesso em: 27 jun. 2022.
- ALVES, Célia C. **Regeneração Periodontal.** Revista Dentistry, n. 66, p. 20–22, 2011.
- ANGEL, Obando Sanches Luiz. **ANATOMIA DO PERIODONTO, Macroanatomia e Microanatomia do periodonto.** Inca Garcilaso Universidad de la Vega. Lima, Peru. 2019.
- BOSSHARDT DD. **Biological mediators and periodontal regeneration: a review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels.** J Clin Periodontol. 2008 Sep; 35(8 Suppl):87-105. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01264.x. PMID: 18724844.
- BREAULT, Michael R. **Regeneração Periodontal Aprimorada: Aplicações Clínicas das Proteínas da Matriz do Esmalte.** New York State Dental Journal. v. 65, n. 8, p. 58, 1999.
- BURKHARDT R, HÜRZELER Mb. **Utilization of the surgical microscope for advanced plastic periodontal surgery.** Pract Periodontics Aesthet Dent. 2000 Mar;12(2):171-80; quiz 182. PMID: 11404959.
- CHEN, F.M; ZHANG, J; ZHANG, M; AN, Y; CHEN, F; WU, ZF. (2010). **A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine.** **Biomaterials**, 31, pp. 7892-7927.
- CHO, Moon-IL; GARANT, Philius R. **Development and general structure of the periodontium.** Periodontology 2000, v. 24, n. 1, p. 9–27, 2000.
- CORRÊA MG; CAMPOS ML; BENATTI BB; MARQUES MR; CASATI MZ; NOCITI FH JR; SALLUM EA. **The impact of cigarette smoke inhalation on the outcome of enamel matrix derivative treatment in rats: histometric analysis.** J Periodontol. 2010 Dec;81(12): 1820-8. doi: 10.1902/jop.2010.100200. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20629543.

CORETTI, L. et al. **Subgingival dysbiosis in smoker and non-smoker patients with chronic periodontitis.** *Molecular Medicine Reports*, 2017; 15 (1): 2; 07-14. le-lambeau-de-preservation-papillaire-dans-les-procedures-regeneratrices> [Consultado em 9 de Maio 2021].

CORTELLINI, S, 2018. **Le lambeau de préservation papillaire dans les procédures régénératrices.** [Em linha]. Disponível em <<https://www.information-dentaire.fr/formations/>>

CORTELLINI P, TONETTI MS. **Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects.** *Periodontol* 2000. 2015 Jun;68(1):282-307. doi: 10.1111/prd.12048. PMID: 25867990.

DURSTBERGER G, NGUYEN PQ, HOHENSINNER V, PIETSCHMANN P, RAUSCH-FAN X, ANDRUKHOV O. **Effect of Enamel Matrix Derivatives on Osteoclast Formation from PBMC of Periodontitis Patients and Healthy Individuals after Interaction with Activated Endothelial Cells.** *Medicina (Kaunas)*. 2021 Mar 15;57(3):269. doi: 10.3390/medicina57030269. PMID: 33804249; PMCID: PMC7998895.

ESPOSITO M, COULTHARD P, THOMSEN P, WORTHINGTON HV. **Enamel matrix derivative for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects: a Cochrane systematic review.** *J Dent Educ*. 2004 Aug;68(8):834-44. PMID: 15286106.

ESPOSITO, M; GRUSOVIN, M.G; PAPANIKOLAOU, N; COULTHARD, P; WORTHINGTON, H.V. **Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects.** *Australian Dental Journal*, 55, pp. 101-104.2009.

FRANCETTI, L; TROMBELLI, L; LOMBARDO, G; GUIDA, L; CAFIERO, C; ROCCUZZO, M; CARUSI G; DEL FABBRO, M. (2005). **Evaluation of efficacy of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects: A 24-month multicenter study.** *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 25, pp. 461-473.

FERREIRA, Maria Diniz. **O uso das proteínas derivadas da matriz de esmalte associado à periodontia.** Trabalho de conclusão de curso, graduação em odontologia, 2019. Disponível em: <https://bdtcc.unipe.edu.br>.

GURINSKY, B.S; MILLS, M.P; MELLONIG, J.T. **Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans.** *J Periodontol.*, 75(10): 1309-18, Oct. 2004.

GRAZIANI, F., GENNAI, S., PETRINI, M., BETTINI, L., TONETTI, M. (2019) **Enamel matrix derivative stabilizes blood clot and improves clinical healing in deep pockets after**

flapless periodontal therapy: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 46, 231–240.

GESTRELIUS S, ANDERSSON C, LIDSTRO¨M D, HAMMARSTRO¨M L, SOMERMAN M. **In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative.** *J Clin Periodontol* 1997;24:685-692

HAMMARSTROM, L. (1997). **Enamel matrix, cementum development and regeneration,** *J Clin Periodontol*, 24, pp. 658-668.

HARREL SK, REES TD. **Granulation tissue removal in routine and minimally invasive procedures.** *Compend Contin Educ Dent.* 1995 Sep;16(9):960, 962, 964 passim. PMID: 8598026.

HEDEN G, WENNSTRÖM J, LINDHE J. **Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects.** A series of case reports. *J Clin Periodontol.* 1999 Dec;26(12):855-60. doi: 10.1034/j.1600-051x.1997.00855.x. PMID: 10599915.

HEIJL, L; HEDEN, G; SVÄRDSTRÖM, G; ÖSTRGREN, A. (1997). **Enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of intrabony periodontal defects.** *Journal of Clinical Periodontology*, 24, pp. 705-714.

HE, J.; JIANG, J.; SAFAVI, K.E.; SPÅNGBERG, L.S.; ZHU, Q. **Emdogain promotes osteoblast proliferation and differentiation and stimulates osteoprotegerin expression.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 97(2):239-45, Feb. 2004.

INSTITUT STRAUMANN AG, WALDENBERG, SWITZERLAND.

http://www.straumann.pt/content/dam/internet/straumann_pt/resources/brochurecatalogue/brochures/pt/159.587_low%20Emdogain.pdf 2012.

JANG, Y; KWON, J; YOUNG, J. **Association between Smoking and Periodontal Disease in Korean Adults: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2010 and 2012).** *Korean J Fam Med*, v. 37, n. 2, p. 117–122, 2016.

JENTSCH, H. F; ROCCUZZO, M; PILLONI, A; KASAJ, A; FIMMERS, R; JEPSEN, S. (2021). **Flapless application of enamel matrix derivative in periodontal retreatment: A multicentre randomized feasibility trial.** *Journal of Clinical Periodontology*, 48(5), 659-66

KASSAB M, COHEN RE. **The effect of root modification and biomodification on periodontal therapy.** *Compend Contin Educ Dent.* 2003;24:31-44. PMid:12619258.

LANG, Niklaus P.; BARTOLD, Mark. **Periodontal health**. Journal of periodontology, v. 89, p. 9–16, 2018.

LINDHE, Jan; LANG, Niklaus P.; KARRING, Thorkild. **TRATADO DE PERIODONTIA CLÍNICA E IMPLANTODONTIA ORAL**, 5ª Edição, Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan Ltda, p. 63-147, 2010.

LIU, S. *et al.*, 2016. **Minimally Invasive Surgery Combined with Regenerative Biomaterials in Treating Intra-Bony Defects: A Meta-Analysis**. *PLOS ONE*, 11(1), p.e0147001.

MARÍN, Constanza; FILHO, João Carlos Müller; SHEIDT, Fábio Roberto; *et al.* **Manual de Classificação das Gengivites e Periodontites Segundo as Normas de 2018**. Editora Univali, Jataí. p. 12-35, 2020.

MIRON RJ, DARD M, WEINREB M. **Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healin**. J Periodont Res 2014; 10 (12): 1-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nih.gov/pubmed/25418917>

NIBALI, L., KOIDOU, VP, NIERI, M., BARBATO, L., PAGLIARO, U., & CAIRO, F. (2020). **Cirurgia regenerativa versus retalho de acesso para o tratamento de defeitos periodontais intraósseos**. Revisão sistemática e metanálise. Revista de Periodontologia Clínica,47(Suplemento 22), 320–351. O’Leary, TJ, Drake, RB, & Naylor, JE (1972). O controle de placa recordão. Revista de Periodontologia,43, 38.

OHANA ,Raeh; QUARESMA ,MC; MENEZES ,Saf; MENEZES ,Toa. **Proteína da matriz do esmalte como recurso coadjuvante na terapia periodontal regenerativa** – Revisão de literatura. R Periodontia. 2010; 20-01. Disponível em: https://www.revistasobrape.com.br/arquivos/marco_2010/artigo1.pdf

OLIVEIRA, Jéssica Lorrane, *et al.* **Uso da proteína de esmalte na regeneração tecidual guiada: revisão de literatura**. Revista de Odontologia Contemporânea, v.4, n.1, 2020.

PAPAPANOU, Panos N; SANZ, Mariano; *et al.* **Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis**. J Periodontol, v. 89 (Suppl 1), p. 173–182, 2018.

PARKAR M.H; TONETTI M. **Gene expression profiles of periodontal ligament cells treated with enamel matrix proteins in vitro: analysis using cDNA arrays.** J Periodontol. 2004; 75:1539-1546.

PITARU, S; MCCULLOCH, CA; NARAYANAN, SA. **Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing.** Review. J Periodont Fes., v.29, n.2, p.81-94, 1994.

PONTORIERO R, WENNSTRÖM J, LINDHE J. **The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects.** A prospective controlled clinical study. J Clin Periodontol. 1999 Dec;26(12):833-40. doi: 10.1034/j.1600-051x.1997.00833.x. PMID: 10599912.

POUSA, X; RODRÍGUEZ, C; PASTOR, F; RODRIGO, D. (2005). **Últimos avances en regeneración periodontal.** *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 17(1), pp. 229-233.

RYAN, Maria Emanuel. Abordagens não cirúrgicas para o tratamento de doenças periodontais. *The Dental Clinics of North America*, v. 49, p.611-636, 2005.

SAYGIN, Nazan E.; GIANNOBILE, William V; SOMERMAN, Martha J. **Molecular and cell biology of cementum.** *Periodontology* 2000, v. 24, n. 1, p. 73–98, 2000.

SATO S; KITAGAWA M; SAKAMOTO K; IIZUKA S; KUDO Y; OGAWA I; MIYAUCHI M; CHU EY; FOSTER BL; SOMERMAN MJ; TAKATA T. **Enamel matrix derivative exhibits anti-inflammatory properties in monocytes.** J. Periodontol. 2008 Mar;79(3): 535-40

SCULEAN, A; KISS, A; MILIAUSKAITE, A; SCHWARZ, F; ARWEILER, N.B; HANNIG, M. (2008). **Tem-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration.** *Journal of Clinical Periodontology*, 35, pp. 817-824.

SCULEAN, A; BARBE, G; CHIANTELLA, G; ARWEILER, N. B; BERAKDAR, M. & BRECX, M. (2002) **Clinical evaluation of matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans.** *Jornal of Periodontology* 73, 401-408.

SHANELEC, D. A. (2003). **Periodontal Microsurgery.** *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 15(7), 402–407. doi:10.1111/j.1708-8240.2003.tb00965.x.

SILVA PHF; MARTINEZ CH; VILLAFUERTE KRV; CARDOSO RS; MESSORA MR; TABA M. **Uso da matriz derivada do esmalte (MDE) associada ao vidro bioativo no**

tratamento de defeitos infra-ósseos: uma revisão de literatura. Braz J Periodontol. 2017;27-02. Disponível em: http://www.revistasobraper.com.br/arquivos/2017/junho/revperio_junho_2017_publ_site_pag-61_a_66%20-%2029-06-2017.pdf

SITBON, Y; ATTATHOM, T. (2014). Minimal intervention dentistry II: Part 6. **Microscope and microsurgical techniques in periodontics**. British Dental Journal, 216(9), 503- 509. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.356.

TROMBELLI, L; FARINA, R. (2008). **Clinical outcomes with bioactive agentes alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration**. Journal of Clinical Periodontology, 35(8), pp. 117-135.

TROMBELLI L, FARINA R, POLLARD A, CLAYDON N, FRANCESCHETTI G, KHAN I, WEST N. **Efficacy of alternative or additional methods to professional mechanical plaque removal during supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis**. J Clin Periodontol. 2020 Jul;47 Suppl 22:144-154. doi: 10.1111/jcpe.13269. PMID: 32060940.

VILLAR, Cristina C; COCHRAN, David L. **Regeneration of periodontal tissues: guided tissue regeneration**. Dental clinics of North America, v. 54, n. 1, p. 73–92, 2010.

VILLALPANDO KT. **Utilização de proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMDOGAIN) no tratamento de defeitos intra-ósseos**. Estudo clínico e radiográfico. Piracicaba; 2001. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4>

VISVANATHAN, R. et al. **Effect of Smoking on Periodontal Health**. *J Clin Diagn Res*, v. 8, n. 7, p. 46-49, 2014.

VENEZIA E, GOLDSTEIN M, BOYAN BD, SCHWARTZ Z. **The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal defects: a literature review and meta-analysis**. Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Nov 1;15(6):382-402. doi: 10.1177/154411130401500605. PMID: 15574680.

