

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



**Regeneração Periodontal com Membrana de Colagénio *versus*
Membrana de Politetrafluoretileno (PTFE) de alta densidade em
Defeitos Intraósseos**

PEDRO MANUEL LOPES OTÃO

Orientadores:

Professor Doutor Paulo Alexandre Mascarenhas Lopes
Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida

Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor
Ramo de Medicina Dentária e especialidade de Periodontologia

2024

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



Regeneração Periodontal com Membrana de Colagénio *versus* Membrana de Politetrafluoretileno (PTFE) de alta densidade em Defeitos Intraósseos

PEDRO MANUEL LOPES OTÃO

Orientadores:

Professor Doutor Paulo Alexandre Mascarenhas Lopes
Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de Doutor

Ramo de Medicina Dentária e especialidade de Periodontologia

Juri

Presidente:

- Doutor Jaime Pereira Fontes de Almeida Portugal, Professor Catedrático e Presidente do Conselho Científico da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

Vogais:

- Doutora Isabel Cláudia Masson Poiares Baptista, Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- Doutor Francisco Diogo Carvalho Correia, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
- Doutora Helena Cristina Oliveira Francisco, Professora Associada com Agregação da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa
- Doutor Paulo Alexandre Mascarenhas Lopes, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, orientador
- Doutora Susana Isabel de Castro Santos do Canto de Noronha, Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

2024

Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem a ajuda de um conjunto de pessoas que me motivaram e influenciaram para a sua execução.

Gostaria agora de reconhecer os seus papéis na minha vida pessoal, profissional e académica.

Ao Professor Doutor Paulo Mascarenhas, orientador desta investigação, por ser consistentemente uma fonte de inspiração tanto a nível clínico como académico, pelos ensinamentos, críticas e motivação para a concretização deste projeto e de todos os outros a que nos temos proposto ao longo dos anos. A conversa que tivemos no primeiro dia do programa da Especialização em 2017, nunca a esquecerei. Em resposta à exigência que me transmitiu, continuo a trabalhar diariamente para não o desiludir.

Ao Professor Doutor Ricardo Faria e Almeida, também orientador desta investigação, por ser sempre, a minha referência enquanto Periodontologista, enquanto investigador e enquanto ser humano. O orgulho que sinto de o puder ter tido como a minha primeira influência nesta especialidade apaixonante, é imensurável. Deixo um agradecimento profundo, aos valores que sempre me transmitiu, seja em ambiente académico ou clínico, a tudo o que me ensina, ao rigor científico e seriedade que me tem mostrado ao longo dos anos, pois são valias que tomo por princípio na profissão, mas acima disso, as aplico no meu dia a dia.

À Professora Doutora Susana Noronha, todas as palavras de agradecimento são poucas por tudo o que me ensina e tudo o que faz por mim continuamente. Por nunca me deixar baixar os braços, mesmo na presença das dificuldades inerentes à realização destes trabalhos. Por ser das pessoas com quem privo que mais integra e consistente com os seus objetivos é, a tomo por exemplo. Por me motivar a ser cada vez melhor e a nunca desistir, independentemente das dificuldades que possam surgir. Muito obrigado.

A todos os antigos alunos do Departamento de Periodontologia da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, aos meus colegas de programa de especialização e amigos, Pedro Rocha, Rita Fradinho, Rita Lamas, Tiago Rodrigues e Vanessa Rodrigues, por me terem ajudado a crescer enquanto Médico Dentista e, mais que isso, enquanto homem. Uma nota especial à minha colega de departamento e amiga Vanessa, por ser a minha parceira nestas andanças e por todo o apoio em não desmotivar ao longo deste percurso.

A todos os antigos professores do Departamento de Periodontologia, por toda influência que me transmitiram ao longo dos anos. Em especial à Doutora Helena Rebelo pela forma como me acolheu como voluntário no programa de especialização e como me motivou a ficar associado ao departamento de Periodontologia.

Aos atuais professores e alunos do Departamento de Periodontologia, do ensino pré e pós-graduado, o meu agradecimento pela compreensão das minhas ausências necessárias à finalização deste trabalho de investigação e um agradecimento especial ao Professor Henrique Luís, pela ajuda com a estatística desta investigação.

À direção clínica da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, na pessoa do Professor Doutor João Aquino por toda a disponibilidade e ajuda com as questões burocráticas e pela facilidade como conseguimos trabalhar ao longo desta investigação.

À minha família, em especial ao meu Padrinho e à Tia Hermínia, por tudo o que têm feito por mim ao longo destes anos.

Aos meus amigos, de sempre, nada que eu escreva será suficiente para transmitir o quão bom é ter-vos na minha vida.

À Carina, por compreenderes as minhas ausências, por me motivares a continuar com os meus objetivos e por nunca desistires de mim. Nunca te

esqueças, que é contigo que eu sou verdadeiramente feliz. Amo-te todos os dias.

Por fim, o maior agradecimento de todos, aos meus Pais, não há nenhum dia, nenhum esforço, nenhuma luta que eu não trave por vocês. Por me terem proporcionado todas as condições para poder prosseguir nos meus objetivos profissionais, mas acima disso, por me mostrarem os valores e princípios que devem reger a vida. Amo-vos com todo o meu coração, para sempre.

Resumo

Objetivo:

Avaliar o ganho de inserção clínica e o preenchimento ósseo radiográfico em defeitos periodontais intraósseos contidos, recorrendo à abordagem de regeneração tecidual guiada com membranas de politetrafluoretileno de alta densidade (dPTFE) *versus* membranas de colagénio.

Materiais e Métodos:

Desde Setembro de 2021 a Outubro de 2023, houve a inclusão de participantes que tivessem indicação para regeneração periodontal e que cumprissem os critérios de inclusão e exclusão selecionados para esta investigação. Os participantes foram distribuídos de forma balanceada e aleatória entre o grupo teste (membranas de dPTFE) e grupo controlo (membranas de colagénio), 15 para o teste e 15 para o controlo. Ambos grupos receberam a mesma técnica cirúrgica, *Single Flap Approach* (SFA). Todos os participantes receberam o mesmo número de consultas e foram controlados sempre da mesma forma pelo mesmo investigador até ao período de seguimento de 12 meses, onde foram avaliadas as medidas de desfecho principais e secundárias.

Resultados:

30 participantes cumpriram o cronograma desta investigação e foram consideradas para análise. O grupo teste e controlo apresentaram ganho de inserção significativo aos 12 meses ($4,80 \pm 1,2\text{mm}$ vs $4,53 \pm 1,6\text{mm}$, respetivamente), bem como um preenchimento ósseo radiográfico significativo ($75,85 \pm 13,6\%$ vs $72,04 \pm 14,9\%$, respetivamente), no entanto, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. De igual forma nas restantes medidas de desfecho clínicas e radiográficas, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de estudo.

Conclusões:

A regeneração tecidual guiada com membranas de dPTFE apresenta resultados clínicos e radiográficos semelhantes aos conseguidos com as membranas de colagénio para o tratamento de defeitos intraósseos de duas e/ou três paredes para o tempo de seguimento de 12 meses.

Palavras-chave:

Regeneração periodontal, regeneração tecidual guiada, defeitos periodontais intraósseos, membrana de dPTFE, membrana de colagénio, investigação clínica.

Abstract

Objective:

To evaluate periodontal regeneration, having clinical attachment gain and radiographic bone filling as the main outcome measures, using the guided tissue regeneration approach with high-density polytetrafluoroethylene (dPTFE) membranes versus collagen membranes in periodontal contained intraosseous bony defects.

Material e Methods:

From September 2021 to October 2023, participants who had indication for periodontal regeneration and met the inclusion and exclusion criteria selected for this investigation were included. Participants were distributed in a balanced and randomized manner between the test group (dPTFE membranes) and control group (collagen membranes), 15 participants at test and 15 at control group. Both groups received the same surgical technique, Single Flap Approach (SFA). All participants received the same number of appointments and were always monitored by the same investigator, until the 12-month follow-up period, where the main and secondary outcome measures were once again evaluated.

Results:

30 participants completed the timeline protocol of this investigation and were considered for analysis. The test and control groups showed significant attachment gain at 12 months ($4.80 \pm 1.2\text{mm}$ vs $4.53 \pm 1.6\text{mm}$, respectively), as well as significant radiographic bone filling ($75.85 \pm 13.6\%$ vs $72.04 \pm 14.9\%$, respectively), however, without statistically significant differences between the groups. In the remaining clinical and radiographic outcome measures, no statistically significant differences were found between the two study groups at the 12 months follow-up period.

Conclusions:

Guided tissue regeneration with dPTFE membranes presents clinical and radiographic results similar to those achieved with collagen membranes for the treatment of two- and/or three-wall periodontal intraosseous bony defects for a 12-month follow-up period.

Key words:

Periodontal regeneration, guided tissue regeneration, periodontal intrabony defects, dPTFE membrane, collagen membrane, clinical research.

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

A

AAP – Academia Americana de Periodontologia

AB – Antibióticos Sistémicos

B

BMP - Proteínas ósseas morfogenéticas

BMP-2 - Proteínas ósseas morfogenéticas 2

BMP-4 - Proteínas ósseas morfogenéticas 4

BMP-7 - Proteínas ósseas morfogenéticas 7

BMP-12 - Proteínas ósseas morfogenéticas 12

BOP – Hemorragia à sondagem

C

Cols – Colaboradores

CES-FMDUL - Comissão de Ética para a Saúde da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials

D

DAR – Destartarização e alisamento radicular

DCNC – Doença crónica não comunicável/transmissível

DFDBA - Aloenxerto ósseo leofilizado e desmineralizado

DPSCs – Células-tronco dentárias de origem pulpar

dPTFE – Politetrafluoretileno de alta densidade

E

ECM – Matriz extracelular

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético

EFP – Federação Europeia de Periodontologia

EMD – Proteínas derivadas da matriz do esmalte

EPP – Entire Papilla Preservation – Preservação completa da papila

ePTFE – Politetrafluoretileno expandido

F

FCG – Fluído crevicular gengival

FDBA - Aloenxertos liofilizados

FGF – Fator de crescimento fibroblástico

G

GMSCs – Células-tronco com origem em apical da papila

GTR – Regeneração tecidual guiada

H

HOPA – Ganho horizontal do nível ósseo

I

ICAM-1 - Molécula de adesão intracelular-1

IGF - Fator de crescimento semelhante à insulina

IL-1 β - interleucina-1 β

IL-6 – Interleucina-6

IL-8 - interleucina-8

IPH – Índice percentual hemorrágico

IPP – Índice percentual de placa

ITI – International Team for Implantology

J

JEC – Junção amelo-cementária

K

L

LPS – Lipopolissacarídeo

M

mm - milímetro

MMPs – Metaloproteinases da matriz

MPPT – Técnica modificada de preservação da papila

MSCs - Células-tronco mesenquimais

N

NI – Nível de inserção

NIC – Nível de inserção clínico

O

ODF – Cirurgia de acesso

OR – *Odds ratio*

P

PDGF - fatores de crescimento derivados de plaquetas

PDLSCs – Células-tronco de origem no ligamento periodontal

PGE₂² – Prostaglandina

PMN – Polimorfonucleares

PS – Profundidade de Sondagem

Q

R

S

SHED – Células-tronco com origem em dentes decíduos esfoliados

SPPF – Técnica simplificada de preservação da papila

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

T

TGF – Fator de crescimento tumoral

TNF- α - Fator de necrose tumoral- α

TPNC – Tratamento periodontal não cirúrgico

TPS – Tratamento periodontal de suporte

U

V

VAS – Visual Analogue Scale – Escala visual analógica

VPAL – Ganho de inserção clínico vertical

W

Z

Índice

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO	V
ABSTRACT	VII
LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS	IX
ÍNDICE	XIII
I CAPÍTULO – INTRODUÇÃO	1
O PERIODONTO	3
<i>Anatomia do Periodonto</i>	6
Gengiva	6
<i>Características Histológicas do Periodonto</i>	8
Epitélio	9
Tecido Conjuntivo	10
Ligamento Periodontal	11
Fibras Transeptais	13
Fibras da Crista Alveolar	13
Fibras Horizontais	13
Fibras Oblíquas	13
Fibras Apicais	13
Fibras Interradiculares	14
Cemento	14
Junção Esmalte Cimento	14
Espessura do Cimento	15
Reabsorção e Reparação do Cimento	16
Osso Alveolar	16
<i>Vascularização do Periodonto</i>	17
<i>Inervação do Periodonto</i>	17
<i>Etiologia e Progressão das Doenças Periodontais</i>	18
<i>Microbiologia das Doenças Periodontais</i>	20
Organização e sucessão microbiana na Superfície Dentária	21
Invasão Bacteriana nos Tecidos Periodontais	22
Biofilme Subgengival	24
<i>Imunologia Periodontal</i>	28
<i>Patogénese das Doenças Periodontais</i>	29
Progressão do processo inflamatório no Periodonto	31
CLASSIFICAÇÃO DAS CONDIÇÕES E DOENÇAS PERIODONTAIS	34
TRATAMENTO DA PERIODONTITE	37

Controlo de Placa – Fase I	40
<i>Tratamento Periodontal Não Cirúrgico – Fase 2</i>	41
Instrumentação Não Cirúrgica	42
Resultados Expectáveis e Limitações do Tratamento Periodontal Não Cirúrgico	44
<i>Reavaliação Periodontal Após Tratamento Periodontal Não Cirúrgico</i>	45
Profundidade de Sondagem Crítica	48
<i>Indicações para o Tratamento Periodontal Cirúrgico – Fase 3</i>	50
Tratamento Periodontal Cirúrgico Ressetivo	51
Tratamento Periodontal Cirúrgico Regenerador	55
Princípios Biológicos	56
Capacidade Regenerativa das Células Ósseas	57
Capacidade Regenerativa das Células do Tecido Conjuntivo Gengival	57
Capacidade Regenerativa das Células do Ligamento Periodontal	58
Capacidade Regenerativa das Células Epiteliais	59
Regeneração Periodontal	60
Fatores de Crescimento, Fatores de Diferenciação Celular e Biomateriais	63
Regeneração Tecidular Guiada	67
Fatores a considerar na Regeneração Periodontal	79
Fatores relacionados com o doente	80
Fatores Relacionados com o Defeito	83
Fatores Relacionados com o Dente	94
Fatores Relacionados com a Técnica Cirúrgica	95
Avaliação de Risco nos procedimentos regenerativos em defeitos intraósseos periodontais	104
Tecnologia e Investigação futura: Engenharia de Tecidos e Biotecnologia	107
Tecnologia e Investigação futura: Terapia celular na regeneração periodontal	110
Aplicações Clínicas e Resultados do Tratamento periodontal regenerador nos defeitos intraósseos	114
Avaliação do resultado e sucesso a longo prazo	114
Satisfação do doente e qualidade de vida (PROMs – Patient-reported Outcome Measures)	118
JUSTIFICAÇÃO PARA O ESTUDO	123
OBJETIVOS DO ESTUDO	126
HIPÓTESES DO ESTUDO	129
II CAPÍTULO – MATERIAIS E MÉTODOS	138
MATERIAIS E MÉTODOS	140
<i>Desenho do Estudo</i>	140
<i>Protocolo</i>	140
<i>Amostra</i>	141
<i>Ocultação</i>	144
<i>Critérios de Inclusão</i>	144
<i>Critérios de Exclusão</i>	145
<i>Grupos de estudo</i>	146

<i>Materiais de Estudo</i>	148
<i>Cronograma do Estudo</i>	151
<i>Procedimentos do Estudo</i>	152
Variáveis clínicas avaliadas	152
Variáveis Imagiológicas Avaliadas	181
<i>Análise Estatística dos Dados</i>	193
<i>Variáveis do estudo</i>	194
Caracterização Demográfica	194
Variáveis independentes	194
Variáveis dependentes	195
III CAPÍTULO – RESULTADOS	197
RESULTADOS	198
<i>Análise Descritiva</i>	198
Alocação dos participantes nos grupos de estudo	198
Caracterização demográfica da amostra	200
Variáveis Avaliadas nesta Investigação	210
Variáveis Principais	210
Nível de Inserção Clínica – Avaliação Inicial	210
Nível de Inserção Clínica – Avaliação Final	211
Ganho de Inserção Clínica	212
Porcentagem de Preenchimento Ósseo Radiográfico	214
Variáveis Secundárias	216
Índice Percentual de Placa	216
Hemorragia à Sondagem	219
Supuração	223
Profundidade de Sondagem	226
Recessão gengival	230
Mobilidade dentária	234
Altura da gengiva queratinizada	237
Número de paredes do defeito	239
Profundidade do defeito avaliada radiograficamente	241
Largura ao nível coronal do defeito avaliada radiograficamente	243
Ângulo do defeito avaliado radiograficamente	245
Efeitos Adversos - 8 dias	247
Efeitos Adversos - 2 meses	249
Escala Visual Analógica - 8 dias	252
Escala Visual Analógica - 2 meses	254
Duração da cirurgia	257
Cicatrização dos tecidos moles	259
Fracasso do procedimento	261

IV CAPÍTULO - DISCUSSÃO	262
DISCUSSÃO	263
Metodologia	263
Caracterização demográfica da amostra	267
Hábitos Tabágicos	268
Variáveis Avaliadas nesta Investigação	270
Variáveis Principais	270
Ganho de Inserção Clínica	270
Porcentagem de Preenchimento Ósseo Radiográfico	273
Variáveis Secundárias	276
Índice Percentual de Placa e Hemorragia	276
Supuração	278
Profundidade de Sondagem	279
Recessão gengival	280
Mobilidade dentária	282
Caracterização Morfológica do Defeito Intraósseo	284
Número de paredes do defeito	284
Profundidade do defeito avaliada radiograficamente	285
Ângulo do defeito avaliado radiograficamente	286
Efeitos Adversos e Escala Visual Analógica	288
Duração da cirurgia	292
Cicatrização dos tecidos moles	294
Perda de dentes	296
V CAPÍTULO - CONCLUSÕES	298
CONCLUSÕES	299
VI CAPÍTULO – PERSPETIVAS FUTURAS	303
PERSPETIVAS FUTURAS	304
VII CAPÍTULO – BIBLIOGRAFIA	306
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	307
VIII CAPÍTULO - ANEXOS	355
LISTA DE FIGURAS	356
LISTA DE GRÁFICOS	358
LISTA DE IMAGENS	359
LISTA DE QUADROS	362
LISTA DE TABELAS	368
LISTA DE ESTRANGEIRISMOS	369
ANEXOS	370

I Capítulo – Introdução

As doenças periodontais, nomeadamente a gengivite e periodontite, são provavelmente as doenças mais comuns na espécie humana (M. S. Tonetti et al., 2017). Estudos recentes indicam que a periodontite severa é a sexta doença mais prevalente a nível mundial, com uma prevalência geral de 11,2% e cerca de 743 mil pessoas afetadas. De 1990 até 2010 o impacto mundial das doenças periodontais aumentou em 57,3% (L. J. Jin et al., 2016).

Uma vez que a periodontite é a principal causa de perda de dentes na população adulta, os indivíduos com periodontite apresentam maior risco de perda de dentição completa e, conseqüentemente, de disfunção mastigatória, afetando a correta alimentação, qualidade de vida, autoconfiança, bem como ficam sujeitos ao impacto sócio económico necessário para a reposição das condições perdidas (Chapple et al., 2015).

De notar que a prevalência geral da periodontite aumenta com a idade e a incidência aumenta abruptamente em adultos entre os 30 e 40 anos de idade. Para além disso, o impacto da periodontite vai continuar a aumentar com o envelhecimento da população e ao aumento da manutenção dos dentes em geral (Søren Jepsen et al., 2017; M. S. Tonetti et al., 2017).

A periodontite é uma doença crónica não comunicável/transmissível (DCNC) que partilha determinantes sociais e fatores de risco com as principais DCNC responsáveis por cerca de dois terços das mortes em adultos, nomeadamente, doenças cardiovasculares, diabetes, cancro e doenças respiratórias crónicas (Ezzati & Riboli, 2012; L. Jin, 2013). Os hábitos tabágicos, obesidade, mal nutrição (tanto em termos de ingestão calórica como na qualidade da composição) e a inatividade física, foram associados com o aumento do risco de desenvolvimento de periodontite (Chapple et al., 2017).

O crescimento dos fatores de risco aumenta o impacto da periodontite, tal como, o aumento dos hábitos tabágicos em conjunto com a epidemia que é a obesidade/diabetes. Para além dos fatores de risco partilhados com outras DCNC *major*, a acumulação de biofilme bacteriano por consequência de uma higiene oral inadequada, contribui para a iniciação e progressão das doenças periodontais na população geral. Este biofilme, se não controlado, interage com o perfil de suscetibilidade individual podendo tornar-se disbiótico e

consequentemente, iniciar e potenciar o processo de doença que se caracteriza pela destruição inflamatória das estruturas que suportam os dentes. (Darveau, 2010; Kornman, 2008; Mariano Sanz et al., 2017)

Os primeiros sinais da periodontite são a hemorragia, recessão da margem gengival e a halitose. (Buset et al., 2016)

Nas fases mais avançadas, ou seja, quando a quantidade de destruição periodontal aumenta, tanto em termos de dentes afetados como na severidade, aparecem uma série de sinais e sintomas que afetam a qualidade de vida dos indivíduos portadores da doença. Estes sinais e sintomas incluem migração dentária, mobilidade dentária, perda de dentes e, em última análise, aumento da disfunção mastigatória, disfunção essa que compromete tanto a nutrição como a saúde geral. (L. Jin, 2015)

Para além disso há uma quantidade significativa de evidência científica que suporta o impacto dos efeitos da periodontite na saúde geral através da disseminação via hematológica das bactérias, dos produtos que se originam nos biofilmes orais e dos mediadores inflamatórios produzidos nos tecidos periodontais. Através destes mecanismos a periodontite interage com diversas doenças sistémicas tais como a diabetes, aterosclerose, artrite reumatoide e infeções pulmonares. Paralelamente, o quadro inflamatório sistémico e a má nutrição por consequência da periodontite, podem contribuir para o aumento patogénico das DCNC. (Linden et al., 2013)

Posto isto, é fundamental compreender os mecanismos de progressão da periodontite. A extensão e severidade da perda óssea alveolar é geralmente avaliada através da combinação entre meios clínicos e radiográficos, que servem de meios auxiliares para o diagnóstico, plano de tratamento e prognóstico. A presença de lesões ósseas periodontais é significativa clinicamente em vários sentidos, estando associadas à perda de suporte, à destruição periodontal local e a especificidade da destruição local pode estar associada a nichos ecológicos (bolsas profundas, envolvimentos de furca) que representam indicadores de progressão de doença futura (Papapanou & Tonetti, 2000).

Relativamente a esses locais, há uma série de fatores que foram associados à sua formação, ou seja, à formação dos defeitos intraósseos, entre eles o trauma pela oclusão e a impactação alimentar, temas esses investigados nos estudos clássicos (Irving Glickman & Smulow, 1967). Fatores anatómicos

como locais associados à retenção de placa e a distância entre raízes dentárias adjacentes também foram associados à sua formação (Tal, 1984; Jens Waerhaug, 1979).

Já o desenvolvimento das lesões de furca foi especialmente associado às particularidades anatómicas pela exposição da entrada da mesma (Jens Waerhaug, 1980) enquanto que a presença de pérolas de esmalte ou projeções de esmalte foi considerada como fator predisponente. (Moskow & Canut, 1990)

As variações na morfologia dos dentes multirradiculares, o comprimento das raízes, a presença de concavidades de desenvolvimento e a presença de canais pulpares acessórios também receberam a sua atenção no estudo do desenvolvimento das lesões de furca (Papapanou & Tonetti, 2000).

Independentemente do número e dos fatores envolvidos, atualmente, a formação dos defeitos ósseos periodontais é considerada, atualmente, uma seqüela anatómica da progressão da periodontite, caracterizada por um desenvolvimento subgengival da placa bacteriana em concomitante com a reabsorção do osso alveolar (Lang, 2000).

Estes defeitos estão associados a um maior risco de progressão de periodontite (Papapanou & Wennström, 1991) e, frequentemente, exigem intervenção cirúrgica para além do tratamento periodontal direcionado à causa.

Estudos pioneiros das décadas de 70 e 80 demonstraram que os defeitos infraósseos têm potencial de cicatrização através da regeneração, onde se inclui a formação de nova inserção periodontal, um novo crescimento de ligamento periodontal e osso. Tendo sido observado clínica, radiográfica e histologicamente (Nyman, Lindhe, et al., 1982).

Desde então tem sido possível verificar que a cirurgia periodontal regenerativa é segura. Aos dias de hoje é um dos pilares da Periodontologia e inclui uma série de procedimentos cirúrgicos que têm sido estudados e que demonstraram ser eficazes quanto ao ganho de inserção periodontal. Em particular o uso de membranas, enxertos e/ou agentes biológicos em conjunto com as cirurgias de acesso vêm a demonstrar de forma consistente a cicatrização com ganho de inserção nos defeitos intraósseos (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2015).

Assim, este trabalho de investigação tem por objetivo a avaliação

comparativa entre dois grupos de indivíduos sistemicamente saudáveis submetidos a tratamento periodontal cirúrgico regenerativo de defeitos infraósseos com membranas de politetrafluoretileno *versus* membranas de colagénio do ponto de vista clínico e radiográfico.

Anatomia do Periodonto

O periodonto saudável providencia o suporte necessário para que os dentes possam ser mantidos em função e é constituído por quatro principais componentes: Gengiva, Ligamento Periodontal, Cimento e Osso Alveolar.

Cada um destes componentes é distinto na sua localização, arquitetura do tecido, composição biomecânica e composição química, no entanto, funcionam como uma só unidade.

Num estudo de Bartold e cols., em 2000, os autores verificaram que os componentes da matriz extracelular de um determinado compartimento periodontal, podem influenciar a atividade celular das outras estruturas adjacentes, ou seja, as alterações patológicas que ocorrem num determinado compartimento podem provocar alterações significativas no que respeita à manutenção, reparação ou regeneração dos outros componentes do periodonto.(P. Mark Bartold et al., 2000)

Gengiva

A gengiva cobre o osso alveolar e a superfície radicular a nível coronal à junção esmalte-cimento e está dividida anatomicamente em marginal, aderida e interproximal.

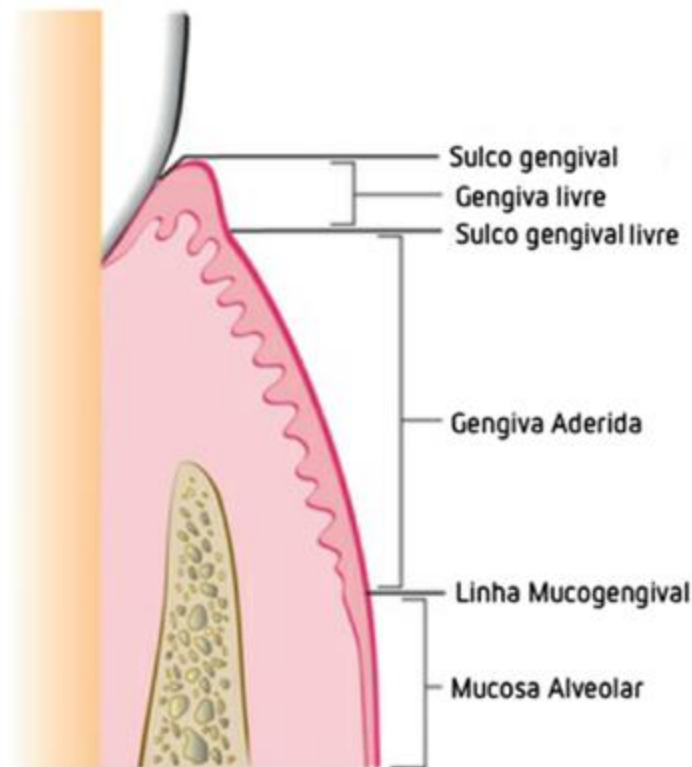


Figura 1 - Diagrama sobre as marcas anatômicas da gengiva (Adaptado de (P. Mark Bartold et al., 2000))

A gengiva marginal ou gengiva livre, é a porção terminal da gengiva que rodeia os dentes.

Segundo Ainamo e Löe em 1966, em 50% dos casos, está delimitada da gengiva aderida adjacente através de uma depressão designada por sulco gengival livre ou *free gingival groove* (J. Ainamo & Löe, 1966).

Tem cerca de 1mm de altura e forma a parede de tecido mole do sulco gengival.

O sulco gengival é o espaço à volta do dente limitado internamente pela superfície do dente e, externamente, pelo epitélio sulcular.

Tem forma em V e mal permite a entrada da sonda periodontal. A determinação clínica da profundidade do sulco é um parâmetro de diagnóstico importante.

Segundo um estudo de Gottlieb em 1933, sob condições ideais, a profundidade do sulco é próxima dos 0mm (Gottlieb & Orban, 1933), no entanto, Attström e cols em 1975, verificaram que estas condições apenas são

conseguidas em modelos animais experimentais (livre de contaminação) ou em humanos quando sujeitos a controlo de placa intenso e prolongado (Attström et al., 1975)

Em humanos com gengiva saudável, encontra-se um sulco gengival de alguma profundidade variável. Este parâmetro foi determinado histologicamente, onde de acordo com o estudo de Orban de 1924 era de 1,8mm enquanto que de acordo com o estudo de Gargiulo era de 0,69mm (Gargiulo et al., 1961)

É importante notar que a profundidade sondada não é necessariamente igual à profundidade encontrada histologicamente, pois segundo Garnick a penetração da sonda periodontal vai depender do diâmetro da sonda, da força empregue na avaliação e do nível de inflamação dos tecidos (Garnick et al., 1989), então, a profundidade de sondagem encontrada no periodonto clinicamente saudável, em humanos, varia entre 2 e 3mm (Armitage, 1996).

A gengiva aderida é contínua com a gengiva livre, é firme, resiliente e firmemente aderida ao perióstio do osso alveolar, a sua divisão da mucosa alveolar é demarcada através da linha mucogengival.

A largura da gengiva aderida varia ao longo das várias regiões da boca (G. M. Bowers, 1963), é maior na região dos incisivos (3.5 a 4.5mm na maxila, 3.3 a 3.9mm na mandíbula) e mais estreita nos segmentos posteriores (1.9mm nos primeiros pré-molares maxilar e 1.8mm nos primeiros pré-molares mandibulares) (J. Ainamo & Löe, 1966).

No lado lingual da mandíbula, a Gengiva Aderida termina na junção com a mucosa alveolar. A superfície palatina da Gengiva Aderida funde-se perfeitamente com a mucosa palatina igualmente firme e resiliente.

Características Histológicas do Periodonto

Através da avaliação microscópica é possível observar que a gengiva é revestida por uma camada epitelial escamosa estratificada e um núcleo central de tecido conjuntivo.

O epitélio gengival é do tipo pavimentoso estratificado, sendo que existem três diferentes áreas epiteliais que podem ser definidas a partir da sua morfologia e função: O epitélio gengival oral, o epitélio do sulco gengival e o epitélio juncional.

A função principal do epitélio oral e do epitélio do sulco é proteger as estruturas subjacentes, enquanto o epitélio juncional desempenha outros papéis e é de considerável importância na regulação da saúde do tecido (P. Mark Bartold et al., 2000)

O epitélio gengival oral recobre a crista alveolar, a superfície da gengiva marginal e a superfície da gengiva aderida. Em média tem uma espessura de 0.2 a 0.3mm, é queratinizado (totalmente queratinizado) ou para-queratinizado (queratinização incompleta, queratinócitos mais superficiais e com núcleo achatado), pode também apresentar várias combinações destas condições (J. P. Weinmann & Meyer, 1959).

É composto por quatro camadas/estratos, *stratum basale* (camada basal), *stratum spinosum* (camada espinhosa), *stratum granulosum* (camada granulosa) e *stratum corneum* (camada córnea).

O epitélio do sulco, é fino, não queratinizado e igualmente pavimentoso estratificado sem *rete-pegs* (ao contrário do que acontece no epitélio gengival oral, aqui estas extensões epiteliais que se projetam na tecido conjuntivo subjacente estão ausentes) e estendem-se do limite coronal do epitélio juncional até à margem coronal da gengiva livre, usualmente, demonstra células com degeneração hidrópica (desequilíbrio na regulação do gradiente osmótico e nos mecanismos de absorção e eliminação de água, o que resulta no aumento de volume tecidular, perda da elasticidade do tecido e brilho característico, uma das possíveis etiologias é de origem infecciosa) (Biolcati et al., 1953).

O epitélio do sulco tem potencial de queratinização, se exposto à cavidade oral (Bral & Stahl, 1977) ou se a flora bacteriana do sulco for totalmente eliminada, pois de acordo com os resultados do estudo de Caffesse e cols, o epitélio do sulco só não é queratinizado porque está sujeito à presença constante de agentes irritantes da placa bacteriana o que leva a que tenha uma taxa de renovação celular mais aumentada e que assim, não permita a sua diferenciação

completa (Raúl G. Caffesse et al., 1979). Estes dados corroboram com os achados de Hiatt em 1973, que demonstram a queratinização do epitélio do sulco em doentes que estiveram sujeitos a técnicas de escovagem intrasulcular durante um longo período (Hiatt, 1975)

Este epitélio tem um papel muito importante pois atua como uma membrana semipermeável onde os produtos tóxicos das membranas passam para a gengiva e o fluído da gengiva passa em direção ao sulco.

O epitélio juncional, pavimento estratificado, consiste numa banda semelhante a um colar em volta do dente, de epitélio pavimentoso estratificado. As células deste epitélio podem ser divididas em dois grupos: as da camada basal (que estão voltadas para o tecido conjuntivo) e as suprabasais que se estendem até à superfície radicular. O comprimento do epitélio juncional varia de 0.25 até 1.35mm.

O epitélio juncional está aderido à superfície dos dentes - Inserção epitelial - através da lâmina basal interna e está aderido ao tecido conjuntivo através da lâmina basal externa que tem a mesma estrutura que as restantes inserções entre o epitélio e o tecido conjuntivo do restante corpo (Max A. Listgarten, 1966), forma uma barreira epitelial contra a placa, permite a passagem do fluído gengival, das células inflamatórias e das células de defesa do hospedeiro (M. Il Cho & Garant, 2000)

O epitélio juncional está aderido ao cemento afibrilhar presente na superfície da coroa (normalmente restrito a uma área de até 1 mm coronal junção esmalte cemento) e ao cemento radicular de forma semelhante (H. E. Schroeder & Listgarten, 1971)

A inserção do epitélio juncional na superfície radicular é reforçada pelas fibras gengivais, que aproximam a gengiva marginal da superfície radicular, por esse mesmo motivo, o epitélio juncional e as fibras gengivais são considerados como uma unidade funcional, designada de unidade dentogengival (M. Listgarten, 1970).

Tecido Conjuntivo

Os maiores componentes do tecido conjuntivo da gengiva são as fibras de colagénio (60%), fibroblastos (5%), vasos, nervos e matriz (cerca de 35%).

O tecido conjuntivo da gengiva é designado por *lamina própria* e consiste em duas camadas, a camada papilar (subjacente ao epitélio) que compreende as projeções papilares entre as *rete-pegs* epiteliais e a camada reticular que é continua com o perióstio do osso alveolar.

O tecido conjuntivo da gengiva é muito rico em colagénio e contém um sistema de fibras de colagénio designado de fibras gengivais.

Estas fibras tem a função de unir a gengiva marginal firmemente ao dente, providenciar a rigidez necessária para que a gengiva possa suportar as forças da mastigação e unir a gengiva marginal livre à gengiva aderida adjacente.

As fibras gengivais estão organizadas em cinco grupos, as dento-gengivais, dento-periosteas, gengivo-alveolares, transeptais e circulares.

Ligamento Periodontal

O ligamento periodontal é composto por tecido conjuntivo e um completo sistema vascular. É continuo com o tecido conjuntivo da gengiva e comunica com os espaços medulares através dos canais vasculares presentes no osso.

A dimensão média do espaço do ligamento periodontal é de 0.2mm e verifica-se que os dentes que não têm função têm este espaço diminuído, pelo contrário, nos dentes que estão sujeitos a hiperfunção, é possível verificar que o espaço do ligamento está aumentado (McKee et al., 1996).

Os elementos mais importantes do ligamento periodontal são as fibras periodontais principais, que se tratam de feixes de fibras de colagénio organizadas.

As porções terminais das principais fibras que estão inseridas no cimento e osso são designadas de fibras de Sharpey.

Estas fibras uma vez inseridas na parede do alvéolo ou no dente, calcificam até um determinado ponto. Estão associadas a proteínas não colagénicas encontradas no osso e no cimento (R. B. Johnson, 1983), tais como, a osteopontina e a sialoproteína, proteínas essas que contribuem para a regulação da mineralização dos tecidos (McKee et al., 1996)

O ligamento Periodontal tem diversas funções, divididas em Físicas, Formativas, Remodeladoras, Nutricionais e Sensoriais.

Quanto às funções físicas, elas compreendem os seguintes aspectos:

1. Criação de um “invólucro” para proteger os vasos e nervos de danos que possam ser causados pelas forças da mastigação.
2. Transmissão das forças oclusais para o osso.
3. Inserção do dente no osso.
4. Manutenção dos tecidos gengivais na relação adequada com o dente.

Funções Formativa e Remodeladora:

As células do ligamento periodontal participam na formação e reabsorção de cemento e osso, o que ocorre durante o movimento fisiológico do dente, durante a adaptação do periodonto às forças oclusais e durante a reparação de lesões (McCulloch et al., 2000).

O ligamento periodontal está sob remodelação constante, de tal forma que as células e as fibras antigas são degradadas e substituídas por novas (Muhlemann et al., 1954).

Funções Nutricional e Sensorial:

O ligamento periodontal permite a passagem de nutrientes para o cemento, osso e gengiva através dos vasos sanguíneos, da mesma forma que providencia a drenagem linfática. Dos estudos disponíveis, apenas em modelos animais, verifica-se que cerca de 10% do volume do ligamento periodontal está reservado para vasos sanguíneos (McCulloch et al. 1983).

O ligamento periodontal tem também um abundante sistema de fibras nervosas que são capazes de transmitir sensação tátil, pressão e dor ao nervo trigêmeo (Bernick, 1959b)

As principais fibras do ligamento periodontal estão organizadas em seis grupos: Transeptais, da crista alveolar, horizontais, oblíquas, apicais e interradiculares (McCulloch et al. 1983).

Fibras Transeptais

Estendem-se no sentido interproximal sobre a crista óssea alveolar e estão inseridas no cemento dos dentes adjacentes. Elas são reconstruídas mesmo após a destruição do osso periodontal em casos de doença periodontal. Estas fibras são consideradas como parte da gengiva pois não têm qualquer inserção óssea.

Fibras da Crista Alveolar

Estendem-se de forma oblíqua desde o cemento, imediatamente a baixo do epitélio juncional, para a crista alveolar. Estas fibras também vão do cemento sobre a crista alveolar para a camada fibrosa do periósteo que cobre o osso alveolar. Previnem a extrusão do dente e resistem aos movimentos laterais.

A incisão sobre estas fibras durante a cirurgia periodontal não vai aumentar a mobilidade do dente a não ser que haja já uma perda de inserção significativa (Gillespie et al., 1979)

Fibras Horizontais

Estendem-se perpendicularmente ao longo eixo do dente desde o cemento até ao osso alveolar.

Fibras Oblíquas

Constituem o maior grupo de fibras do ligamento periodontal, estendem-se desde o cemento num sentido coronal de forma oblíqua para o osso.

Têm como função suportar as forças verticais da mastigação e dissipam essas forças sobre o osso alveolar.

Fibras Apicais

Estas fibras irradiam de uma forma pouco regular desde o cemento da

região apical da raiz para o osso na região apical do alvéolo.

Estas fibras não existem em raízes incompletas.

Fibras Interradiculares

Existem em dentes multirradiculares e vão do osso alveolar em direção ao dente nas zonas de furca.

Cimento

O cimento é o tecido calcificado, avascular que forma a cobertura externa da raiz. Os dois tipos principais de cimento são o acelular (primário) e o celular (secundário) (Gottlieb, 1942)

Ambos consistem numa matriz interfibrilar calcificada e em fibras de colagénio. A maior proporção de matriz orgânica do cimento é composta por colagénio Tipo I (90%) e Tipo III (cerca de 5%) (Rao et al., 1979)

O cimento acelular é primeiro a ser formado, cobre aproximadamente o terço cervical ou a metade cervical da raiz e não contém células. Este cimento é formado antes do dente estar em contacto oclusal e a sua espessura está entre os 16 e 60µm (Simpson, 1965)

O cimento celular, que é formado após o dente entrar em oclusão, é mais regular e contém células (Cementócitos) em espaços individuais (lacunas) que comunicam uns com os outros através de um sistema de canais.

É menos calcificado que o tipo acelular, aparece inicialmente no terço apical das raízes, ápices e áreas de furca (H. E. Schroeder, 1986)

Junção Esmalte Cimento

A junção esmalte cimento representa o limite anatómico entre a coroa e a raiz, esta área é de importante análise tanto na prática clínica como a nível de investigação científica sobre algumas doenças periodontais, uma vez que a junção esmalte cimento tem uma posição estática e assim pode servir como um ponto anatómico para a medição da perda de inserção clínica (Ashley, 2003).

Assim é importante notar que se verificam três tipos de relação na junção esmalte cimento. Em cerca de 60% a 65% dos casos, o cimento sobrepõe-se ao esmalte, em cerca de 30% verifica-se uma relação topo a topo e em 5 a 10% dos casos o cimento e o esmalte não se tocam (Muller & van Wyk, 1984).

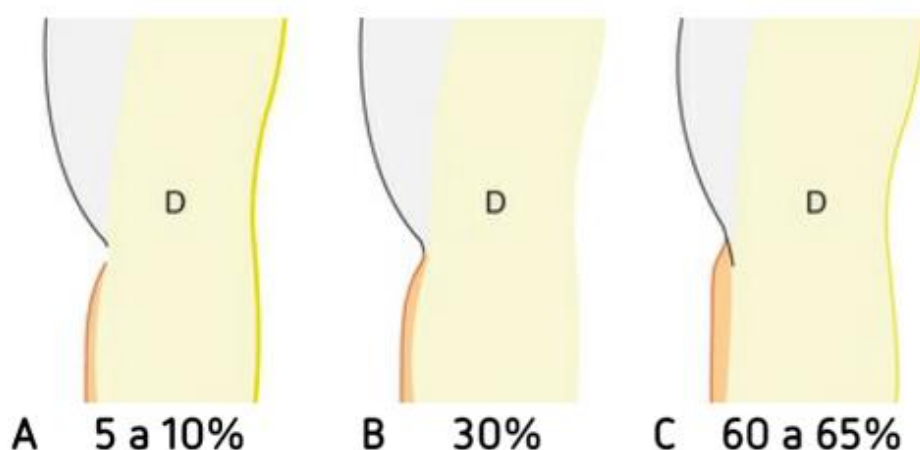


Figura 2 - Variações na morfologia da junção Esmalte Cimento (Adaptado de (Muller & van Wyk, 1984))

Espessura do Cimento

A deposição de cimento é um processo contínuo com taxas diferentes ao longo da vida. A formação de cimento é mais rápida na região apical da raiz, onde com uma taxa de formação superior permite um processo lento, mas contínuo, de erupção dentária (erupção essa que vai compensar a atrição existente na superfície oclusal dentária, que ocorre ao longo da vida). A espessura do cimento na metade coronal varia de 16 a 60µm, o que é a espessura de um cabelo. O cimento demonstra a maior espessura na região apical e nas zonas de furca (150 a 200µm) (Dastmalchi et al., 1990)

Entre os 11 e 70 anos de idade, a espessura média do cimento aumenta até três vezes, sendo este aumento mais evidente na região apical. Zander e Hurzeler em 1958, demonstraram que aos 20 anos de idade a espessura média do cimento era de 95µm e aos 60 anos de idade era de 215µm (Zander & Hurzeler, 1958).

Reabsorção e Reparação do Cimento

O cimento, tanto de dentes erupcionados como não erupcionados, está sujeito a reabsorção que pode ser de proporção microscópica ou suficiente para ser detetada radiograficamente. A reabsorção do cimento pode ser causada por fatores locais ou sistêmicos ou pode ocorrer sem etiologia aparente.

As condições locais incluem trauma da oclusão (Orban, 1928), movimento ortodôntico (Rudolph, 1940), pressão por dentes mal alinhados em erupção, quistos, tumores (Kronfeld, 1931), dentes sem antagonista, dentes inclusos, dentes reimplantados e transplantados, lesões periapicais e doença periodontal (M. L. Jones et al., 1983).

As condições sistêmicas conhecidas são a deficiência de cálcio (M. R. Jones & Simonton, 1928), o hipotireoidismo, a osteodistrofia fibrosa hereditária e a doença de Paget.

A reparação do cimento requer a presença de tecido conjuntivo viável. Se o epitélio proliferar para a área reabsorvida, então a reparação não ocorrerá. A reparação tanto pode ocorrer em dentes vitais como não vitais (Saygin et al., 2000).

Osso Alveolar

O processo alveolar é a parte da maxila e da mandíbula que forma e suporta os alvéolos dentários. É formado quando os dentes erupcionam de forma a permitir inserção óssea ao ligamento periodontal em formação e começa a desaparecer assim que o dente é perdido.

O processo alveolar desenvolve e sofre remodelação com a formação e erupção dentária, o que significa que é dependente da presença dos dentes (H. Schroeder, 1991)

O processo alveolar, anatomicamente, pode ser dividido em várias áreas, mas funcionam como uma unidade. A parede dos alvéolos consiste em osso denso e lamelar, organizado num sistema de canais haversianos e *bundle bone*. *Bundle bone* é o termo dado ao osso adjacente ao ligamento periodontal que contém um grande número de fibras de Sharpey. A porção esponjosa do osso

alveolar consiste em trabéculas que demonstram espaços irregulares. O osso mais esponjoso é mais frequente nos espaços interradiculares e interdentários bem como é mais predominante na maxila em relação à mandíbula. (J. Weinmann & Sicher, 1955)

Vascularização do Periodonto

O aporte sanguíneo para as estruturas de suporte do dente derivam da artéria alveolar inferior e superior, para a mandíbula e maxila, respetivamente.

Elas alcançam o periodonto através de três vasos:

Vasos Apicais que fornecem o ligamento periodontal antes de entrar para a polpa dentária (Cohen, 1960).

Vasos Transalveolares, ramos dos vasos intraseptais que perfuram a lâmina dura e entram no ligamento, os vasos intraseptais continuam a vascularizar a gengiva e na região cervical sofrem anastomoses com os vasos do ligamento periodontal (Folke & Stallard, 1967)

Vasos do Ligamento Periodontal, estão contidos nos espaços intersticiais do tecido conjuntivo entre as fibras principais, estão ligados num plexo que corre longitudinalmente e mais próximo do osso do que do cimento (Carranza et al., 1966)

Inervação do Periodonto

A inervação do Periodonto fica a cargo do quinto par craniano, o nervo Trigêmeo.

Os recetores presentes no ligamento periodontal têm a capacidade de reconhecer a presença de, por exemplo, uma fita metálica muito fina (10 a 30µm) colocada no espaço entre os dentes.

A gengiva em vestibular dos incisivos, caninos e pré-molares maxilares é enervada pelos ramos do nervo labial superior oriundo do nervo infraorbitário. A gengiva vestibular dos molares maxilares é enervada pelos ramos do nervo dentário alveolar posterior. A gengiva palatina é enervada pelo nervo palatino maior, exceto a área dos incisivos que é enervada pelo nervo nasopalatino. A

gengiva lingual é enervada pelo nervo sublingual que é um ramo do nervo lingual. A gengiva vestibular dos incisivos e caninos mandibulares é enervada pelo nervo mentoniano e a gengiva vestibular dos molares é enervada pelo nervo bucal. Os dentes na maxila, são enervados pelo plexo alveolar superior. Os dentes na mandíbula, inclusive o ligamento periodontal, são enervados pelo nervo alveolar inferior (Bernick, 1959a)

Etiologia e Progressão das Doenças Periodontais

As doenças periodontais são um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e uma vez que podem levar à perda dentária e respetiva perda de função mastigatória. Para além disso afetam negativamente a estética, são uma fonte de desigualdade social e prejudicam a qualidade de vida (M. S. Tonetti et al., 2017)

Os resultados da revisão de Sheiham e cols., (2002) mostram que a Gengivite é a doença periodontal mais prevalente e que as formas de Periodontite afetam apenas uma menor percentagem da população. Na mesma revisão, é interessante notar que, no mesmo estudo, os autores referem que a prevalência da Periodontite aumenta com a idade, demonstrando uma taxa de progressão e destruição lenta (Sheiham & Netuveli, 2002)

Albandar e Rams em 2002, constatarem que as doenças periodontais, quando consideradas todas as suas formas clínicas, são das doenças orais mais prevalentes (Albandar & Tinoco, 2002)

Hugoson e Norderyd em 2008 publicaram uma revisão sobre a tendência na alteração da prevalência da Periodontite ao longo dos últimos trinta anos e foi possível concluir que os dados disponíveis indicaram uma tendência para a redução da Periodontite em certas zonas da Europa e dos Estados Unidos da América, no entanto, é necessário interpretar esta informação com algum cuidado devido ao limitado número de estudos disponíveis, às diferenças nos critérios de definição da doença e ao uso de índices de medição da doença pouco apropriados ao tipo de estudo (Hugoson & Norderyd, 2008)

Estão disponíveis na literatura vários estudos epidemiológicos que demonstram que a Periodontite crónica (Armitage, 1999), nas formas de leve a moderada, tem uma prevalência entre 13 e 57% em diferentes populações, em

conformidade com a higiene oral e o estado socioeconómico. Em relação à etnia, não há diferenças significativas demonstradas. Apenas o estudo de Baelum e cols encontra diferenças (Baelum et al., 1986), portanto, a evidência disponível ainda não permite considerar que determinada população sofre de mais doença periodontal que outra (Rylev & Kilian, 2008).

A doença periodontal tem uma etiologia multifatorial, associada a vários fatores e indicadores de risco, que demonstram ter impacto na gravidade e extensão da doença manifestada o que torna a determinação da patogénese mais complexa (Garcia et al., 2001).

No seguimento deste tema é fundamental descrever o estudo de Kinane, publicado em 2000 que faz referência a vários estudos experimentais clínicos que demonstraram que os microrganismos colonizam rapidamente as superfícies dentárias limpas após os procedimentos de higiene oral. Neste seguimento, após alguns dias começam a surgir sinais clínicos de Gingivite.

É sabido que estas alterações inflamatórias são reversíveis, quando os métodos de higiene oral adequados são retomados.

O mesmo estudo faz referência a que as bactérias periodontais, quando presentes a nível subgingival, causam uma vasculite dos vasos sanguíneos subjacentes ao epitélio juncional, provocam exsudação do fluído para os tecidos e sulco e aumentam a mobilização dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) para o epitélio juncional e sulco gengival (apresentando-se assim como infiltrado inflamatório).

Se esta linha de defesa tiver a capacidade de neutralizar as bactérias e os seus produtos (ex. lipopolissacarídeos), através da fagocitose e outros mecanismos, a doença periodontal mantém-se no estado inicial de gengivite e não evolui para periodontite, no entanto, se estes mecanismos de defesa fracassarem, existe a estimulação dos monócitos e a consequente libertação dos mediadores inflamatórios (ex. citocinas) que potenciam destruição tecidular diretamente (principalmente colagénio), dando assim origem às bolsas (através da destruição da aderência do tecido conjuntivo e proliferação em direção apical das células epiteliais) onde se verifica a destruição do osso alveolar pelos osteócitos.

Embora as bactérias sejam o fator principal para a ocorrência da doença, os fatores do hospedeiro (imunidade, doenças sistémicas) e os fatores ambientais

(tabaco) desempenham um papel preponderante, dado que influenciam em grande escala a gravidade da doença e a própria resposta ao tratamento que possa ser implementado (D. F. Kinane, 2001).

Microbiologia das Doenças Periodontais

A cavidade oral apresenta várias superfícies para colonização microbiana de vírus, bactérias e fungos (Marsh & Devine, 2011). A mucosa oral apresenta diferentes tipos de epitélio, enquanto as superfícies duras são representadas por dentes ou os seus substitutos.

Estas superfícies estão constantemente envolvidas no “*bulk fluid*” e saliva, que providenciam um excelente ambiente para o desenvolvimento do biofilme, conforme se representa na figura 3. Os microrganismos que colonizam estas superfícies constituem um biofilme de diferente complexidade, em conformidade com a localização intraoral, fundo genético e fatores ambientais de cada indivíduo (S. S. Socransky & Haffajee, 2005).

Segundo Paster em 2001, existem cerca de 700 espécies bacterianas que podem colonizar a superfície da cavidade oral (Paster et al., 2001).

Foi demonstrado que podem ocorrer diferenças muito vincadas na composição microbiana de indivíduo para indivíduo, de uma localização intraoral para a outra no mesmo indivíduo (do dorso da língua para a região supragengival, por exemplo) e até mesmo entre localizações semelhantes no mesmo indivíduo (de uma bolsa periodontal para outra). Por muito complexa que a microbiota possa parecer, as aproximadamente 500 espécies que podem ser detetadas na placa subgengival são uma fração minúscula daquilo que é estimado existir no planeta terra e que pode, potencialmente, colonizar a cavidade oral (S. S. Socransky & Haffajee, 2005).

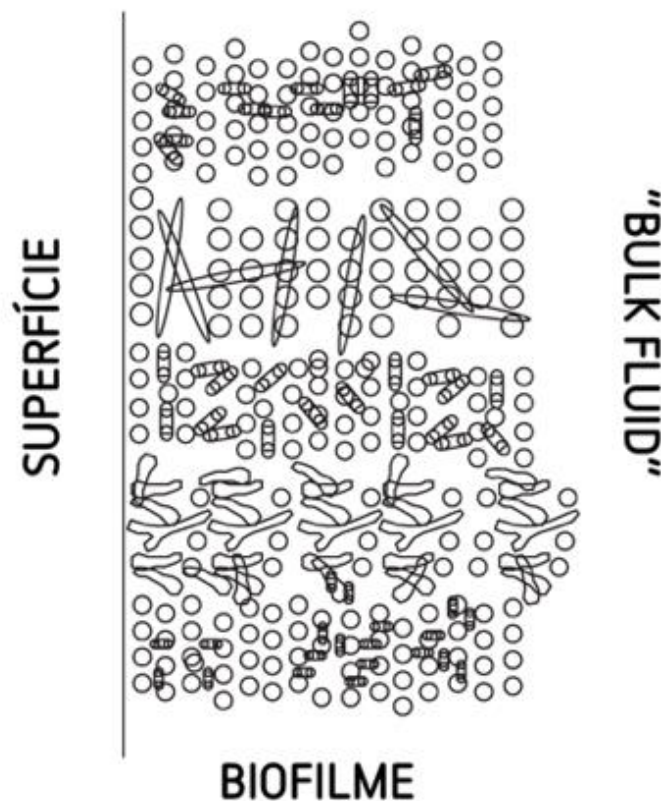


Figura 3 – Componentes do Biofilme – Adaptado de (S. S. Socransky & Haffajee, 2005)

Organização e sucessão microbiana na Superfície Dentária

Kolenbrander em 2006, publicou um estudo onde compilou a informação obtida numa série de estudos, *in vivo* e *in vitro*, sobre a co-agregação bacteriana, dando assim origem à elaboração de um modelo de colonização, sucessão e distribuição espacial da microbiota sobre a superfície dentária (Kolenbrander et al., 2006).

De uma forma resumida, é possível notar que a formação do biofilme tem o seu início na superfície dentária através da constituição da película aderida, uma fina camada de moléculas, maioritariamente proteínas provenientes da saliva e fluído crevicular gengival (FCG) (Marsh & Devine, 2011).

Esta película irá permitir a adesão microbiana, adesão essa que inicialmente é reversível, através de algumas interações físico-químicas. Posteriormente passa a ser irreversível, ligação irreversível essa, através dos recetores presentes na película aderida e das adesinas na superfície do agente

bacteriano (Marsh & Devine, 2011).

Quando a adesão é estável, há início do crescimento bacteriano e as colônias formadas permanecem aderidas através da co-agregação bacteriana. Foi possível verificar que a co-agregação tanto se estabelece dentro da mesma espécie como entre espécies bacterianas diferentes formando assim um mecanismo essencial na diversidade do biofilme, tanto a nível supragengival como subgengival. Assim, a colonização inicial é resumida à presença de gram-positivos anaeróbios facultativos, na grande maioria *Streptococcus spp.*, mas também *Actinomyces* e *Veillonella spp.*, que apresentam uma forte co-agregação dentro da espécie. Algumas horas depois, já é possível verificar a presença de bacilos Gram-negativos. Desse modo, verificou-se que a heterogeneidade do biofilme aumentou com o tempo e esta condicionou as alterações no meio que permitiam às espécies minoritárias do biofilme inicial crescer e tornar-se predominantes no biofilme maturo (Quirynen et al., 2006).

Nos estádios mais avançados da formação do biofilme é possível observar que a co-agregação entre espécies gram-negativas é a predominante, tal como, as observadas entre o *Fusobacterium nucleatum* e os vários elementos do complexo vermelho. Sendo que na realidade o *F. nucleatum* parece ser um elemento muito importante para a maturação e diversidade do biofilme dentário, dada a sua prevalência nos biofilmes supra e subgengivais e a observação que grande parte dos colonizadores tardios não estabelece co-agregação com os colonizadores iniciais, nem com outros colonizadores tardios, mas conseguem fazê-lo com o *F. nucleatum* (Kolenbrander et al., 2006).

O biofilme encontrado a nível subgengival é muito semelhante ao biofilme supragengival já maturo, ou seja, é muito possivelmente o resultado da expansão do biofilme supragengival para o sulco, onde há favorecimento do crescimento, principalmente, das espécies que pertencem ao complexo laranja e vermelho (S. S. Socransky & Haffajee, 2005).

Invasão Bacteriana nos Tecidos Periodontais

Durante a segunda metade do século XX, o papel da invasão bacteriana no processo patogénico da periodontite atravessou alguns ciclos de aceitação e outros de rejeição.

Listgarten em 1965, mostrou as suas primeiras imagens de microscopia eletrônica sobre a infiltração por espiroquetas nos tecidos gengivais, em doentes com gengivite ulcerativa necrosante, onde a invasão bacteriana emergiu como um mecanismo muito importante na iniciação e progressão da doença periodontal (M. A. Listgarten, 1965).

A invasão nos tecidos permite a libertação direta de produtos bacterianos danosos (Lamont & Jenkinson, 1998; S. Socransky et al., 1991) e promove a libertação do conteúdo lisossomático dos neutrófilos nos tecidos periodontais (Van Dyke, 1984).

É importante notar que as bactérias invasoras parecem ter mecanismos para escapar às defesas do hospedeiro. Para se protegerem da vigilância imune humoral, as bactérias invasoras penetram e permanecem no interior das células epiteliais, num ambiente nutritivo, onde se podem multiplicar e disseminar para as células vizinhas (Tribble & Lamont, 2010).

Adicionalmente, alguns estudos *in vitro*, demonstraram que *P. gingivalis* impede a migração transepitelial dos neutrófilos e previne a secreção de IL-8 pelas células epiteliais na resposta ao desafio bacteriano (Madianos et al., 1997).

Gemmell e cols., (2007) também propuseram que as bactérias periodontais suprimem a imunidade mediada por células e isto, possivelmente, colabora com o desenvolvimento da lesão periodontal (Gemmell et al., 2007).

Esta invasão tecidular tem muito provavelmente, influencia na resposta ao tratamento periodontal, dado que, é pouco provável que a destartarização e alisamento radicular sejam capazes de remover fisicamente as bactérias intracelulares (J. D. Johnson et al., 2008) e, para além disso, as bactérias que têm capacidade de invasão são também as mais resistentes aos antimicrobianos (Eick & Pfister, 2004)

Embora exista algum suporte teórico que sustente o papel da invasão bacteriana na etiopatogénese da doença periodontal, com estudos *in vitro* a suportar que as bactérias periodontais possuem todos os mecanismos moleculares necessários para efetuar a invasão tecidular e evadir as defesas do hospedeiro (Tribble & Lamont, 2010), foram realizados poucos estudos *in vivo* (Delcourt-Debruyne et al., 2000; Manor et al., 1984; Noiri et al., 1997; Vitkov et al., 2005) permanecendo assim a ideia em suspenso ao longo dos anos.

A descoberta dos microrganismos periodontais patogénicos putativos em

sulcos gengivais saudáveis (Van Winkelhoff et al., 2002), a impossibilidade de distinguir doença periodontal por análise microbiológica (Mombelli et al., 2002) a incapacidade de refutar categoricamente que as bactérias não foram artificialmente introduzidas nos tecidos durante a colheita e/ou processamento de amostras (Lamont & Yilmaz, 2002), e a presença de microrganismos patogénicos periodontais putativos em células epiteliais da mucosa oral de indivíduos com um periodonto saudável (Rudney et al., 2005), ajudaram a manter a dúvida.

Biofilme Subgengival

Sharawy e cols., em 1966 realizaram um estudo onde fizeram uma estimativa do número total de bactérias subgengivais em indivíduos com saúde periodontal e em indivíduos com Periodontite. Estes investigadores recolheram a placa subgengival das superfícies radiculares subgengivais de metade da boca de 14 indivíduos com saúde periodontal e de 21 indivíduos com Periodontite. O número total de microrganismos subgengivais em pacientes saudáveis era de 33.6×10^8 e nos pacientes com Periodontite era de 174.3×10^8 , com variações consideráveis entre indivíduos (Sharawy et al., 1966).

Tal como descrito anteriormente, Paster e cols em 2001, indicaram que existem cerca de 700 espécies que podem colonizar a cavidade oral, destas, cerca de 500 podem ser encontradas nos biofilme subgengivais, contudo, é claro que estas 500 espécies encontradas não estão uniformemente distribuídas nas amostras de biofilme subgengival (Paster et al., 2001).

A abundância das espécies pode ser expressa de várias formas. A figura 4 retrata a contagem média $\times 10^5$ de 40 espécies em 20,247 amostras de material subgengival de 184 indivíduos com saúde periodontal e de 592 indivíduos com Periodontite Crónica (S. S. Socransky & Haffajee, 2005).

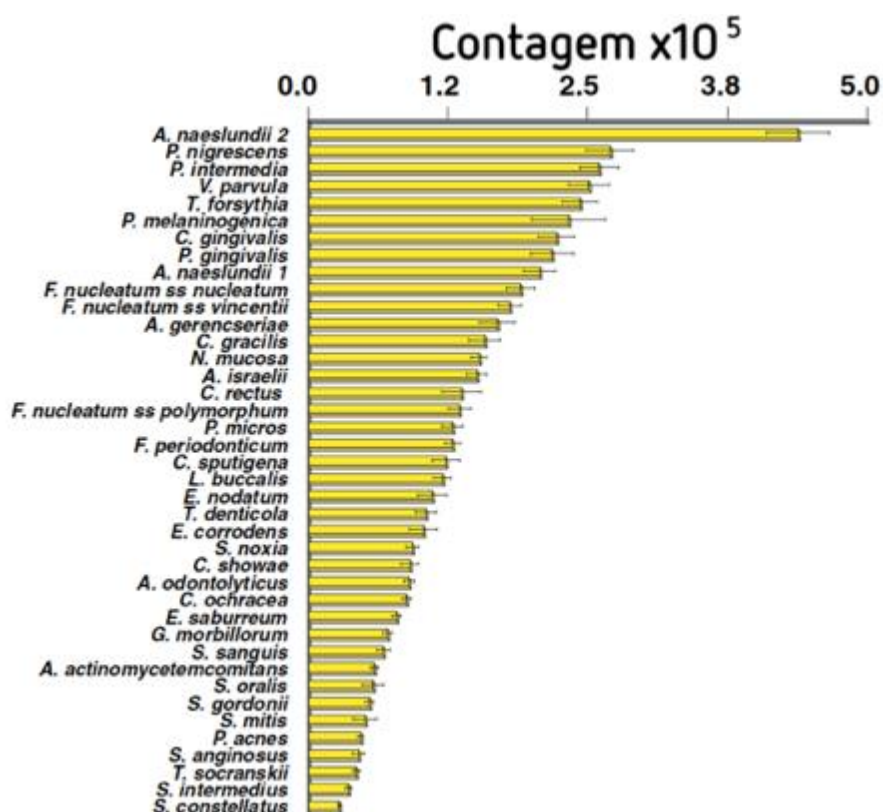


Figura 4 – Abundância das espécies subgingivais – Adaptado de (S. S. Socransky & Haffajee, 2005)

A espécie dominante foi a *Actinomyces naeslundii*, o que não é surpreendente dado que a maioria da amostra era proveniente de bolsas periodontais pouco profundas. Se apenas bolsas periodontais profundas fossem incluídas, o resultado seria diferente e seria expectável encontrar outras espécies com maior prevalência como a *Prevotella nigrescens*, *Prevotella intermedia*, *Veillonella parvula*, *Tannerella forsythia* e *Prevotella melaninogenica* (S. S. Socransky & Haffajee, 2005).

Em 1998, o grupo de Socransky, realizou uma investigação que visava definir a associação que existe entre as espécies no biofilme subgingival *in vivo*. A génese desta investigação era a ideia de que determinadas espécies se associavam a outras espécies, de forma específica, tal como ocorre em outros ecossistemas na natureza. Em adição, alguns anos antes, os autores analisaram algumas membranas de hibridização de DNA-DNA e constataram que quando determinadas espécies eram detetadas num determinado local, a presença de outras espécies específicas eram tida como certa. Esta ideia foi testada através

da análise da informação de mais de 13,000 amostras de biofilme subgengival de 185 indivíduos com diferentes graus de saúde e doença periodontal. Através da análise desta informação foi possível suportar a teoria de que havia diferentes complexos de microrganismos no biofilme subgengival, esta mesma análise também constatou que os complexos (comunidades) mantinham relações entre eles. A figura 5 representa os complexos encontrados de forma sintetizada.

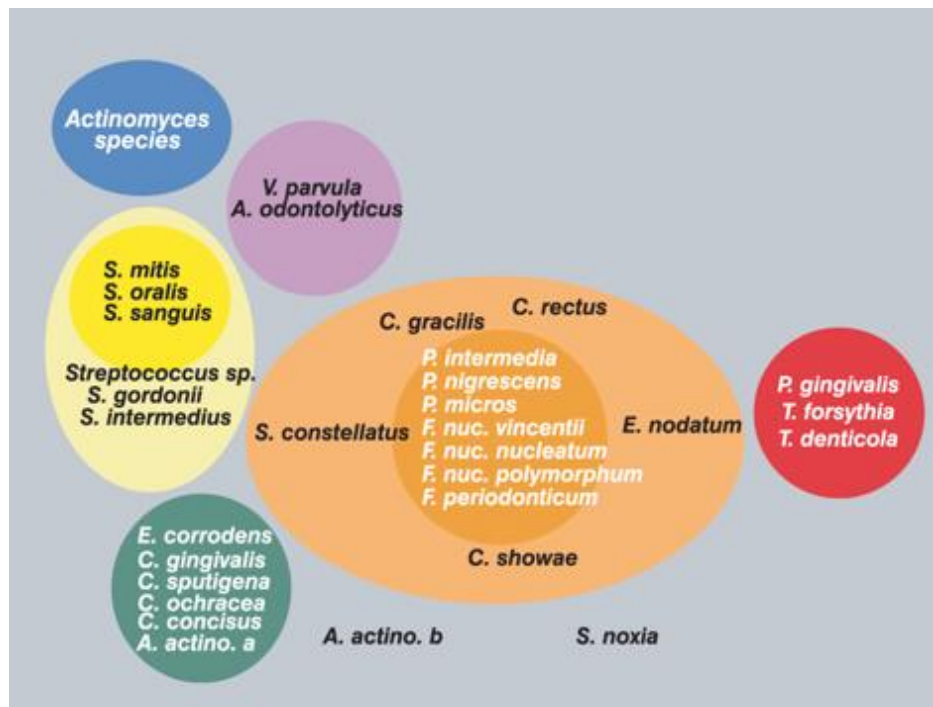


Figura 5 - Representação da relação entre os complexos microbianos do biofilme subgengival. Alteração de B. forsythus para T. forsythia – Adaptado de (S. Socransky et al., 1998)

As relações entre as espécies descritas por Socransky e cols., em 1998, fazem paralelo com os achados dos estudos da co-agregação *in vitro* publicados por Kolenbrander em 1993.

As espécies que fazem parte dos complexos também parecem ser distribuídas por diferentes regiões do sulco gengival ou da bolsa periodontal (Figura 6) conforme publicado por Kigure e cols (Kigure et al., 1995).

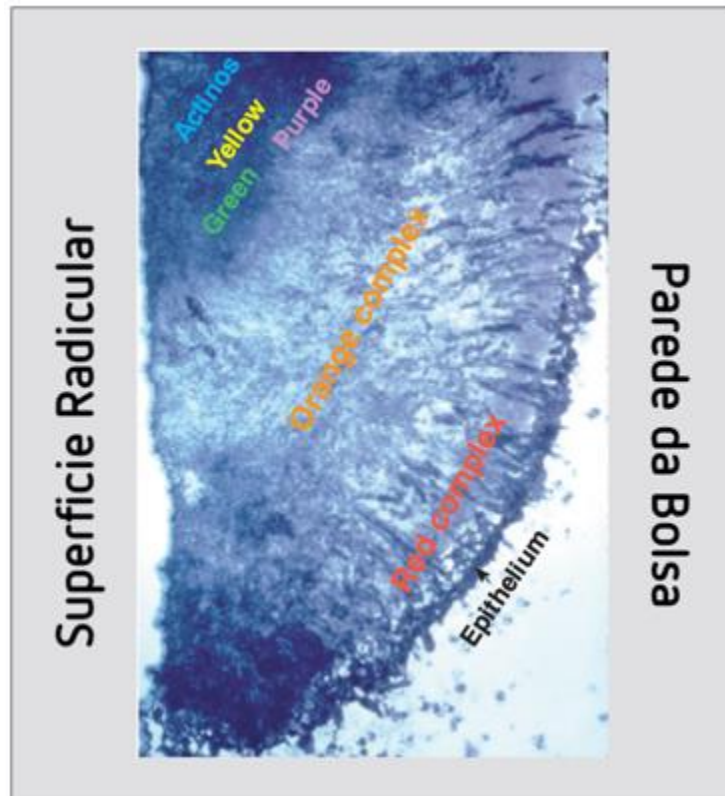


Figura 6 – Secção Histológica de placa subgengival dentária, corada com azul de toluidina – Adaptado de (Kigure et al., 1995)

Indiscutivelmente, o fator que mais influencia a microbiota subgengival é o estado clínico dos tecidos periodontais adjacentes. Dois fatores apresentam-se como críticos, o estado inflamatório da bolsa e a profundidade da bolsa/sulco. Desde 1991 que é sabido que estes fatores contribuem para a composição microbiana subgengival (S. Socransky et al., 1991) (Socransky *et al.* 1991).

A informação disponível, indica que há pouca influência da profundidade da bolsa para a maioria das espécies, contudo, a maioria das espécies do complexo laranja e todas as espécies do complexo vermelho aumentam significativamente com o aumento da profundidade de sondagem. A presença de inflamação gengival num local vai afetar marcadamente a composição microbiana. Os elementos do complexo vermelho e laranja estão também significativamente elevados em locais que apresentam hemorragia à sondagem (S. Socransky et al., 1998).

A primeira linha de defesa dos tecidos periodontais inclui o fluído crevicular, o epitélio juncional, o epitélio sulcular, a saliva e os leucócitos. O papel do fluído crevicular ou fluído crevicular gengival (FCG) é reconhecido desde o século XIX, através dos trabalhos de Waerhaug (J. Waerhaug, 1952)

Löe e Holm-Pedersen, em 1965 demonstraram que o FCG é mais um exsudado inflamatório que propriamente um transudado normal, pois em gengiva clinicamente saudável os autores recolheram pouca ou nenhuma amostra de FCG (H. Löe & Holm-Pedersen, 1965).

A quantidade de FCG coletado pode ser estudado de variadas formas, apesar das baixas quantidades recolhidas, Cimasoni demonstrou que quando uma ponta de papel com 1.5mm de diâmetro era inserida a 1mm abaixo da margem gengival de uma gengiva ligeiramente inflamada havia uma absorção de cerca de 0.1ml de FCG em 3 minutos (Cimasoni, 1983).

A composição do FCG é caracterizada por metabolitos de proteínas (H. Löe & Holm-Pedersen, 1965; Novaes et al., 1979; Sano et al., 1984), anticorpos específicos, antígenos (Genco et al., 1985), enzimas de várias especificidades (Bulkacz, 1988) e elementos celulares (Wilton et al., 1976).

Em relação ao epitélio juncional e ao epitélio sulcular e à sua permeabilidade, conforme os estudos iniciais de Brill e Krasse suportam, estudos que envolveram o uso de fluoresceína, demonstraram que esta substância teve a capacidade de penetrar o epitélio sulcular (Brill & Krasse, 1958).

Squier e cols., (1975), analisaram os mecanismos de penetração através de epitélio juncional intacto e verificaram que o movimento intercelular de moléculas e iões ao longo dos espaços intercelulares parece ser um mecanismo possível (Squier & Johnson, 1975).

A saliva tem funções protetoras e mantém os tecidos orais num estado fisiológico. A saliva exerce uma forte influência na placa através do seu mecanismo de limpeza das superfícies orais expostas, através da neutralização dos ácidos produzidos pelas bactérias e da modulação da atividade bacteriana com mediadores imunológicos (Nakamura & Slots, 1983). A saliva possui fatores orgânicos e inorgânicos que influenciam as bactérias e os seus produtos no ambiente oral. Entre os orgânicos, é importante destacar as lisozimas, enzimas

hidrolíticas com capacidade de cortar a ligação entre os componentes estruturais das bactérias. As lisozimas têm atuação sobre os microorganismos gram-negativos e gram-positivos (Iacono et al., 1983).

Na saliva também são encontradas todas as formas de leucócitos, dos quais os principais constituintes são os PMN. O número de PMN presentes varia de indivíduo para indivíduo ao longo do dia e em conformidade com a condição periodontal do doente, sendo que estão aumentados em caso de inflamação. No estudo de Skougaard, sobre a correlação entre a gengivite e a taxa de migração dos leucócitos na cavidade oral, verificou-se uma correlação positiva, onde nos estados mais severos de inflamação havia significativamente mais migração de leucócitos, nomeadamente, PMN (Skougaard et al., 1969).

Os leucócitos foram encontrados em sulcos de gengiva clinicamente saudável e o tipo de leucócitos encontrados, foi predominantemente polimorfonucleares (PMN), estes apareceram em baixo número no tecido conjuntivo adjacente à porção apical do sulco e desde aí, atravessaram o epitélio em direção ao sulco, onde foram expelidos (Grant & Orban, 1960).

Segundo Renggli e cols., os leucócitos estão presentes no sulco mesmo quando as secções histológicas dos tecidos adjacentes estão livres de infiltrado inflamatório (Renggli & Regolati, 1972).

É sabido que os leucócitos são atraídos por diferentes bactérias da placa, assim, representam um importante mecanismo protetor contra a invasão da placa bacteriana no sulco gengival. As contagens de leucócitos no sulco gengival clinicamente saudável demonstraram valores para os PMN entre 91.2 e 91.5% e 8.5 a 8.8% para as células mononucleares (Skougaard et al., 1969). As células mononucleares identificadas foram, principalmente, Linfócitos B em 58%, Linfócitos T em 24% e Macrófagos em 18% (Wilton et al., 1976).

Patogénese das Doenças Periodontais

A relação dos tecidos periodontais com o dente constitui uma estrutura especializada adaptada ao desafio microbiano. Em condições ideais, e na ausência de agentes bacterianos colonizadores, existiria um selamento epitelial em torno dos dentes que se estenderia desde a margem gengival até à junção esmalte cimento, com uma dimensão de, aproximadamente, 2mm de altura. A

porção mais coronal do epitélio juncional, epitélio da face interna da gengiva voltado para o dente, está descolado da superfície dentária formando um sulco, que se denomina por sulco gengival, cuja presença o torna parte da gengiva clinicamente saudável (D. D. Bosshardt & Lang, 2005).

Do ponto de vista histológico, o epitélio juncional é um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado com cerca de 10 a 30 linhas celulares de espessura na zona mais coronal e apenas 1 a 3 linhas celulares de espessura na zona apical. Este epitélio dispõe da capacidade para acomodar uma linha de defesa composta por neutrófilos, macrófagos, linfócitos e ainda, células apresentadoras de antígenos, dispõe de uma permeabilidade extraordinária que possibilita um fluxo permanente de exsudado vascular em direção à interface dente-epitélio. Este exsudado vascular vai conter células inflamatórias e outros componentes do sistema imunitário. Assim sendo, trata-se de um exsudado inflamatório, que é denominado por fluido crevicular gengival. Fluido esse que também está presente na gengiva clinicamente normal e faz parte da homeostasia da relação dente-epitélio e constitui um importante mecanismo de defesa inata (Pöllänen et al., 2003).

Perante a acumulação de placa bacteriana na superfície dentária o equilíbrio homeostático é rompido e a reação inflamatória é intensificada. Resumidamente, os produtos bacterianos estimulam as células epiteliais a aumentar a expressão de interleucina-8 (IL-8) e de molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1), assim intensificam o sinal quimiotático para os polimorfonucleares (PMNs) residentes, em direção ao sulco gengival. Os PMNs têm uma função fagocitária não específica e constituem a primeira linha de defesa contra os microorganismos patogênicos periodontais (M. S. Tonetti et al., 1998).

Simultaneamente, a via alternativa do complemento é impulsionada aumentando a expressão das anafilotoxinas C3a e C5a. Os mastócitos residentes respondem rapidamente ao aumento de C3a libertando uma série de sinais inflamatórios como a histamina, que contribui para a típica vasodilatação da resposta inflamatória, mas também a interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (Walsh, 1995).

Estes últimos, juntamente com a C5a e o lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, estimulam as células endoteliais a expressar IL-8, P-selectina e E-

selectina, essenciais para o recrutamento e migração transendotelial de mais PMN, em circulação, para os tecidos (Marshall & Haskard, 2002).

Esta resposta inicial (2-4 dias) à deposição de placa bacteriana corresponde ao primeiro estágio de gengivite (Lesão Inicial) definido por Page e Schroeder em 1976. As alterações não são clinicamente perceptíveis e não existe ainda dano tecidular. Com a manutenção do estímulo bacteriano, a lesão inflamatória evolui para o segundo estágio (Lesão Precoce) em cerca de 1 semana. Na ausência de remoção do fator causal, a gengivite evolui para o terceiro estágio (Lesão Estabelecida). A lesão estabelecida de gengivite pode reverter, estabilizar durante meses ou anos, ou evoluir para lesão avançada com perda irreversível de suporte periodontal (Page & Schroeder, 1976).

A evolução da gengivite para periodontite caracteriza-se pela degeneração tecidular com perda significativa de colagénio, que se tinha iniciado no estágio anterior (diminuição da produção pelos fibroblastos e ação de MMPs) mas também pela fagocitose, das fibras de colagénio na interface cimento-ligamento periodontal (N. J. Reynolds & Meikle, 1997).

Como resultado, as células mais apicais do epitélio juncional proliferam no sentido apical ao longo da raiz. O infiltrado leucocitário atinge nesta fase mais de metade do volume do epitélio juncional e do tecido conjuntivo subjacente dando origem à perda de coesão estrutural tecidular: a porção mais coronal do epitélio juncional vai perder a inserção da superfície dentária e o sulco gengival aprofunda-se gradualmente (M.A. Listgarten, 1986).

A ativação dos osteoclastos locais, induz a reabsorção do osso alveolar. A remodelação óssea é condicionada pela presença de IL-1, PGE₂ e TNF- α que suprimem a atividade osteoblástica e estimulam a atividade osteoclástica no local (Schwartz et al., 1997).

Fica assim estabelecida a bolsa periodontal, dando origem a uma área onde a remoção de placa bacteriana é dificultada e onde há um *feedback* positivo constante.

Progressão do processo inflamatório no Periodonto

As alterações morfológicas e funcionais que ocorrem na gengiva no decorrer da acumulação da placa bacteriana foram vastamente investigadas,

especialmente em modelos animais (cães Beagle) e em humanos. Um modelo para a organização e considerações sobre este tema foi desenhado tendo por base a histopatologia, radiologia, características ultraestruturais e medições bioquímicas. A sequência de eventos que culminam na gengivite está caracterizada como estado inicial, precoce e estabelecido da doença e periodontite como estado avançado (Page & Schroeder, 1976).

Lesão Inicial (2-4 dias):

As primeiras manifestações da inflamação gengival são as alterações vasculares que consistem na dilatação dos capilares e aumento do aporte sanguíneo. Estas alterações inflamatórias iniciais ocorrem em resposta aos agentes microbianos pelos leucócitos presentes e pela subsequente estimulação das células endoteliais.

Clinicamente, a resposta inicial (gengivite subclínica) não é visível. Contudo, estes achados não são acompanhados por danos tecidulares que sejam perceptíveis ao microscópico ou a nível ultraestrutural, não formam um infiltrado inflamatório e a sua presença não indica alterações patológicas.

Podem ser detetadas alterações subtis no epitélio juncional e no tecido conjuntivo perivascular e aí encontrar fibrina. O aumento da migração de leucócitos e a sua acumulação no sulco gengival podem estar correlacionados com um aumento do fluxo do fluído gengival no sulco.

O caráter e intensidade da resposta do hospedeiro determinam se esta lesão inicial se resolve rapidamente com a restauração da normalidade ou se evolui para o nível seguinte, que inclui o aparecimento, de um infiltrado de macrófagos e células linfóides, em poucos dias.

Lesão Precoce (4-7 dias):

A lesão precoce evolui da lesão inicial em 1 semana após o início da acumulação de placa bacteriana. Clinicamente, a lesão precoce apresenta-se como gengivite. Com o tempo, sinais clínicos de eritema podem aparecer, principalmente devido à proliferação dos capilares e ao aumento da formação dos *loops* dos capilares entre as *rete pegs* e *rete ridges*.

Pode também estar presente hemorragia à sondagem, aumento do fluxo do fluido crevicular gengival e o número de leucócitos que migram, atingem o seu máximo entre os 6 e 12 dias após o início da gengivite clínica.

Também há aumento da destruição do colagénio, cerca de 70% do colagénio em redor do infiltrado inflamatório é destruído. As fibras que são principalmente afetadas, aparentam ser as circulares e as dentogengivais.

Verifica-se também alteração nas características morfológicas e no padrão dos vasos sanguíneos.

Os PMNs que tinham deixado os vasos sanguíneos em resposta ao estímulo quimiotático dos componentes da placa bacteriana atravessam o epitélio e são encontrados na zona do sulco.

Lesão Estabelecida (14 a 21 dias):

Com o decorrer do tempo, pode surgir a lesão estabelecida que é caracterizada por uma predominância das células plasmáticas, linfócitos B e pela formação de uma pequena bolsa gengival revestida por epitélio.

Com a ocorrência da gengivite, entre as 2 a 3 semanas após o início da acumulação da placa bacteriana, os vasos sanguíneos começam a congestionar, o retorno venoso é impedido e o fluxo sanguíneo torna-se lento. O que resulta em anoxia da gengiva, traduzindo-se em tons azulados na gengiva eritematosa.

O extravasamento dos eritrócitos no tecido conjuntivo e a rutura da hemoglobina nos seus componentes pigmentados pode ainda adicionar mais cor à gengiva já inflamada.

A lesão estabelecida pode também ser descrita como gengiva com inflamação de moderada a severa.

A predominância das células plasmáticas é a característica principal da lesão estabelecida, contudo, vários estudos de gengivite experimental em humanos falharam em demonstrar a predominância destas células no tecido conjuntivo afetado (Brecx et al., 1988; Seymour et al., 1983).

Parecem existir lesões estabelecidas de dois tipos, algumas mantêm-se estáveis e não avançam durante meses ou anos, outras parecem ficar mais ativas e convertem-se progressivamente em lesões destrutivas. As lesões

estabelecidas também parecem ser lesões reversíveis.

Lesão Avançada (Periodontite):

Nesta fase está incluída a formação de bolsa periodontal, ulceração da superfície, supuração, destruição do osso alveolar e do ligamento periodontal, mobilidade dentária e eventualmente perda dentária.

A lesão avançada é caracterizada pelas mesmas características presentes na lesão estabelecida, a principal diferença é o acompanhamento da destruição do tecido conjuntivo ligado à superfície radicular e migração apical do aparelho juncional.

É atualmente bem aceite que o mecanismo de destruição tecidual é devido aos efeitos da resposta imune (Birkedal-Hansen, 1993) e não uma consequência direta da atividade bacteriana.

Os macrófagos não são uma característica dominante na lesão avançada, sendo menos de 5% das células presentes. No entanto, os fibroblastos, quando estimulados pelas citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α e PGE2) produzem MMPs, da família das proteinases cujo propósito primário é a degradação da matriz extracelular.

As moléculas de colagénio são clivadas em pequenos fragmentos, que depois são desnaturados no ambiente extracelular ou fagocitadas pelos fibroblastos em redor.

Assim que a lesão avança, a destruição óssea alveolar começa a ser aparente, contudo, a banda fibrosa mantém-se adjacente à crista óssea e encapsula de forma efetiva a lesão progressiva separando-a dos tecidos em volta. Nesta fase, o osso e o ligamento periodontal, adjacente à lesão, mantêm-se sem inflamação.

Classificação das Condições e Doenças Periodontais

Assim surge a necessidade de criar um sistema de classificação para as condições e doenças periodontais, de forma a:

- 1 - Uniformizar a comunicação, ou seja, os sistemas de classificação

fornecem uma linguagem e terminologia que permite aos profissionais comunicar de forma eficaz sobre a gravidade, extensão e características das doenças.

2 - Diagnóstico e plano de tratamento, a classificação das condições e doenças periodontais ajuda os médicos a diagnosticar com precisão o estágio e a gravidade da doença, o que, por sua vez, auxilia no desenvolvimento de planos de tratamento individualizados. Diferentes estágios da periodontite podem exigir diferentes abordagens de tratamento.

3 – Prognóstico, classificar a periodontite ajuda a prever os resultados potenciais da doença e a estimar o sucesso do tratamento. Esta informação é essencial para que os doentes compreendam a provável progressão da sua condição e os resultados esperados do tratamento.

4 - Investigação e epidemiologia, um sistema de classificação padronizado permite aos pesquisadores categorizar os casos de forma consistente, facilitando a realização de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos. Isto pode levar a uma melhor compreensão das doenças, melhores protocolos de tratamento e estratégias preventivas mais eficazes.

5 – Planos de Saúde Pública, a classificação é valiosa para os esforços de saúde pública, pois permite a identificação da prevalência e tendências das doenças. Esta informação pode ajudar as organizações de saúde pública a alocar recursos, desenvolver programas preventivos e abordar as necessidades de saúde oral de populações específicas.

6 – Educação/Formação, os programas de educação e formação utilizam sistemas de classificação para ensinar os alunos como diagnosticar e tratar as condições e doenças periodontais. A classificação padronizada simplifica o processo de aprendizagem e garante que os futuros profissionais estejam calibrados na linguagem.

7 - Comunicação com o doente, as classificações permitem que os médicos expliquem a condição aos doentes de uma forma clara e compreensível. Isso ajuda os doentes a assumirem um papel ativo nas decisões e cuidados de tratamento.

Em resumo, a classificação das condições e doenças periodontais é essencial para um diagnóstico consistente, tratamento eficaz, investigação e planos de saúde pública. Beneficia tanto os profissionais de saúde como os doentes, fornecendo uma abordagem estruturada para a compreensão e gestão

da doença em causa.

As características específicas de cada condição ou doença periodontal, vieram a formar a base dos sistemas de classificação. Sistemas esses que têm evoluído ao longo do tempo (Armitage GC, 2002).

Atualmente, o sistema mais aceite foi proposto por Caton e cols em 2018 (G. Caton et al., 2018). A olhar de forma mais centrada sobre a periodontite percebemos que este sistema funciona com a classificação de acordo com dois vetores, o estágio e o grau (M. S. Tonetti et al., 2018).

O estágio refere-se à severidade da doença, expressa através de perda de inserção, perda óssea e perda de dentes por motivos periodontais. Reflete também a complexidade do tratamento que irá ser necessário para repor o estado de saúde.

O grau, descreve a dimensão biológica da periodontite, que incluiu a taxa de progressão, o risco de futura progressão por exposição aos fatores de risco como o tabaco e às comorbilidades como a diabetes.

Então, antes de utilizar o sistema de dois vetores da nova classificação, é importante determinar se o caso em questão é um caso de periodontite. Esta avaliação é feita tendo por base a avaliação geral da perda de inserção e se esta perda está presente em pelo menos dois dentes diferentes não adjacentes e se tal não pode ser atribuído a fatores relacionados com trauma ou etiologia não relacionada com a periodontite, como por exemplo, fraturas radiculares, infeções endodônticas, trauma cirúrgico.

Na ausência de perda de inserção interproximal, mas com perda de inserção vestibular ou lingual/palatina e essa perda não puder ser atribuída a doenças que não estejam relacionadas com a periodontite o diagnóstico de periodontite vai requer também presença concomitante de perda de inserção $\geq$ 3 mm e profundidade de sondagem $\geq$ 3 mm em pelo menos 2 dentes.

De acordo com esta classificação:

Um caso de saúde periodontal é definido pela ausência de inflamação (menos de 10% das localizações com BOP), ausência de perda de inserção ou perda óssea prévia por periodontite.

Um caso de gengivite é definido pela presença de inflamação (BOP) em

mais de 10% das localizações, mas com ausência de perda de inserção por periodontite prévia. A gengivite localizada está presente quando 10 a 30% dos locais estão envolvidos e a gengivite generalizada caracteriza-se pela presença de mais de 30% dos locais estão envolvidos, demonstrando hemorragia à sondagem.

Um caso de periodontite é assim definido conforme a avaliação explicada anteriormente, que envolve avaliação clínica e radiográfica.

Para além disso é importante na avaliação incluir o número de dentes que tenham bolsas periodontais com profundidade de sondagem superior a 4mm com BOP ou mais de 6mm, o número de dentes perdidos por periodontite, o número de dentes com lesões intraósseas ou lesões de furca.

Após o tratamento periodontal estar completo, é suposto estarmos perante um caso de saúde num periodonto reduzido, ou seja, trata-se de um caso de periodontite controlada. Tendo por características a hemorragia à sondagem em menos de 10% das localizações, bolsas com profundidade que não deve ultrapassar os 4mm e sem locais de 4mm com hemorragia à sondagem.

No entanto, se após o tratamento periodontal atingimos estes critérios, mas mentemos mais de 10% dos locais com hemorragia à sondagem, estamos perante um caso de inflamação gengival num doente com periodontite controlada.

Locais com PS superior ou igual a 4mm com BOP, têm mais probabilidade de não se manterem estáveis e de virem a necessitar de nova intervenção, portanto, se mantemos sinais inflamatórios presentes, devemos adequar medidas para o controlo inflamatório de forma a prevenir a recidiva da periodontite.

Tratamento da Periodontite

Os doentes uma vez diagnosticados devem ser tratados de acordo com a melhor prática conhecida no momento, que dependerá do estágio da doença.

Deve ser incremental, onde várias intervenções estarão incluídas.

Um pre-requisito é informar o doente do diagnóstico, incluindo as causas da condição, fatores de risco, alternativas de tratamento e riscos e benefícios expectáveis, inclusive a opção de não tratar.

O objetivo principal do tratamento periodontal é o controlo da infeção provocada pelos agentes patogénicos periodontais e impedir ou desacelerar a progressiva perda de inserção e respetiva perda óssea associada, que em última análise irá consistir na prevenção da perda dentária e melhorar a saúde geral.

O sucesso do tratamento é definido clinicamente pela redução da profundidade de sondagem, resolução da inflamação em conjunto com a nova formação de um ambiente dentogengival que permita que as medidas de higiene oral sejam eficazes no controlo das doenças.

Idealmente estas melhorias clínicas devem ser acompanhadas por ganho de inserção clínica e ganho ósseo avaliado radiograficamente.

Atualmente o guia de tratamento proposto por Sanz e cols em 2020 é amplamente aceite e propõe orientações para o tratamento periodontal nas seguintes fases (Mariano Sanz et al., 2020):

Fase 1 – Objetiva alterar o comportamento, através da motivação do doente para remover de forma eficaz a placa supragengival, inclui também o controlo dos fatores de risco e pode incluir as seguintes intervenções:

- Controlo de biofilme supragengival.
- Motivação e Instruções de Higiene Oral.
- Terapêuticas adjuvantes para o controlo da inflamação gengival.
- Remoção mecânica da placa bacteriana pelo profissional, onde está incluído a remoção da placa e cálculo, bem como a remoção de fatores locais que possam servir de retentores de placa e dificultar as práticas de higiene oral.
- Controlo dos fatores de risco (Protocolo de cessação tabágica, melhorar o controlo da diabetes, talvez introduzir atividade física, bons hábitos alimentares e perda de peso).

Esta fase deve ser implementada em todos os doentes periodontais,

independente do estágio da doença.

Fase 2 (Tratamento direcionado à causa) – Objetiva controlar (reduzir/eliminar) o biofilme e cálculo subgengival (instrumentação subgengival).

Em suma, as seguintes intervenções podem ser incluídas:

- Uso de agentes físicos ou químicos adjuvantes.
- Uso de agentes modeladores da resposta do hospedeiro (locais ou sistêmicos).
- Uso de antibióticos locais.
- Uso de antibióticos sistêmicos.

Esta fase deve ser usada em todos os doentes periodontais, independentemente do estágio da doença, sempre que estejam presentes dentes com perda de inserção e/ou bolsas periodontais formadas.

A resposta individual para a fase 2 do tratamento deve ser avaliada quando os tecidos periodontais tiverem cicatrizado. Se o resultado do tratamento periodontal (sem bolsas periodontais com PS >4mm com hemorragia à sondagem e/ou sem bolsas >=6mm de PS) não foi conseguido, então deve ser considerada a fase 3 do tratamento periodontal. Se o tratamento demonstrou eficácia então avança para a fase de tratamento periodontal de suporte.

Fase 3 – Objetiva tratar as áreas que não responderam adequadamente à fase 2 do tratamento. Nesta fase há interesse em obter mais acesso à instrumentação subgengival, regenerar ou remover lesões que possam aumentar a complexidade do tratamento da periodontite (como os defeitos intraósseos e as lesões de furca). Esta fase pode incluir as seguintes intervenções:

- Repetição da instrumentação subgengival com/sem terapias adjuvantes.
- Cirurgia periodontal com retalho de acesso.
- Cirurgia periodontal ressetiva.
- Cirurgia periodontal regeneradora.

A resposta individual à fase 3 do tratamento deve ser reavaliada e idealmente o objetivo do tratamento periodontal é alcançado, nessa fase os doentes devem ser colocados na fase de tratamento periodontal de suporte.

Fase 4 - Tratamento periodontal de suporte – objetiva manter a estabilidade periodontal em todos os doentes tratados. Medidas preventivas e terapêuticas como da fase 1 e 2, podem ser empregues novamente.

Esta fase deve ser considerada em intervalos regulares de acordo com as necessidades do doente.

Assim o objetivo do tratamento periodontal para o doente periodontal é preservar o periodonto, que inclui os seus dentes, tecidos duros e moles (I. Sanz et al., 2012).

Controlo de Placa – Fase I

O controlo da placa bacteriana é uma forma eficaz de tratar e prevenir a gengivite e é uma parte fundamental de todos os procedimentos que envolvem o tratamento e prevenção das doenças periodontais (Goodson et al., 2004).

É um elemento fundamental no sucesso a longo prazo de todos os tratamentos periodontais e dentários. Em 1965, Loe e cols., conduziram um estudo clássico que demonstra a relação entre a acumulação da placa bacteriana e o desenvolvimento de gengivite experimental em humanos. Os indivíduos que participaram no estudo, pararam de escovar e de realizar todos os outros hábitos de higiene oral, o que veio a resultar no desenvolvimento de gengivite após um período de 7 a 21 dias de acumulação de placa. A composição do biofilme mudou para formas mais virulentas, onde os microrganismos gram-negativos predominaram, mas todas estas alterações mostraram ser totalmente reversíveis num período de 7 dias após a reintrodução dos métodos de controlo da placa bacteriana. Para além disso, o bom controlo de placa supragengival demonstrou ter influência sobre o crescimento e composição da flora subgengival, dessa forma os bons hábitos de higiene oral demonstraram

favorecer a formação de uma flora característica de saúde e a redução de formação de cálculo (H. Løe et al., 1965).

É importante notar que cuidados diários de controlo de placa, combinados com controlos de placa profissionais frequentes, reduzem a quantidade de biofilme supragengival, reduzem o número total de microrganismos nas bolsas moderadamente profundas, inclusive áreas de furca, e reduzem a quantidade total de agentes patógenos periodontais (Hellström, 1996).

O crescimento do biofilme microbiano ocorre dentro de horas e deve ser completamente removido num intervalo de, pelo menos, 48 horas de forma a prevenir a inflamação dos tecidos. Apesar disso, a Associação Americana de Saúde Oral recomenda que os dentes sejam escovados duas vezes por dia e a limpeza interproximal, com fio ou outros dispositivos, seja realizada uma vez por dia. As lesões da doença periodontal são maioritariamente encontradas nas faces proximais, o que indica que a escovagem parece não ser o suficiente para controlar as doenças periodontais (D. Kinane, 1998).

Os inibidores químicos da placa bacteriana incorporados nos colutórios ou dentífricos também desempenham um papel importante no controlo do biofilme. Há vários produtos disponíveis para serem utilizados como auxiliares das técnicas mecânicas, estes produtos, devem ser recomendados e prescritos de acordo com as necessidades de cada indivíduo (Drisko, 2013).

A prática diária de controlo de placa bacteriana obriga o doente a assumir a responsabilidade pela sua saúde oral, sendo que, sem uma ótima higiene oral nenhum tratamento periodontal pode alcançar o sucesso ou mantê-lo.

Tratamento Periodontal Não Cirúrgico – Fase 2

O propósito do TPNC é a remoção do biofilme e cálculo subgengival, de forma a eliminar as endotoxinas dos dentes com periodontite e criar superfícies lisas que permitam a cicatrização dos tecidos moles (Aimetti, 2014).

O TPNC é considerado como a base do tratamento periodontal e é usualmente a primeira abordagem de tratamento por múltiplas razões (Aimetti, 2014; I. Sanz et al., 2012; Tanwar et al., 2003), é menos invasivo, tem uma relação custo-eficácia suportável pela maioria dos indivíduos, é a forma mais eficaz de controlar o biofilme (I. Sanz et al., 2012).

A evidência disponível sugere que a destartarização e alisamento radicular (DAR) isolados demonstram redução das bolsas e aumento do nível de inserção, mas estes resultados são baseados na remoção completa do cálculo e biofilme subgengival (R. V. Stambaugh, 2002).

Instrumentação Não Cirúrgica

O TPNC exige capacidade técnica e conhecimentos por parte do clínico, juntamente com os instrumentos adequados de forma que seja um método eficaz para tratar as doenças periodontais.

Tanto instrumentos manuais como ultrassônicos desempenham um papel específico no TPNC de forma a adaptarem-se a determinado dente e a uma superfície radicular com o objetivo de serem eficazes na remoção de biofilme e cálculo subgengival.

Após a destartarização e alisamento radicular executados de forma minuciosa, é possível verificar uma redução nas espiroquetas, bastonetes móveis e patógenos putativos (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*) e um aumento das células em forma de coco (Magnusson et al., 1984).

Estas alterações na microflora são acompanhadas de uma redução da inflamação clínica (Badersten et al., 1990).

A destartarização e o alisamento radicular não são procedimentos isolados, todos os princípios da destartarização, aplicam-se ao alisamento radicular, a natureza da superfície radicular é que vai determinar até que ponto a superfície deve ser destartarizada ou deve ser alisada. Quando o biofilme é formado sobre o esmalte, usualmente, os depósitos estão fracamente aderidos e a destartarização isolada costuma ser suficiente para remover completamente o biofilme e cálculo desta superfície. Nas superfícies radiculares expostas ao biofilme e cálculo, existe um problema diferente, dado à própria irregularidade da superfície (Adriaens et al., 1988).

O cálculo subgengival é poroso e serve de reservatório para bactérias e endotoxinas e deve ser removido na máxima extensão possível (Cadosch et al., 2003).

Então, a destartarização é insuficiente e há uma porção da superfície

radicular que deve ser removida também para que estes depósitos sejam eliminados, para além disso, quando a superfície radicular está exposta ao biofilme e ao ambiente da bolsa, a sua superfície fica contaminada por substâncias tóxicas, principalmente endotoxinas (Aleo et al., 1974).

No entanto, posteriormente veio a sugerir-se que estas substâncias tóxicas estão fracamente aderidas à superfície e não penetram em muita profundidade (Checchi & Pelliccioni, 1988).

A remoção de grandes quantidades de dentina e cimento não é necessária para que as superfícies radiculares fiquem livres das endotoxinas e, inclusive, deve ser evitada (J. S. Garrett, 1983).

Há mais de 30 anos, Nagy e cols., realizaram um estudo clínico que procurava comparar curetas *standard* a curetas desenhadas para bolsas profundas. O estudo incluiu dentes com indicação para extração e que tivessem bolsas periodontais de pelo menos 6 mm. Foram instrumentadas 140 superfícies por um tempo máximo de 15 minutos. Os dentes foram extraídos e avaliados através de um microscópio ótico em busca de cálculo residual. Os resultados deste estudo não demonstraram diferenças entre os dois grupos de curetas (Nagy et al., 1992).

A instrumentação ultrassónica também demonstrou ser eficaz na remoção do biofilme subgengival. De acordo com Breininger e cols., a instrumentação ultrassónica é eficaz na remoção de placa bacteriana em bolsas profundas (Breininger et al., 1987).

Os resultados relatados coincidem com o estudo anterior de Nishimine e O'Leary em 1979, no qual os autores compararam os instrumentos manuais com os ultrassónicos no que diz respeito à eliminação das endotoxinas. Sendo esses resultados semelhantes aos de Breininger e cols., no que diz respeito ao cálculo residual, no entanto, demonstrou-se que a remoção das endotoxinas foi oito vezes superior no grupo dos instrumentos ultrassónicos (Nishimine & O'Leary, 1978).

Apesar dos resultados obtidos por Breininger e cols., o estudo de Bartold e Van Dyke revelou que após a instrumentação ultrassónica é possível encontrar cálculo residual visível, tanto a nível microscópico como a nível clínico e, portanto, demonstrou também alguma falta de eficácia na remoção do cálculo subgengival tal como acontecia com os instrumentos manuais (M. P. Bartold &

Van Dyke, 2013).

Resultados Expectáveis e Limitações do Tratamento Periodontal Não Cirúrgico

A evidência disponível tem demonstrado a eficácia do TPNC no tratamento da Periodontite, resultando em redução da profundidade de sondagem (PS), redução da hemorragia à sondagem e um aumento do nível de inserção (NI) (Van der Weijden & Timmerman, 2002).

Deve ser notado que os resultados expectáveis do TPNC diferem em conformidade com a Periodontite que está a ser tratada, mas a literatura consultada mostra que a profundidade das bolsas podem diminuir em 1-2mm e ter um aumento de nível de inserção clínico em 0.5 a 2mm em indivíduos com Periodontite moderada (Armitage, 1999) (Adriaens & Adriaens, 2004).

Aimetti enunciou algumas limitações do TPNC, tais como, a manutenção a longo prazo das bolsas periodontais profundas, o risco de recidiva de doença e a capacidade técnica do operador (Aimetti, 2014).

No passado, estudos demonstraram que instrumento manuais usados para o TPNC têm a sua eficácia limitada, no que diz respeito à remoção do cálculo e biofilme subgengival, principalmente em bolsas com profundidade de sondagem superior a 4mm (Nagy et al., 1992; R. V Stambaugh et al., 1981).

Quando os instrumentos são utilizados para o TPNC, a sua eficácia na remoção do fator etiológico é segundo Stambaugh (1981) de 3.73 mm e segundo Nagy (1992), em média, até 3.46 mm.

Waerhaug (1978) e Rabbani e cols., (1981), constataram que à medida que a profundidade da bolsa aumenta, também as hipóteses de fracasso na remoção de placa subgengival aumentam (Rabbani et al., 1981; Jens. Waerhaug, 1978).

Sherman e cols., notaram que após a DAR, 57% de todas as superfícies dentárias mantinham cálculo residual ao microscópio, o que sugere a impossibilidade da eliminação completa de cálculo através do TPNC e esta limitação na eliminação de cálculo torna-se mais evidente em bolsas profundas (Sherman et al., 1990).

Vários investigadores constataram como maiores limitações existentes durante o TPNC a falta de visualização e a falta de experiência do operador.

O uso da sensibilidade tátil pode ser uma ajuda no sentido de superar algumas destas barreiras, no entanto, Sherman e colaboradores afirmam que a incapacidade dos clínicos em detetar o cálculo remanescente é devido à anatomia dentária e às concavidades radiculares (Sherman et al., 1990).

Roncati, em 2018, corroborou com as mesmas conclusões e acrescentou que o estreitamento da região apical da bolsa é mais um fator que potencia a ineficácia da instrumentação (Roncati, 2018).

É sabido que o cálculo residual pode impedir a cicatrização própria das bolsas periodontais, o que pode resultar em que seja necessário a abordagem através de tratamento cirúrgico (R. V. Stambaugh, 2002).

Em 1979, Bower, publicou que 58% das zonas de furca são mais pequenas que as curetas-padrão e são consideradas como um obstáculo para a remoção eficaz do cálculo durante o TPNC, daí ter sido sugerido que dentes com envolvimento de furca têm um pior prognóstico comparativamente a dentes sem envolvimento de furca (Bower, 1979).

Outro facto que pode causar resultados menos desejáveis após o TPNC inclui um doente que não seja colaborador no que diz respeito à habilidade de manter uma boa higiene oral e à assiduidade das consultas de manutenção (Suvan, 2005) tal como em outras modalidades de tratamento e em tratamento periodontal de suporte (Renvert & Persson, 2004).

O TPNC pode ser a única opção de tratamento para muitos, devido a limitações económicas a que possam estar sujeitos e também pelo fato de ser uma modalidade de tratamento menos invasiva uma vez que alguns doentes têm medo de intervenções mais invasivas, tal como, as opções cirúrgicas.

O TPNC também requer menos tempo de cicatrização, menos desconforto e menos cuidados pós tratamento do que a abordagem cirúrgica, o que aparentam ser vantagens desta abordagem, do ponto de vista centrado no doente.

Reavaliação Periodontal Após Tratamento Periodontal Não Cirúrgico

No momento da reavaliação após o tratamento periodontal seja ele cirúrgico ou não cirúrgico é importante ter em consideração os objetivos do tratamento, tais como, a ausência da hemorragia à sondagem e a redução da

profundidade de sondagem para valores inferiores ou iguais a 4mm. É importante notar que durante a fase ativa da Periodontite, o epitélio juncional é transformado em epitélio da bolsa, assim quando uma sonda periodontal é introduzida na bolsa (inflamada), a sonda penetra no epitélio em direção ao tecido conjuntivo, o que resulta em valores de sondagem superiores. Após o tratamento periodontal não cirúrgico o epitélio juncional é restabelecido e as células inflamatórias do tecido conjuntivo gengival são substituídas por colagénio, o que resulta num aumento da resistência à sondagem (Fowler et al., 1982).

É relevante recordar o estudo de Schätzle e cols., onde a influência da hemorragia à sondagem foi avaliada no que diz respeito à perda dentária a longo prazo (26 anos) e em que a amostra consistia num total de 565 doentes. Os autores verificaram que os dentes com periodonto a demonstrar hemorragia à sondagem em todas as consultas tinham 46 vezes mais hipóteses de serem perdidos em comparação com os dentes com periodonto não associado a hemorragia à sondagem (Schätzle et al., 2004).

Em relação à PS, Matulienė e cols., em 2008, publicaram um estudo retrospectivo que incluía 172 doentes seguidos ao longo de 11 anos, onde afirmaram que comparativamente a uma PS inferior ou igual a 3mm, a PS de 5mm representa um fator de risco para perda dentária com um *odds ratio* de 7.7. O *odds ratio* para a PS de 6 mm e >7mm, era de 11.0 e 64.2, respetivamente (Giedre Matulienė et al., 2008).

Neste contexto há vários intervalos de tempo propostos para fazer a reavaliação, com variação desde as 2 semanas aos 6 meses. Morrison e cols., publicaram um artigo onde dizem que a severidade da periodontite é reduzida de forma significativa 1 mês após o término da fase de tratamento dirigida à causa (Morrison et al., 1980).

O *consensus report* da Academia Americana de Periodontologia de 1989, concordou que a reavaliação periodontal poderia ser feita entre as 4 e 6 semanas após o tratamento não cirúrgico (Ciancio, 1989). Por outro lado, Thomas e Mealey em 2004 afirmaram que a reavaliação periodontal após o TPNC deve ser feita entre as 6 e 8 semanas (Thomas & Mealey, 2004).

Como a reavaliação é também um momento fundamental para avaliar o estado de higiene oral do doente, surge a questão de quando é o momento

apropriado para a avaliação de parâmetros como o índice de placa e o de hemorragia à sondagem?

Lang e cols., estudaram a frequência da escovagem durante 6 semanas e descobriram que o grupo que escovava duas vezes por dia ou uma vez a cada dois dias mantinha a sua saúde gengival de igual forma. Os grupos que escovavam com uma frequência inferior, desenvolviam gengivite (Lang et al., 1973).

É importante ter a consciência que dentes com envolvimento de furca, tem uma resposta menos favorável ao TPNC.

Um estudo de Nordland e cols., em 1987 com um tempo de seguimento de 24 meses, demonstrou que locais com PS $\geq$ 4mm e com envolvimento de furca, respondem de forma menos favorável ao TPNC comparativamente a superfícies lisas ou locais sem envolvimento de furca (Nordland et al., 1987).

Em relação aos fatores relacionados com a oclusão, Fleszar e cols., documentaram que a relação entre a mobilidade dentária e o nível de inserção após o tratamento é estabelecido após um ano e torna-se mais evidente após o segundo ano, no entanto, é importante notar que estes doentes receberam curetagem subgengival e cirurgia, o que se torna uma limitação na análise destes dados para esta fase (Fleszar et al., 1980).

Em 1982, Kerry e cols., publicaram um artigo onde concluíram que a mobilidade dentária tem tendência a reduzir 30 dias após a destartarização e alisamento radicular e ajustes oclusais, mas só retorna a valores iguais ou inferiores aos iniciais, um ano após o TPNC com a manutenção da saúde periodontal (G. J. Kerry et al., 1982).

A preocupação seguinte deve ser quando é que há cicatrização clínica do epitélio juncional que permita uma avaliação adequada dos tecidos.

Apesar dos tecidos moles terem rapidamente um aspeto de cicatrização completa após o TPNC e os estudos de Caton e Zander mostrarem que a inserção (epitélio juncional) entre o dente e os tecidos gengivais restabelecem-se após 1 semana do TPNC (J. G. Caton & Zander, 1979) e Stahl e cols., afirmaram que este restabelecimento só ocorre entre 1 e 2 semanas (Stahl et al., 1972), é importante notar que a cicatrização completa dos tecidos moles não ocorre nestes tempos dado à imprevisibilidade da eficácia do TPNC e à maturação dos tecidos e para isso, contam fatores como os defendidos Cobb

(Cobb, 1996) por onde diz que após a instrumentação não cirúrgica, 17 a 69% das superfícies mantêm cálculo residual, fatores como o mau controlo de placa (Heitz-Mayfield et al., 2002), mobilidade dentária (G. J. Kerry et al., 1982) entre outros.

Tal como Waerhaug tinha demonstrado anteriormente, apesar do epitélio juncional estar completamente re-estabelecido em 2 semanas, o tecido de granulação continua imaturo e não é substituído por fibras de colagénio de forma aceitável até às 4 semanas (J. Waerhaug, 1978).

Contudo, Biagini e cols., trataram doentes com Periodontite avançada e descobriram que apenas entre os 30 (4 semanas) e 60 dias (8 semanas) é que os feixes de fibras de colagénio estavam organizados e orientados (Biagini et al., 1988).

Em relação à microbiologia, na ausência de um bom controlo de placa foi possível observar que a microflora subgengival viu a sua constituição repopulada por um vasto número de espiroquetas patogénicas e por bastonetes móveis num período de 4 a 8 semanas (Magnusson et al., 1984; Mousquès et al., 1980).

Assim, a reavaliação periodontal não faz sentido que seja feita antes das 2 semanas após a DAR e é de máxima importância que se aguarde pela reparação do tecido conjuntivo até entre as 4 e 8 semanas.

Sendo que também é fundamental ter em consideração que a repopulação da microflora subgengival ocorre dentro de 2 meses na ausência de controlo de placa adequado, portanto, aguardar mais de dois meses para reavaliar também pode não ser vantajoso, uma vez que as bactérias patogénicas podem já ter repopulado a bolsa periodontal, no entanto, caso haja um controlo de placa metuculoso, os efeitos de se aguardar mais do que 2 meses podem não ser tão negativos.

Assim, baseado nestes estudos, propõe-se que o momento ideal para a reavaliação periodontal seja entre as 4 e 8 semanas e a reavaliação oclusal após o tratamento oclusal seja entre os 6 e 12 meses (Fleszar et al., 1980; G. J. Kerry et al., 1982).

Profundidade de Sondagem Crítica

Na base do estudo clínico randomizado longitudinal de Lindhe e cols., em

15 doentes tratados para o estado de Periodontite Avançada, foi desenvolvido o conceito de Profundidade de Sondagem Crítica, conceito este que ajudaria no processo de tomada de decisão após a fase higiénica estar concluída (atual fase II).

A PS crítica representa um valor de PS inicial acima do qual o resultado do tratamento irá resultar em ganho de inserção e abaixo do qual o resultado do tratamento irá resultar em perda de inserção clínica.

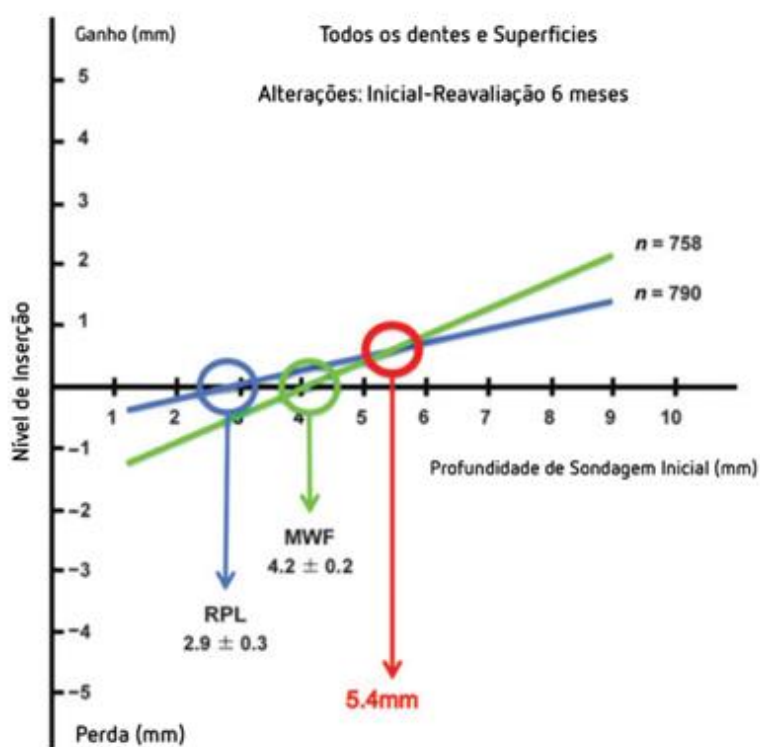


Figura 7 – Regressão Analítica – Levou à Profundidade de Sondagem Crítica – Adaptado de (J. Lindhe et al., 1982)

Na presente ilustração a profundidade de sondagem crítica para o TPNC é de 2.9mm, o que significa que abaixo dos 2.9mm, estes locais com o TPNC perderiam inserção clínica. Contudo, acima deste valor, o TPNC resulta em ganho de inserção.

Por outro lado, para o tratamento com retalho de acesso, a profundidade de sondagem crítica é de 4.2mm, uma vez mais, isto significa que a abordagem com retalho de acesso apenas resulta em ganho de inserção em locais com PS superior a 4.2mm.

Para a DAR e para a cirurgia de acesso, surge outra PS crítica, 5.4mm. Esta PS, significa que a cirurgia de retalho está indicada predominantemente quando existe uma profundidade de sondagem superior ou igual a 5.4mm, enquanto que, de 2.9 até 5.4mm, o tratamento não cirúrgico é o que apresenta melhores resultados (J. Lindhe et al., 1982).

Indicações para o Tratamento Periodontal Cirúrgico – Fase 3

Tendo em conta os estudos anteriores percebemos que cirurgia está indicada quando o TPNC é insuficiente. De uma forma geral, o sucesso do TPNC é avaliado após a DAR. A eliminação ou redução das bolsas *per se* não é necessária em locais que responderam de forma adequada ao TPNC ou se mantêm estáveis durante a fase de tratamento periodontal de suporte.

Quando a cirurgia é necessária, a obtenção de profundidades de sondagem rasas é o objetivo de forma a facilitar o tratamento de manutenção e a diminuir a hipótese de recidiva da doença (Ah et al., 1994).

O tratamento cirúrgico tem como vantagem a melhor visualização das superfícies radiculares, a determinação do prognóstico com maior precisão, a redução ou eliminação das bolsas, permitir a regeneração de estruturas periodontais perdidas, melhorar as condições para tratamentos restauradores e melhorar o acesso para o controlo de higiene oral pelo doente e do próprio profissional durante o tratamento periodontal de suporte (H. L. Wang & Greenwell, 2001).

A preparação prévia à cirurgia deve incluir um exame pormenorizado. Todos os doentes devem ter pelo menos 80% das superfícies dentárias livres de placa bacteriana e deve ser aguardado o tempo suficiente para que todos os tecidos cicatrizem devidamente após a DAR.

Assim, na cirurgia periodontal de forma a garantir uma cicatrização adequada devem ser seguidos alguns princípios, tais como, anestesia adequada, desinfeção da superfície, instrumentos afiados, manuseamento delicado dos tecidos, curta duração do procedimento cirúrgico, prevenção de contaminação desnecessária e técnica de sutura adequada (H. L. Wang & Greenwell, 2001).

Já passaram mais de 40 anos desde a primeira comparação dos tratamentos periodontais a longo prazo ter sido publicada. Antes disso, o tratamento periodontal era baseado na dedução e em observações empíricas.

Na década de 70 e 80, percebemos, a partir de alguns estudos clínicos, que o TPNC é eficaz na eliminação da inflamação em bolsas profundas e em melhorar os níveis de inserção clínica (Morrison et al., 1980).

Contudo, também aprendemos que apesar de podermos empregar os maiores esforços para realizar uma instrumentação meticulosa, fica sempre algum cálculo remanescente (Jens. Waerhaug, 1978).

Nesse sentido, é amplamente aceite que em locais onde se mantêm sinais de inflamação, está indicado o tratamento cirúrgico.

Há uma enorme variedade de técnicas cirúrgicas que têm sido descritas e utilizadas, tais como, a curetagem subgengival, gengivectomia, retalho de Widman modificado e procedimentos com retalho de espessura total ou espessura parcial, com ou sem cirurgia óssea, técnicas regeneradoras com biomateriais e mais recentemente até técnicas regeneradoras sem biomateriais.

A decisão sobre qual é a melhor abordagem cirúrgica mantém alguma controvérsia, apesar dos resultados dos vários estudos longitudinais demonstrarem as vantagens e desvantagens de cada técnica.

Vários autores procuraram alterar o racional do tratamento periodontal, de forma a ser indutivo e fundamentado cientificamente através de estudos a longo prazo (Hill et al., 1981; Knowles et al., 1979, 1980; Ramfjord et al., 1973, 1975).

O grupo de Ramfjord propôs que a alteração do nível de inserção seria a principal variável de desfecho no que diz respeito à comparação dos efeitos do tratamento periodontal (Ramfjord et al., 1975).

Os estudos longitudinais que comparam os tratamentos cirúrgicos representam alguma da investigação mais importante alguma vez feita no âmbito da Periodontologia.

Encontramos 7 centros principais onde estes estudos foram conduzidos: Michigan, Gotemburgo, Minnesota, Washington, Aarhus, Tucson e Nebraska.

Cada grupo de estudo fez a sua contribuição e providenciou a informação na qual a nossa base de conhecimento atual é construída.

Os estudos de Michigan começaram por ser uma comparação entre a curetagem e a cirurgia de eliminação de bolsas (Ramfjord et al., 1968). A eliminação das bolsas era definida como gengivectomia ou retalho com ou sem cirurgia óssea. Ao longo dos anos a comparação estendeu-se para a inclusão do Retalho de Widman Modificado e DAR.

Inicialmente, os tratamentos eram comparados em grupos, mas isto rapidamente evoluiu para comparações em modelos *split-mouth*, que permitiam melhor controlo das diferentes variáveis que poderiam afetar os resultados.

Outra característica dos estudos de Michigan era a estratificação da informação baseada na profundidade de sondagem da avaliação inicial: 1 a 3mm, 4 a 6mm e 7mm ou mais.

Os resultados eram comparados em conformidade com o tipo de dentes: molares maxilares, molares mandibulares, pré-molares maxilares, pré-molares mandibulares, anteriores maxilares, anteriores mandibulares. A informação é publicada em média.

Em geral, foram encontradas poucas diferenças entre os tratamentos, em conformidade com a PS inicial ou com o tipo de dentes.

A curetagem, DAR e Retalho de Widman modificado produziram melhores resultados no que diz respeito ao nível de inserção, enquanto os procedimentos de eliminação de bolsas demonstraram a maior redução da profundidade de sondagem.

Dentes com PS inicial pouco aumentada tendem a perder alguma inserção, enquanto dentes com PS muito aumentada tendem a demonstrar o maior ganho de inserção e a maior redução de PS.

Os estudos do grupo de Gotemburgo, incorporaram características diferentes do grupo de Michigan no que diz respeito ao desenho do estudo e consecutivamente obtiveram resultados ligeiramente diferentes (Jan Lindhe & Nyman, 1975; Nyman et al., 1977; Rosling et al., 1976).

Lindhe e Nyman levantaram a hipótese de que mesmo em casos com Periodontite avançada, esta poderia ser tratada se se obtivesse um ótimo controlo de placa (Jan Lindhe & Nyman, 1975). Isto significa que doentes incapazes de manter um bom controlo de placa não eram incluídos nos estudos e que havia consultas de higiene oral muito frequentes, por exemplo, de duas em duas semanas. Nos estudos iniciais os tratamentos eram testados em grupos

separados.

As técnicas cirúrgicas testadas incluíam: Gengivectomia, retalho de Widman modificado com e sem cirurgia óssea. Todas as técnicas evitavam a perda de inserção, mas o maior ganho de inserção era alcançado quando a cirurgia óssea era evitada e o tecido mole era suturado de forma a cobrir todo o osso alveolar (Nyman et al., 1975, 1977; Rosling et al., 1976).

Os estudos mais recentes deste grupo usavam um desenho *Split-mouth* e limitavam a comparação à DAR com o retalho de Widman modificado (J. Lindhe et al., 1982, 1984).

Estes estudos encontraram alterações do nível de inserção e reduções da PS semelhantes aos encontrados por Ramfjord e cols., foram identificadas as PS críticas para a DAR e para o retalho de Widman modificado (J. Lindhe et al., 1982) abordadas anteriormente.

Os estudos do grupo de Minnesota também se focaram na comparação entre a DAR e o retalho de Widman modificado (Pihlstrom et al., 1981, 1983, 1984). Ao longo de mais de 6 anos e meio de estudo, poucas diferenças entre os níveis de inserção e a perda dentária entre as duas abordagens foi encontrada, tanto em dentes molares como em não molares.

Os estudos do grupo de Aarhus compararam o retalho posicionado apicalmente com o retalho de Widman modificado e com a DAR (Isidor et al., 1984, 1985; Isidor & Karring, 1986). Uma vez mais, poucas diferenças foram encontradas entre os tratamentos.

Tanto os estudos de Minnesota como de Aarhus eram bem desenhados e serviram para confirmar os resultados dos estudos de Michigan e Gotemburgo.

Os estudos de Washington foram exclusivos na definição da cirurgia óssea desenhada para a obtenção da arquitetura positiva. O retalho posicionado apicalmente sem cirurgia óssea, designado por curetagem do retalho, foi comparado com o retalho posicionado apicalmente com cirurgia óssea. A abordagem com cirurgia óssea levou a um ligeiro aumento da perda de inserção, mas a uma maior redução das PS. Os autores concluíram que a cirurgia óssea era mais eficaz na redução das bolsas e, consecutivamente, no controlo da inflamação (Olsen et al., 1985; Smith et al., 1980)

Os estudos do grupo de Tucson, foram diferentes no sentido em que foram realizados em ambiente de prática privada. Becker e cols., compararam a

DAR com o retalho de Widman modificado e uma vez mais utilizaram um protocolo desenhado com o propósito de avaliar a influência da cirurgia óssea. Após o término do estudo, foram encontradas diferenças mínimas entre os procedimentos. Isto confirma os resultados dos estudos realizados em ambiente Universitário e demonstra que os mesmos resultados podem ser alcançados em ambiente privado (B. E. Becker et al., 1990; W. Becker et al., 1988; G. Kerry et al., 1990).

Os estudos do grupo de Nebraska são os mais recentes estudos a longo prazo deste tema e incluem uma série de diferentes desenhos (Kaldahl et al., 1993).

Primeiro, foi incluído um grupo com apenas destartarização supragengival. Vários dentes deste grupo tiveram de ser excluídos, pois esta forma não era a forma mais indicada para tratar a Periodontite (Kaldahl et al., 1988, 1990b).

Segundo, a resposta das zonas com envolvimento de furca foi analisada através de informação sobre a inserção no sentido horizontal. Apesar de que a interpretação desta informação era complicada em virtude das diferentes opções terapêuticas utilizadas, os locais tratados com cirurgia óssea tiveram a menor incidência de recidiva (Kaldahl et al., 1996a, 1996b).

Terceiro, os locais foram estratificados pelas PS pós-cirúrgicas e não pelas PS iniciais, dessa forma, o efeito do tratamento foi avaliado com base na PS apresentada durante o tratamento periodontal de suporte. A incidência da recidiva periodontal foi superior nos locais com PS aumentada após a cirurgia (Kaldahl et al., 1990a)

Quarto, a incidência anual de locais com recidiva foi determinada. A taxa era superior em locais tratados com DAR e de forma semelhante, em locais tratados com retalho de Widman modificado, era inferior em locais tratados com cirurgia óssea (Kaldahl et al., 1990b)

Finalmente, o efeito do tabaco no resultado do tratamento foi avaliado e percebeu-se que afeta diretamente a recidiva da doença. No entanto, embora o efeito do tabaco seja generalizado e inclua todas as medidas de desfecho, o tabaco diminui, mas não impede a resposta ao tratamento, ou seja, os fumadores respondem ao tratamento, mas a resposta é menos pronunciada e a taxa de recidiva é superior do que em não fumadores (Ah et al., 1994; Kaldahl et al.,

1996b).

Tratamento Periodontal Cirúrgico Regenerador

A regeneração periodontal é definida como a reprodução ou reconstituição de uma parte perdida ou lesada, de modo que a forma e a função das estruturas perdidas sejam completamente restauradas (Glossary of Periodontal Terms, 2001).

Os procedimentos que visam a restauração dos tecidos periodontais de suporte também têm sido descritos como procedimentos de “reattachment” (readesão) ou “new attachment” (nova adesão). O termo “reattachment” tem sido utilizado para descrever a regeneração da união das fibras de colagénio à superfície radicular privadas dos tecidos periodontais por meios cirúrgicos ou mecânicos, enquanto o termo “new attachment” é preferido em situações em que a união fibrosa é restaurada na superfície radicular privada de união de tecido conjuntivo devido à progressão da periodontite. Os resultados das investigações científicas indicaram que não existe diferença na possibilidade da restauração da união de tecido conjuntivo quer tenha sido perdido por doença periodontal ou tenha sido removido mecanicamente (Isidor et al., 1985; Nyman, Lindhe, et al., 1982).

Assim, tem sido sugerido que o termo “new attachment” deva ser empregue em situações que descrevem a formação de novo cemento com inserção de fibras de colagénio, e o termo “reattachment” deve ser confinado a situações em que descrevem a readesão do tecido mole circundante à superfície radicular (Isidor et al., 1985).

Estes conceitos diferem do conceito de reparação tecidular em que a integridade do tecido é restabelecida principalmente através da formação de tecido “cicatricial” (exemplo: epitélio longo de união, reabsorção radicular, anquilose óssea) (Yukna et al., 1976).

A avaliação de uma regeneração periodontal bem-sucedida compreende a sondagem periodontal, análise radiográfica, avaliação direta, através da elevação de um retalho, à nova formação óssea e análise histológica. Apesar da análise histológica ser a avaliação de referência para se saber se houve uma verdadeira regeneração periodontal, a maioria dos estudos utilizam os 3 outros

métodos de avaliação (Reddy & Jeffcoat, 1999).

No World Workshop in Periodontics de 1996, a American Academy of Periodontology estabeleceu os pré-requisitos necessários que definem o sucesso de um determinado procedimento periodontal regenerador:

- Espécimes histológicos humanos demonstrando a formação de novo cemento, ligamento periodontal e osso alveolar, coronal ao ponto de referência que indica a extensão apical da zona afetada da superfície radicular;
- Estudos clínicos controlados demonstrando uma melhoria do nível de inserção clínico e do nível ósseo;
- Estudos histológicos animais demonstrando a formação de novo cemento, ligamento periodontal e osso alveolar.

O periodonto é um órgão complexo que consiste em tecido epitelial e tecido conjuntivo, mole e mineralizado, incluindo a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar. A anatomia e composição única do periodonto tornam a cicatrização periodontal um processo mais complexo do que a cicatrização dos tecidos moles em geral (Melcher, 1976).

Assim, a cicatrização periodontal é um processo único que requer a ação coordenada de quatro tecidos moles e duros distintos.

Princípios Biológicos

O tratamento periodontal regenerativo visa restaurar as estruturas periodontais perdidas e a inserção funcional através da regeneração do cemento, ligamento periodontal e osso alveolar (AAP, 2005). Assim, a regeneração periodontal requer uma nova inserção na superfície radicular, um processo que envolve a regeneração das fibras do ligamento periodontal e a inserção dessas fibras em cemento recém-formado numa superfície radicular anteriormente exposta a patógenos periodontais, bem como o crescimento de novo osso alveolar (Ivanovski, 2009).

Em 1976, Melcher apresentou o conceito de "compartimentalização", que está na base da regeneração periodontal, em que os tecidos do periodonto foram

divididos em quatro compartimentos: gengiva, ligamento periodontal, cimento e osso alveolar. Onde o tipo celular que atinge a superfície radicular após cirurgia periodontal determina a natureza da nova inserção que se irá formar (Melcher, 1976)

Capacidade Regenerativa das Células Ósseas

A capacidade de formação de uma nova inserção de tecido conjuntivo a partir de células ósseas foi avaliado no estudo de Karring e cols. (1980). Neste estudo, 12 dentes de 3 cães beagle foram submetidos a perda de inserção periodontal progressiva até metade do comprimento das raízes através da colocação de ligaduras de fio de algodão em redor do colo dos dentes. Após ressecção da coroa e hemisseccção radicular, os dentes foram obturados e as raízes completamente alisadas. Cada raiz foi extraída e implantada dentro de cavidades ósseas cirurgicamente preparadas em áreas edêntulas. De forma a evitar migração epitelial e colonização bacteriana durante a cicatrização as raízes foram completamente submergidas. A implantação radicular e o sacrifício dos animais foram programados para permitir períodos de observação de 1, 2 e 3 meses. Os resultados demonstraram que uma nova inserção de tecido conjuntivo não ocorreu nas superfícies radiculares coronais expostas ao meio oral antes da exodontia, mas a cicatrização foi caracterizada por fenómenos de reparação, ou seja, principalmente reabsorção radicular e anquilose. O ligamento periodontal foi restabelecido na porção apical das raízes implantadas onde, na altura da implantação, resquícios de ligamento periodontal foram preservados. Concluiu-se que o tecido derivado das células ósseas não apresenta potencial de regeneração de uma nova inserção de tecido conjuntivo (Karring et al., 1980).

Capacidade Regenerativa das Células do Tecido Conjuntivo Gengival

Um estudo clínico desenvolvido por Nyman e cols. (1980) teve como objetivos examinar o potencial do tecido conjuntivo gengival em produzir uma nova inserção de tecido conjuntivo. O desenho experimental foi semelhante ao

estudo de Karring e cols. (1980), no entanto, os dentes não foram transplantados para alvéolos cirurgicamente criados. Em vez disso, foram colocados em concavidades ósseas preparadas na superfície vestibular do maxilar e recobertos por retalhos de tecido mole. Assim, metade da circunferência das raízes estavam em contacto com o osso alveolar, enquanto a restante metade estava virada para o tecido conjuntivo gengival. Os resultados histológicos 3 meses após tratamento mostraram que as localizações apicais, onde o ligamento periodontal tinha sido preservado na altura da transplantação, foram regeneradas com novo ligamento periodontal. Na zona coronal, nas áreas previamente expostas ao ambiente oral, não foram observados sinais de presença de nova inserção de tecido conjuntivo. A porção radicular localizada em contacto com o tecido conjuntivo gengival mostrou tecido conjuntivo com fibras orientadas paralelamente à superfície radicular, sem inserção na sua superfície. Contudo, na maioria dos casos ocorreu reabsorção radicular. Com base nestes resultados, também foi concluído que as células de tecido conjuntivo falham no potencial de produção de inserção de tecido conjuntivo (Nyman et al., 1980).

Capacidade Regenerativa das Células do Ligamento Periodontal

Nos dois estudos anteriormente descritos, a reabsorção radicular também foi observada ocasionalmente na porção apical das raízes extraídas e reimplantadas (Karring et al., 1980; Nyman et al., 1980). Foi sugerido que a reabsorção radicular ocorreu após dano do ligamento periodontal durante a exodontia, permitindo o contacto das células ósseas, ou do tecido conjuntivo gengival com a superfície radicular. Também se assumiu que este dano foi responsável pela restrição da proliferação coronal da formação de nova inserção conjuntiva.

Um estudo posterior, realizado por Karring e cols., em 1985, no qual as raízes com comprometimento periodontal foram retidas nos seus alvéolos e subsequentemente submergidas, mostrou que é possível a formação de quantidades significativas de nova inserção de tecido conjuntivo na porção coronal das raízes. A formação de nova inserção ocorreu apenas em raízes que apresentavam um ligamento periodontal intacto, indicando que esta estrutura

contém células com potencial de formar uma nova inserção de tecido conjuntivo numa superfície radicular exposta ao ambiente oral. A nova inserção é formada pela migração coronal das células do ligamento periodontal. Nas porções coronais à zona onde houve nova formação de tecido conjuntivo foram observadas locas de reabsorção ativa, tendo sido sugerido que teve origem na proliferação apical do tecido conjuntivo gengival do retalho. Assim, apenas as células do ligamento periodontal parecem ter a capacidade de regenerar a inserção periodontal perdida (Karring et al., 1985).

Capacidade Regenerativa das Células Epiteliais

No estudo de Karring e cols. em 1985, 6 raízes penetraram a mucosa oral durante as primeiras fases de cicatrização, permitindo o crescimento apical do epitélio ao longo da superfície radicular. A quantidade da inserção de tecido conjuntivo formado na superfície radicular foi substancialmente inferior quando comparado com raízes que permaneceram completamente submersas (0,2 mm vs. 1,0 mm). A terminação apical do epitélio coincidiu com a terminação apical da instrumentação radicular, sem sinais da formação de novo cemento. Estes resultados indicaram que a migração apical do epitélio reduz o ganho de inserção conjuntiva (Karring et al., 1985).

O princípio da regeneração tecidual guiada (GTR) baseou-se exatamente na exclusão de células do tecido conjuntivo gengival da ferida e prevenção da invaginação epitelial. Estes procedimentos permitem que as células com potencial regenerativo (ligamento periodontal, e possivelmente, cementoblastos) entrem no local da ferida cirúrgica em primeiro lugar (Melcher, 1976).

A GTR utiliza membranas barreira para atingir os objetivos de exclusão epitelial através de repopulação controlada de células/tecidos da ferida periodontal, manutenção do espaço e estabilização do coágulo (JG. Caton et al., 1987; Nyman et al., 1987; Nyman, Gottlow, et al., 1982).

Assim, os estudos de Karring e Nyman foram pioneiros a elucidar os conceitos biológicos que estão na base da regeneração periodontal. Melcher e cols em 1987, alteraram a hipótese original para incluir a contribuição das células ósseas perivasculares na regeneração periodontal, ou seja, ambos os tipos celulares são importantes na formação de novo osso, cemento, e ligamento

periodontal orientado funcionalmente (Melcher et al., 1987).

Esta teoria influenciou muitas das abordagens terapêuticas atuais para o tratamento dos defeitos periodontais.

Regeneração Periodontal

Desde uma publicação de Younger em 1905, que os periodontologistas têm estudado a possibilidade de reduzir ou eliminar a bolsa periodontal através da regeneração periodontal.

Uma das primeiras tentativas de se obter uma nova inserção foi a destartarização e alisamento radicular associado à curetagem gengival, com o objetivo de se remover mecanicamente o cemento radicular afetado e o epitélio da bolsa.

Estudos em humanos [exemplo: Box (1924 - primeira análise histológica); McCall (1926); Orban (1948); Beube (1952); Waerhaug (1952); Schaffer & Zander (1953); Carranza (1954, 1960)] e em animais [exemplo: Beube (1947); Ramfjord (1951); Kon e cols. (1969)] mostraram que este tipo de terapia periodontal resultou não apenas no estabelecimento da saúde periodontal, mas também na redução da profundidade de sondagem. Assumiu-se que a diminuição da profundidade de sondagem deveu-se não só à redução do edema gengival, mas também à formação de uma nova união de tecido conjuntivo no terço apical da bolsa (J. Lindhe et al., 2008).

A possibilidade de se obter uma nova inserção tornou-se amplamente aceite com o trabalho de Prichard (1957), no qual a formação de uma nova inserção em lesões periodontais intraósseas foi relatada como um resultado previsível. Nesse estudo, foram apresentados 17 casos clínicos, dos quais 4 foram submetidos a um procedimento cirúrgico de reentrada, revelando que os defeitos foram preenchidos com tecido ósseo. Prichard apenas avaliou o tratamento de defeitos intraósseos de 3 paredes, e os resultados obtidos sugeriram que a morfologia do defeito ósseo periodontal foi essencial para o estabelecimento de um prognóstico previsível. Esse estudo tinha como objetivo demonstrar que a escolha de casos favoráveis (defeitos de 3 paredes) leva a resultados bem-sucedidos. A técnica de Prichard (1957) compreendeu a elevação de um retalho de espessura total com o afastamento de toda a gengiva

marginal supra-óssea, de forma a ter acesso ao defeito. Todo o tecido de granulação no defeito foi removido e a superfície radicular foi submetida a destartarização e alisamento radicular. De modo a aumentar a capacidade de regeneração óssea, foram feitas pequenas perfurações com uma broca em vários locais das paredes ósseas. Os retalhos foram suturados de forma a obter encerramento primário. Prichard (1957) afirmou que os defeitos de 2 paredes ou defeitos de furca raramente respondiam a este tratamento com regeneração óssea. Desde este estudo, muitos investigadores sugeriram que a formação de uma nova inserção após este tipo de tratamento é previsível, mas há poucos dados científicos que corroborem estes resultados (Ellegaard & Løe, 1971; Patur & Glickman, 1962).

Patur & Glickman (1962) realizaram um estudo clínico com 24 defeitos intraósseos tratados de acordo com a técnica de Prichard (1957). O resultado foi avaliado através da comparação de radiografias pré- e pós-operatórias, medições do nível ósseo alveolar adjacente à raiz e modelos de estudo obtidos durante e no pós-operatório, depois da reflexão dos retalhos vestibular e lingual, os autores relataram que a nova inserção ocorreu em defeitos intraósseos de 2 e 3 paredes, mas não em defeitos de uma parede (Patur & Glickman, 1962).

Os resultados do estudo de Ellegaard & Løe (1971), que compreendeu 191 defeitos em 24 doentes com doença periodontal indicou que a regeneração completa, determinada radiograficamente e por sondagem periodontal, ocorreu em cerca de 70% dos defeitos de 3 paredes, em 40% dos defeitos combinados de 2 e 3 paredes, e em 45% dos defeitos de 2 paredes (Ellegaard & Løe, 1971).

Num estudo posterior de Rosling e cols. (1976), 124 defeitos intraósseos (12 doentes) foram tratados através de um procedimento de retalho de Widman modificado. Após o tratamento, os doentes foram convocados duas vezes por mês para profilaxia dentária profissional. A avaliação clínica e radiográfica realizada 2 anos após o tratamento demonstrou preenchimento ósseo dos defeitos de 2 e 3 paredes. Os autores sugeriram que este novo crescimento ósseo também foi associado à formação de uma nova inserção de tecido conjuntivo e atribuíram a cicatrização bem-sucedida graças aos elevados níveis de higiene oral, que foram mantidos em todos os doentes durante a cicatrização (Rosling et al., 1976).

Os resultados de vários estudos histológicos em animais e humanos, por

outro lado, indicaram que a formação de uma nova inserção periodontal é imprevisível após curetagem subgengival ou cirurgia de retalho (Gerald M. Bowers et al., 1989a; J. Caton et al., 1980; Jack Caton & Nyman, 1980; M. Listgarten & Rosenberg, 1979; Steiner et al., 1981).

A partir destes resultados, várias abordagens regenerativas periodontais têm sido utilizadas, com diferentes graus de sucesso, incluindo:

- a) Procedimentos de condicionamento da superfície radicular: estes procedimentos centram-se no tratamento com ácido cítrico, tetraciclina ou ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) para desmineralizar a superfície radicular. A superfície radicular condicionada teoricamente aumenta a formação de uma nova inserção de tecido conjuntivo;
- b) Enxertos ósseos vitais osteogénicos (autoenxertos): localizações ósseas intraorais e extra-horários têm sido usadas como fontes ósseas autógenas para corrigir defeitos intraósseos e de furca;
- c) Enxertos ósseos não-vitais osteoindutores (aloenxertos): foi demonstrado que os aloenxertos ósseos liofilizados e desmineralizados (DFDBA) e aloenxertos liofilizados (FDBA) induzem a formação óssea;
- d) Materiais osteocondutores: incluem materiais inertes que atuam como materiais biológicos de preenchimento (materiais aloplásticos), como fosfato tricálcico de hidroxiapatite, fosfato tricálcico de cerâmica, polímeros de compósito biocompatíveis, polímeros de vidro bioativos, bem como materiais orgânicos, nomeadamente corais e xenoenxertos;
- e) Materiais de regeneração biologicamente ativos: agentes biológicos purificados (derivados da matriz de esmalte) ou agentes biomiméticos sintéticos [fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e proteínas ósseas morfogenéticas (BMP)] surgiram como potenciais agentes para melhorar a regeneração periodontal;
- f) Regeneração tecidual guiada (GTR): este processo envolve a aplicação de uma membrana barreira no local da ferida cirúrgica, de forma a impedir o crescimento interno de tecido gengival epitelial e

conjuntivo. Isto permite que as células do ligamento periodontal e do tecido perivascular repovoem a superfície radicular e se diferenciem num novo aparelho de inserção periodontal. As membranas barreira podem ser usadas por si só, ou em combinação com materiais de substituição óssea.

Fatores de Crescimento, Fatores de Diferenciação Celular e Biomateriais

Na área dos biomateriais, há vários conceitos regenerativos explorados, em especial as membranas, os biomateriais e os modificadores de cicatrização, como os fatores de crescimento e fatores de diferenciação celular, além de muitas combinações entre eles.

Os princípios biológicos que apoiam o uso de enxertos ósseos incluem osteocondutividade, osteoindutividade e também a sua capacidade para a manutenção do espaço e estabilização de coágulo sanguíneo (Leonardo Trombelli & Farina, 2008).

Os enxertos ósseos compreendem um grupo heterogêneo de materiais de origem humana, animal ou sintética. Alguns consistem em osso ou no exoesqueleto mineral, enquanto outros contêm inclusive a matriz óssea.

Contudo poucos materiais apresentam evidências de regeneração periodontal.

Um estudo clínico aleatorizado e controlado gerou suporte no âmbito da histologia de que o resultado de cicatrização após a aplicação de DFDBA teve efeito regenerativo na porção apical até à porção média do defeito infraósseo (Gerald M. Bowers et al., 1989b, 1989a).

A escolha de produtos/compostos biológicos é feita com base na sua capacidade de induzir ou acelerar os processos de formação de matriz e diferenciação celular (Dieter D. Bosshardt, 2008).

Esses produtos reforçam o processo de cicatrização, mas carecem das propriedades mecânicas para ajudar na manutenção do espaço e na estabilização do coágulo sanguíneo. Assim, alguns desses produtos são carregados em sistemas sólidos, transportadores reabsorvíveis, para fornecer algumas propriedades mecânicas (Palmer & Cortellini, 2008).

Atualmente, há duas preparações que consistem em fatores de

crescimento e/ou de diferenciação celular e estão disponíveis para uso com intuito de regeneração periodontal, que são as proteínas derivadas da matriz do esmalte em uma forma de gel e os fatores de crescimento derivados das plaquetas misturados com enxertos de substituição óssea.

A utilização de proteínas derivadas da matriz de esmalte no condicionamento de superfícies radiculares para a regeneração periodontal foi introduzida como modalidade de tratamento por Hammarström (1997). Este estudo mostrou que é possível induzir a regeneração de todos os tecidos periodontais (cimento acelular, ligamento periodontal e osso alveolar) de maneira a mimetizar o desenvolvimento normal destes tecidos. Os autores referiram que o mecanismo por trás da iniciação do processo regenerador parece ser a interação entre o agregado das amelogeninas do esmalte em desenvolvimento e as células do ligamento periodontal (Hammarström et al., 1997).

O apoio para o uso clínico de fatores de crescimento vem de dois estudos multicêntricos sobre fatores de crescimento recombinantes de origem humana (Jayakumar et al., 2011; Nevins et al., 2005) e dois sobre o fator-2 de crescimento dos fibroblastos (Kitamura et al., 2008, 2011)

Olhando para as conclusões dos quatro estudos, foi evidente que ambos os fatores de crescimento testados resultaram num benefício adicional comparativamente aos controlos em termos de ganho ósseo, no entanto, em três deles não foram detetadas diferenças significativas em termos de ganho do nível de inserção clínica.

O benefício do uso das proteínas derivadas da matriz do esmalte no tratamento de defeitos intraósseos é apoiado por evidência histológica em estudos realizados em Humanos, casos clínicos, meta-análises de estudos aleatorizados, estudos clínicos controlados e vários estudos multicêntricos (Esposito et al., 2009; Giannobile & Somerman, 2003; G. Heden et al., 1999; G Heden, 2000; Gunnar Heden & Wennström, 2006; Heijl et al., 1997; Mellonig, 1999; A. Sculean et al., 1999; Silvestri et al., 2003, 2000; M. S. Tonetti et al., 2002).

Clinicamente, a cicatrização dos locais cirúrgicos após a aplicação das proteínas derivadas da matriz de esmalte parece inclusive ser mais rápida.

Um estudo que investigou a densidade dos tecidos moles no sítio cirúrgico

através do uso de radiografias sobrepostas (M. S. Tonetti, Fourmoussis, et al., 2004) concluiu que a taxa de aumento da densidade dos tecidos moles após a aplicação das proteínas derivadas da matriz de esmalte é mais rápida do que a encontrada no grupo controle, onde tinha sido feita a cirurgia de acesso. Tal modulação foi interpretada como resultado da libertação local de fatores de crescimento e fatores de diferenciação celular das células envolvidas no processo local de cicatrização (Dieter D. Bosshardt, 2008)

Os princípios biológicos que apoiam a combinação de vários materiais relacionam-se com a possibilidade de ser obtido um efeito aditivo de um princípio regenerativo quando usado em combinação com outro, como por exemplo a osteocondutividade e a osteoindutividade, a capacidade para garantir espaço e a estabilização do coágulo sanguíneo, a capacidade de induzir ou acelerar os processos de formação de matriz e diferenciação celular que são inerentes às barreiras, enxertos e substâncias bioativas.

Estudos pré-clínicos, em modelo animal, apresentam suporte histológico no que à regeneração periodontal diz respeito, através do uso da combinação entre membranas e materiais de enxerto (A. Sculean et al., 2008).

Os dez artigos incluídos no estudo anterior demonstram uma cicatrização dos tecidos periodontais, do ponto de vista histológico, mais avançada após o recurso à combinação entre membranas e os materiais de enxerto do que apenas a cirurgia de acesso, uso de membranas ou apenas uso de materiais de enxerto, isto em defeitos intraósseos de duas paredes não contidos e defeitos supraósseos.

A análise da evidência citada indica que a combinação de membranas com materiais de enxerto pode resultar, histologicamente, em regeneração periodontal, mas efetivamente o que é encontrado é predominantemente reparação óssea em vez de uma verdadeira regeneração.

Do ponto de vista clínico, Schallhorn & McClain relataram melhores resultados clínicos em defeitos intraósseos e furcas de grau II, após uma abordagem combinada que incluiu membranas, DFDBA e condicionamento da superfície radicular com ácido cítrico. Em três estudos clínicos controlados, o tratamento de um total de 45 pares de defeitos intraósseos com DFDBA e regeneração tecidual guiada foi comparado com a regeneração tecidual guiada sozinha. A diferença entre os dois grupos de tratamento não atingiu significância

estatística, indicando assim que não há melhorias efetivas com a combinação entre DFDBA e as membranas para o tratamento de defeitos intraósseos (Schallhorn & McClain, 1988).

Guillemin e cols, compararam o efeito do DFDBA sozinho com uma combinação entre o DFDBA e uma membrana de ePTFE em 15 pares de defeitos intraósseos. Ambas as modalidades de tratamento resultaram em ganhos significativos tanto do ponto de vista de nível de inserção clínica como de preenchimento ósseo radiográfico após seis meses de seguimento, no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas formas de tratamento (Guillemin et al., 1993).

Os mesmos resultados foram descritos por Trejo e cols., em um estudo clínico aleatorizado onde compararam membranas de ácido polilático e DFDBA com membranas de ácido polilático isoladas (P.M. Trejo et al., 2000).

Os resultados de vários estudos clínicos demonstraram um ganho de inserção clínica que variou entre de 1,0 a 5,5mm no tratamento de defeitos intraósseos em humanos, nos quais se usou a combinação entre membranas e biomaterial xenogénico (Bio-Oss®) (Lundgren & Slotte, 1999; Mellonig, 2000; Paolantonio et al., 2001)

Numa série de casos, o tratamento com recurso a biomaterial xenogénico (Bio-Oss ®) combinado com a regeneração tecidual guiada resultou em maior redução da profundidade de sondagem, maior ganho do nível de inserção clínico e mais preenchimento radiográfico do defeito em comparação ao uso de biomaterial xenogénico sozinho (Camelo et al., 1998) e melhores resultados do que a cirurgia de acesso isolada (Camargo et al., 2000).

Três estudos clínicos aleatorizados e controlados (A. Sculean et al., 2003; A. Stavropoulos et al., 2003; M. S. Tonetti, Cortellini, et al., 2004) confirmaram que os resultados clínicos obtidos com recurso às membranas em combinação com o material de enxerto foram significativamente superiores aos obtidos com a cirurgia de acesso isolada.

Num estudo clínico controlado realizado por Pietruska, obtiveram-se resultados clínicos semelhantes, onde os melhores resultados foram obtidos quando se combinou Bio-Oss® com a regeneração tecidual guiada comparativamente a modificação da superfície radicular com proteínas derivadas da matriz de esmalte e Bio-Oss® (Pietruska, 2001).

Na revisão sistemática de Trombelli & Farina, concluiu-se que há evidências que apoia o uso das proteínas derivadas da matriz do esmalte, isoladamente ou em combinação com enxertos, para tratar defeitos intraósseos de forma eficaz. O uso adicional de um enxerto parece melhorar o resultado clínico das proteínas derivadas da matriz do esmalte; o uso combinado de fatores de crescimento derivado de plaquetas humanas-BB e P-15 com um biomaterial de enxerto também demonstrou efeitos benéficos em defeitos intraósseos; resultados contrastantes foram encontrados para combinações de plasma rico em plaquetas e biomateriais de enxerto (Leonardo Trombelli & Farina, 2008).

Regeneração Tecidual Guiada

O primeiro estudo em humanos que relatou o sucesso da regeneração tecidual guiada foi realizado por Nyman e cols. (1982). Este estudo teve como objetivos testar a hipótese de que uma nova inserção de tecido conjuntivo pode formar-se numa superfície radicular periodontalmente afetada, tendo em conta que as células provenientes do ligamento periodontal têm a capacidade de repopular a superfície radicular durante a cicatrização. Como materiais e métodos, os autores avaliaram um incisivo lateral inferior de um doente do sexo masculino (47 anos) com periodontite crónica severa generalizada. Este dente apresentava bolsas com profundidade de sondagem de 9 mm e estava indicado para exodontia. Após a elevação de um retalho de espessura total, a superfície radicular foi desbridada e todo o tecido de granulação foi removido, tendo sido observado um defeito periodontal de 11 mm. Previamente ao encerramento da ferida cirúrgica foi colocado um filtro de Millipore® a cobrir todo o defeito intraósseo. Após 3 meses de cicatrização, a análise histológica revelou que novo cemento com inserção de fibras principais de colagénio se tinha formado na superfície radicular previamente afetada. Esta nova inserção estendia-se em sentido coronal para um nível 5 mm coronal à crista óssea alveolar. Estes resultados sugeriram que uma nova inserção pode ser conseguida por células provenientes do ligamento periodontal, demonstrando o conceito de regeneração tecidual guiada (Nyman, Lindhe, et al., 1982).

Esta visão foi confirmada num estudo em macacos em que tanto o tecido

conjuntivo gengival como o epitelial foram impedidos de aderir à superfície radicular durante a cicatrização, através de uma membrana barreira (Millipore® e Goretex®). Após a criação experimental de defeitos nos dos tecidos de suporte ao redor de dentes selecionados, as superfícies radiculares foram expostas à acumulação de placa bacteriana durante 6 meses. Após os 6 meses, foi realizado tratamento cirúrgico em que envolveu a abertura de um retalho de espessura total e alisamento radicular. As coroas destes dentes foram seccionadas e as raízes submergidas. Antes do encerramento primário da ferida cirúrgica, foi colocada uma membrana por cima das superfícies radiculares de modo a prevenir a migração do tecido conjuntivo e epitelial gengivais para a superfície radicular e de forma a criar espaço para o crescimento interno do tecido do ligamento periodontal. No lado contralateral não foram colocadas membranas, servindo como controlo. A análise histológica aos 3 meses de cicatrização mostrou que a cicatrização com membranas promoveu uma formação de tecido conjuntivo consideravelmente maior quando comparado com o controlo. Em 4 dos 9 espécimes de teste, uma camada nova de cemento recobriu todo o comprimento radicular. Em todos os espécimes controlo, a superfície radicular coronal continha células multinucleadas e cavidades de reabsorção. Num espécimen controlo metade da raiz estava virtualmente reabsorvida. O crescimento coronal do osso alveolar ocorreu de maneira variada tanto nas raízes controlo como nas de teste, não tendo sido encontrada relação entre a quantidade de cemento formado e o grau de crescimento ósseo. Os resultados deste estudo sugeriram fortemente que a exclusão de células de tecido conjuntivo e epitelial gengivais da zona de cicatrização pelo uso de uma barreira mecânica pode permitir (guiar) as células do ligamento periodontal a repopular a superfície radicular. Esta observação deu origem ao princípio da “regeneração tecidual guiada” (GTR) (Gottlow et al., 1984).

Nos primeiros estudos, as técnicas de GTR foram realizadas com a utilização de um filtro bacteriano de acetato de celulose (Millipore®) que serviu de membrana oclusiva. Para que as membranas barreira desenvolvam a sua função de forma ideal, devem preencher cinco requisitos descritos por Scantelbury (1993): biocompatibilidade, oclusividade celular, integração tecidual, manutenção de espaço e fácil manuseamento (Sam & Pillai, 2014):

1. Biocompatibilidade: o material da membrana deve ser inerte e não deve estimular a resposta imunitária, provocar sensibilidade ou inflamação crônica que possa interferir com o processo de cicatrização;

2. Oclusividade celular: o material deve atuar como uma verdadeira barreira às células indesejáveis excluindo-as do espaço desejado adjacente à superfície radicular. A oclusividade está relacionada com a porosidade da membrana e é considerado o fator de maior influência no potencial de invasão celular. Os poros existentes devem facilitar a difusão de fluidos, oxigênio, nutrientes e substâncias bioativas para o crescimento celular e, ao mesmo tempo, devem ser impermeáveis às células epiteliais ou fibroblastos gengivais;

3. Integridade celular: é essencial que os tecidos do hospedeiro se integrem na membrana e está definido que a integridade estrutural da membrana e a adaptação dos seus bordos ao osso adjacente é um pré-requisito para a previsível formação óssea. O objetivo da integração tecidular consiste na prevenção do rápido crescimento epitelial exterior à superfície do material ou o seu encapsulamento, permitindo a estabilidade do retalho;

4. Mantedor de espaço: a membrana deve ter a capacidade de criar e manter o espaço adjacente à superfície radicular, permitindo a migração interna de células do ligamento periodontal;

5. Fácil manuseamento: a membrana deve ser de uso clínico prático. Se a membrana for demasiado maleável é difícil mantê-la no local desejado ou se for demasiado rígida, pode levar à perfuração do tecido gengival e subsequente exposição (Sam & Pillai, 2014).

Tendo em consideração as suas características, atualmente as membranas dividem-se em 3 gerações distintas, nomeadamente, as membranas de 1ª geração (não-reabsorvíveis) que incluem as membranas de acetato de celulose (Millipore®), membranas de politetrafluoretileno expandido (ePTFE) (Gore Tex®), membranas de ePTFE reforçadas com titânio, dPTFE de alta densidade ou de titânio. Estas membranas apresentam como principais vantagens, a sua função barreira, mantendo o espaço necessário para a regeneração de forma previsível e são simples de manusear clinicamente. Apresentam como principal desvantagem a necessidade de um segundo procedimento cirúrgico para a sua remoção (Rakhmatia et al., 2013)

As membranas de 2ª geração (reabsorvíveis) que podem ser naturais ou sintéticas e foram introduzidas de modo a evitar a segunda cirurgia de remoção. As membranas naturais são compostas por colagénio ou quitosano e são reabsorvidas pela atividade enzimática dos macrófagos e leucócitos polimorfonucleares (Tatakis et al., 1999). Algumas complicações, como a degradação precoce, crescimento epitelial ao longo do material, e perda prematura do material foram relatados na utilização de materiais de colagénio. Apesar da probabilidade de transmissão de agentes infecciosos de produtos animais para humanos ser muito baixa, a autoimunização também tem sido relatada como um risco (Sam & Pillai, 2014).

Por definição, as membranas sintéticas (poliuretano; ácido poliláctico; copolímeros de ácido poliláctico/poliglicólico (poliglactina-910); ácido poliláctico com éster de ácido cítrico) são biocompatíveis, mas não são totalmente inertes visto ser esperada alguma reação tecidual durante a sua degradação. Estes materiais são degradados por hidrólise e eliminados do organismo através do ciclo de Krebs como moléculas de dióxido de carbono e água (Tatakis et al., 1999).

Por fim, as membranas de 3ª geração, este tipo de membranas não só apresenta atividade de membrana barreira, como também atuam como dispositivo de libertação local de agentes específicos, tais como antibióticos (doxiciclina), fatores de crescimento (PDGF; IGF; FGF-2; TGF-1; BMP-2; BMP-4; BMP-7; BMP-12) e fatores de adesão (fosfato de cálcio bioativo) de forma a melhorar os resultados (Sam & Pillai, 2014).

É importante lembrar que a possibilidade de exposição ao meio oral da membrana pode ser um problema, dado à sua contaminação. A exposição da membrana está geralmente associada a uma resposta de menor qualidade em termos de regeneração.

As membranas não reabsorvíveis são consideradas particularmente suscetíveis à exposição ao ambiente oral. Conforme aumenta o tempo de exposição, também aumenta o risco de contaminação.

Embora as características das membranas reabsorvíveis levem a que estas tenham uma maior aceleração da sua biodegradação em caso de exposição, é importante notar que também se vão verificar piores resultados no que ao procedimento regenerativo diz respeito (Felipe et al., 2009).

Needleman e cols., em 2005, para uma meta-análise selecionaram 17 estudos clínicos controlados e randomizados com pelo menos 12 meses de avaliação clínica em que compararam a GTR (16 estudos sem materiais de substituição óssea e 2 estudos com associação de materiais de substituição óssea (um dos estudos incluía as 2 abordagens de tratamento)) com a cirurgia de acesso (OFD). As variáveis de estudo primárias foram a perda dentária, alteração do nível de inserção clínico e bem-estar do doente, enquanto as variáveis de estudo secundárias foram a alteração da profundidade de sondagem, alteração da recessão gengival e alteração dos tecidos duros/ósseos.

Como resultados desta meta-análise, nenhum dos estudos selecionados relatou perdas dentárias, e a diferença média do nível de inserção clínico entre a GTR e a OFD foi de 1,22 mm (estatisticamente significativo, a favor da GTR). A associação dos materiais de substituição óssea correspondeu a uma diferença, também estatisticamente significativa, a favor da GTR de 1,25 mm quando comparado com a OFD. À semelhança do nível de inserção clínico, a diferença média de redução da profundidade de sondagem também favoreceu o tratamento com GTR com resultados estatisticamente significativos (GTR vs. OFD: 1,21 mm; GTR + substitutos ósseos vs. OFD: 1,24 mm).

O procedimento de GTR permitiu uma diferença média da redução da recessão gengival de 0,26 mm (estatisticamente significativo) e um aumento da radiopacidade óssea de 1,39 mm (GTR) e 3,37 mm (GTR + substitutos ósseos), quando comparado com a OFD (Needleman et al., 2005).

Duas outras meta-análises relataram uma diferença mais significativa entre os 2 procedimentos quando comparado com a meta-análise de Needleman e cols. (2005), as revisões de Laurell e cols. (1998) e de Cortellini & Tonetti (2000) observaram diferenças médias do nível de inserção clínica de 2,7 mm e 1,6 mm, respetivamente. As diferenças entre as 3 revisões devem-se à inclusão de estudos não controlados e não randomizados (Laurell et al., 1998) e à definição de critérios de inclusão pouco específicos e com tempos de avaliação mais curtos (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2000).

A revisão sistemática de Murphy & Gunsley (2003) mostrou resultados semelhantes à revisão de Needleman e cols. (2005). Em termos do nível de inserção clínico, a GTR promoveu uma melhoria de 0,81 mm quando comparado com a OFD (estatisticamente significativo). No entanto, esta última revisão também incluiu estudos com menor evidência científica (estudos não randomizados e com períodos de observação mais curtos) (Kevin G. Murphy & Gunsolley, 2003).

Regeneração Tecidual Guiada versus Proteínas Derivadas da Matriz de Esmalte em Defeitos Intraósseos

Em 2009, Esposito e cols. realizaram uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de determinar se as EMD são eficazes no tratamento de defeitos intraósseos, comparando com procedimentos de OFD, GTR e utilização de materiais de substituição óssea.

Os autores desta meta-análise apenas selecionaram estudos clínicos randomizados e controlados, com pelo menos 1 ano de avaliação e que os defeitos compreendessem pelo menos 3 mm de profundidade.

As variáveis de estudo foram: perda dentária; alteração do nível de inserção clínico; profundidade de sondagem; recessão gengival; alteração óssea radiográfica; estética e eventos adversos.

Os autores determinaram diferentes tempos de avaliação (1, 5 e 10 anos) para a análise dos resultados.

Com base nos critérios de inclusão, seis estudos clínicos foram selecionados e forneceram a informação que permitiu a comparação entre a abordagem de EMD com a GTR, dos quais nenhum tinha uma avaliação aos 5 e 10 anos.

A meta-análise demonstrou que não houve perdas dentárias em nenhum dos grupos e que não houve diferenças estatisticamente significativas para a alteração do nível de inserção clínico (GTR permitiu um ganho de inserção 0,15 mm superior às EMD), profundidade de sondagem clínico (GTR permitiu uma redução de profundidade de sondagem 0,44 mm superior às EMD) e alteração óssea radiográfica (GTR permitiu um aumento do nível da margem óssea 0,60

mm superior às EMD).

Nenhum dos estudos incluídos teve como variável de estudo a estética. A variável “recessão gengival” obteve uma diferença estatisticamente significativa de 0,41 mm, favorecendo as EMD.

Esposito e cols., verificaram 59 complicações em 101 cirurgias de GTR, por outro lado, a aplicação do EMD apenas apresentou 4 complicações de 100 cirurgias realizadas. Dentro das complicações relatadas destacam-se a falta de encerramento primário da ferida cirúrgica, deiscência do retalho, supuração, mas a mais frequente é a exposição não intencional da membrana (Esposito et al., 2009).

Regeneração Tecidual Guiada versus Materiais de Substituição Óssea em Defeitos Intraósseos

A eficácia dos materiais de substituição óssea (BRG) versus a Cirurgia de acesso (OFD) foi avaliada em duas revisões sistemáticas (M. A. Reynolds et al., 2003; Leonardo Trombelli et al., 2002).

Trombelli e cols. (2002) incluíram apenas estudos clínicos controlados e randomizados, em que a variável de estudo primária foi a alteração do nível de inserção clínico. Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão mostraram que a diferença de alteração do nível de inserção clínico entre o grupo de teste (materiais de substituição óssea) e grupo de controlo (OFD) variou entre -1,45 mm a 1,40 mm. Os autores concluíram que não existe evidência clínica suficiente que suporte a utilização de materiais de substituição óssea em defeitos intraósseos, visto que:

- (1) existe um alto nível de heterogeneidade entre estudos clínicos;
- (2) os resultados mostram poucas alterações da utilização destes materiais;
- (3) as diferenças entre estudos não permitiram a realização de uma meta-análise (Leonardo Trombelli et al., 2002).

A meta-análise de Reynolds e cols. (2003) incluiu, tal qual na meta-análise de Trombelli e cols, apenas estudos clínicos controlados e randomizados, mas neste foram avaliadas como variáveis de estudo para além do nível de inserção

também as alterações do nível ósseo, profundidade de sondagem, recessão gengival e reabsorção óssea.

Os autores desta meta-análise verificaram que a utilização de materiais de substituição óssea (enxerto autógeno, alógeno, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio e vidro bioativo) promoveram um aumento do nível de inserção clínico de 0,553 mm e uma diminuição da profundidade de sondagem de 0,308 mm quando comparado com o OFD (apenas o carbonato de cálcio não permitiu diferenças estatisticamente significativas).

A meta-análise também permitiu concluir que a utilização de enxerto ósseo autógeno, osso alógeno e fosfato de cálcio resultam numa alteração significativa do nível ósseo, por sua vez, a utilização de vidro bioativo não apresentou diferenças significativas. A utilização dos materiais de substituição óssea permitiu uma melhoria média de 0,933 mm do nível ósseo, em comparação com a OFD, do qual o osso alógeno permitiu uma melhoria de 0,746 mm; o autógeno de 1,279 mm; o fosfato de cálcio (hidroxiapatite) de 1,246 mm e o vidro bioativo de 0,926 mm.

Quatro estudos clínicos compararam a regeneração periodontal com BRG versus a combinação de BRG com membrana barreira. Em relação ao nível ósseo, foi observada uma melhoria modesta, mas não significativa da associação dos dois materiais em comparação com apenas BRG (diferença de 0,501 mm). Os resultados destes estudos mostraram uma diferença significativa e consistente de melhoria do aumento do nível de inserção clínico (diferença de 0,434 mm) e diminuição da profundidade de sondagem (diferença de 0,541 mm) após tratamento combinado em comparação com a BRG. Finalmente, não foi observado nenhuma diferença significativa para a recessão gengival entre as duas abordagens (diferença de 0,250 mm) (M. A. Reynolds et al., 2003).

Concluindo, a maioria dos BRG permitiram uma melhoria dos resultados clínicos em comparação à OFD no tratamento de defeitos intraósseos. A associação de BRG com membranas barreira permite uma melhoria do nível e inserção clínica e redução da profundidade de sondagem quando comparado com o uso de BRG isolados.

A evidência que suporta a utilização de fatores de crescimento assenta em 4 estudos clínicos, dois estudos clínicos multicêntricos que utilizaram fator recombinante derivado das plaquetas-BB (rhPDGF-BB) e dois estudos que avaliaram o fator de crescimento dos fibroblastos-2 (FGF-2).

Um estudo multicêntrico (11 centros clínicos) de Nevins e cols. (2005) avaliou 180 defeitos (defeitos intraósseos e com envolvimento de furca) tratados com 2 concentrações de rhPDGF-BB (0,3 e 1,0 mg/ml) combinado com fosfato beta-tricálcico (BRG) versus apenas fosfato beta-tricálcico (BRG). Aos 6 meses, os resultados mostraram que não houve diferenças estatisticamente significativas para o nível de inserção clínica entre tratamentos (0,3 mg/ml rhPDGF-BB: 3,8 mm vs. controlo: 3,5 mm).

No entanto, a avaliação radiográfica mostrou que a concentração mais baixa do fator de crescimento resultou numa percentagem significativamente mais elevada de preenchimento ósseo radiográfico (0,3 mg/ml rhPDGF-BB: 57% vs. 1,0 mg/ml rhPDGF-BB: 34% vs. controlo: 18%) e aumento do nível ósseo radiográfico (0,3 mg/ml rhPDGF-BB: 2,6 mm vs. 1,0 mg/ml rhPDGF-BB: 3,15 mm vs. controlo: 0,9 mm).

Os autores não verificaram eventos adversos ou complicações atribuíveis a qualquer um dos tratamentos realizados. A maior eficácia das concentrações mais baixas do fator de crescimento reflete a necessidade de uma determinada dose desejável que provoque uma resposta biológica (Nevins et al., 2005).

Outro estudo multicêntrico realizado por Jayakumar e cols., (2011) verificou uma melhoria significativa, aos 6 meses de avaliação, para o nível de inserção clínico (rhPDGF + BRG: 3,7 mm vs. rhPDGF-BB: 2,8 mm), redução da profundidade de sondagem (rhPDGF + BRG: 4,3 mm vs. rhPDGF-BB: 3,9 mm), aumento do nível ósseo (rhPDGF + BRG: 3,7 mm vs. rhPDGF-BB: 2,8 mm) e preenchimento ósseo radiográfico (rhPDGF + BRG: 65,6% mm vs. rhPDGF-BB: 47,5% mm) para o grupo rhPDGF-BB + fosfato beta-tricálcico em comparação com a utilização apenas fosfato beta-tricálcico. Não foram mostradas diferenças para a recessão gengival entre os 2 grupos (rhPDGF + BRG: 0,44 mm vs. rhPDGF-BB: 0,54 mm) (Jayakumar et al., 2011).

Um estudo com 74 doentes realizado por Kitamura e cols., (2008)

comparou 3 concentrações diferentes de FGF-2 (0,3% vs. 0,1% vs. 0,03%) num veículo de 3% de hidroxipropilcelulose com um grupo placebo contendo apenas o veículo de 3% de hidroxipropilcelulose. Não foram observadas diferenças para o nível de inserção clínico entre os grupos (0,3% FGF-2: 2,18 mm vs. 0,1% FGF-2: 2,02 mm vs. 0,03% FGF-2: 2,00 mm vs. placebo: 2,63 mm). No entanto, foi observado uma diferença estatisticamente significativa para o aumento do nível ósseo, favorecendo apenas a concentração de 0,3% (0,3% FGF-2: 58,62% vs. 0,1% FGF-2: 29,39% vs. 0,03% FGF-2: 20,19% vs. placebo: 23,92%).

Mais uma vez, a utilização deste fator de crescimento não foi associada a eventos adversos (Kitamura et al., 2008).

Um segundo estudo clínico multicêntrico, randomizado e controlado, realizado pelo mesmo autor, comparou diferentes concentrações do mesmo fator de crescimento (0,2% vs. 0,3% vs. 0,4%) com um grupo placebo (apenas veículo) em defeitos infraósseos de 2 ou 3 paredes.

Nove meses após tratamento, todas as concentrações de fator de crescimento mostraram uma superioridade significativa na percentagem de preenchimento ósseo (0,2% FGF-2: 39,11% vs. 0,3% FGF-2: 52,15% vs. 0,4% FGF-2: 48,85% vs. placebo: 15,86%). Não existiram diferenças para o nível de inserção clínico entre as diferentes abordagens (0,2% FGF-2: 2,48 mm vs. 0,3% FGF-2: 2,35 mm vs. 0,4% FGF-2: 2,46 mm vs. placebo: 2,12 mm) (Kitamura et al., 2011).

Concluindo, apesar do tratamento com fatores de crescimento apresentar benefícios clínicos no que respeita a percentagem de preenchimento ósseo, e biologicamente ser um produto seguro, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros clínicos do nível de inserção clínico.

No entanto, a evidência científica ainda é muito reduzida, limitando a elaboração de conclusões definitivas para esta abordagem clínica.

Outros fatores de crescimento (peptídeo P-15; PRP: plasma rico em plaquetas; BMPs: proteína óssea morfogénica) foram propostos como potenciais materiais biológicos para a regeneração periodontal, no entanto, não existem estudos clínicos randomizados e controlados que avaliem a eficácia e eficiência clínica destes produtos em defeitos intraósseos.

Na revisão sistemática e meta-análise de Needleman e cols. (2005), os efeitos clínicos do tratamento combinado em defeitos intraósseos foram similares à GTR para o nível de inserção clínico (GTR vs. OFD: 1,22 mm; GTR + BRG vs. OFD: 1,25 mm) e redução da profundidade de sondagem (GTR vs. OFD: 1,21 mm; GTR + BRG vs. OFD: 1,24 mm). Os resultados mostraram uma diferença significativa para a sondagem óssea na cirurgia de reentrada (diferença entre GTR e GTR+ BRG de 3,4 mm) e também foi observado uma diferença da radiopacidade óssea entre tratamentos (GTR: 1,39 mm; GTR + BRG: 3,37 mm), quando comparado com a OFD (Needleman et al., 2005).

À semelhança deste estudo, foram observados resultados superiores para a terapia combinada no tratamento de defeitos com envolvimento de furca. Neste estudo foi observado uma melhoria no ganho vertical do nível de inserção clínico (VPAL) de 0,424 mm; redução vertical da profundidade de sondagem (VPD) de 0,481 mm e ganho horizontal do nível ósseo com retalho aberto (HOPA) de 0,910 mm (Kevin G. Murphy & Gunsolley, 2003).

As duas abordagens cirúrgicas são eficazes no tratamento de defeitos periodontais, no entanto, existe uma grande variabilidade de resultados entre os estudos selecionados para as revisões sistemáticas. As alterações estatisticamente observadas devem principalmente às características dos defeitos.

A GTR pode apresentar resultados menos bem-sucedidos pelo colapso parcial/total da membrana dentro do defeito em direção à superfície radicular, existindo menor espaço disponível para o crescimento do novo tecido do ligamento periodontal.

Gottlow e cols. (1984), como já descrito anteriormente, observaram que o colapso da membrana para o interior do defeito resultou na formação de novo cemento na superfície radicular previamente exposta, mas a regeneração óssea foi mínima (Gottlow et al., 1984).

Outros estudos experimentais mostraram o efeito negativo, particularmente na formação óssea, do colapso da membrana (J Caton et al., 1992; Haney et al., 1993; Sallum et al., 1998; Sigurdsson et al., 1994).

De maneira a evitar este colapso, ou a membrana utilizada é capaz de

manter a sua forma e integridade, criando espaço para que ocorra a regeneração periodontal (membranas reforçadas com titânio), ou o colapso pode ser prevenido pela colocação de materiais de substituição óssea dentro do defeito (J. Lindhe et al., 2008).

Regeneração Tecidual Guiada e Proteínas Derivadas da Matriz de Esmalte

Apesar de existir evidência clínica e radiográfica do benefício da utilização das EMD, tem sido dada alguma importância acerca da natureza viscosa deste produto, que pode não ser suficiente para prevenir o colapso do retalho e manutenção do espaço para a regeneração periodontal (Polimeni et al., 2004; Siciliano et al., 2011).

Para evitar esta potencial limitação e melhorar os resultados clínicos, têm sido feitas combinações de EMD com membranas barreira e/ou utilização de material de substituição óssea (Leonardo Trombelli & Farina, 2008).

Há 22 anos, os estudos originais avaliaram o resultado dos tratamentos de defeitos intraósseos com EMD, GTR ou a sua combinação (A. Sculean et al., 2001).

Este estudo clínico controlado e randomizado teve como objetivo a avaliação do efeito clínico da aplicação de EMD, GTR, EMD+GTR e OFD em defeitos intraósseos com pelos menos 6 mm de profundidade. Após 1 ano de tratamento, as localizações tratadas com EMD demonstraram uma redução média da profundidade de sondagem de 4,1 mm e um ganho médio de inserção clínico de 3,4 mm. As localizações tratadas com GTR mostraram uma redução média da profundidade de sondagem de 4,2 mm e um ganho médio do nível de inserção clínico de 3,1 mm. A terapia combinada mostrou uma redução média da profundidade de sondagem de 4,3 mm e ganho médio do nível de inserção clínico de 3,4 mm. Por fim, o grupo de controlo (OFD) mostrou uma redução média da profundidade de sondagem de 3,7 mm e um ganho médio do nível de inserção clínico de 1,7 mm. Estes autores concluíram que os 3 procedimentos regenerativos não mostraram diferenças significativas entre si, e que o tratamento combinado não parece melhorar os resultados clínicos (A. Sculean et al., 2001).

Apesar dos resultados demonstrarem que os três procedimentos

regeneradores melhoraram significativamente os parâmetros clínicos quando comparado com a cirurgia de acesso, não foram observados benefícios clínicos da combinação de EMD e GTR. Outros grupos de investigadores obtiveram os mesmos resultados, indicando que o tratamento de defeitos intraósseos auto-limitantes com GTR e EMD não resulta num benefício em comparação com a utilização de apenas GTR ou EMD (Minabe et al., 2002; Sipos et al., 2005).

Regeneração Tecidual Guiada e Fatores de Crescimento

Trombelli & Farina (2008) realizaram uma revisão sistemática que avaliaram o potencial de conjugação de vários materiais de regeneração. Esta revisão concluiu que a combinação de PDGF com GTR está limitado a estudos experimentais em animais (M.-I. Cho et al., 1995; Park et al., 1995; H. Wang et al., 2005), não podendo ser feita uma avaliação do benefício clínico da combinação de materiais de regeneração.

No entanto, estes estudos mostraram um potencial benefício da combinação de PDGF com GTR quando comparado com apenas GTR (Park et al., 1995). A mesma revisão sistemática indicou que não existem estudos clínicos que avaliem o efeito da associação de FGF com materiais de substituição óssea ou procedimentos de GTR (Leonardo Trombelli & Farina, 2008).

Fatores a considerar na Regeneração Periodontal

Os resultados dos estudos descritos anteriormente indicam que a maioria dos tratamentos de regeneração periodontal promovem uma melhoria dos resultados clínicos quando comparado com a cirurgia de acesso.

No entanto, as revisões sistemáticas e meta-análises também sugerem que existe uma grande variabilidade entre estudos e resultados. Foram identificados um conjunto de fatores de prognóstico, centrados no doente, tipo de defeito, dente e técnica cirúrgica, responsáveis pela variabilidade dos resultados clínicos (P. Cortellini et al., 1994; Falk et al., 1997; Machtei et al., 1994; M. Tonetti, 1996; M. Tonetti et al., 1993, 1995).

Infeção Periodontal

A regeneração periodontal não trata a periodontite, mas consiste antes numa abordagem com o objetivo de regenerar defeitos que foram formados como consequência da periodontite. Assim, antes de qualquer tratamento periodontal regenerativo é importante a execução de um tratamento periodontal apropriado.

A fase um e dois do tratamento periodontal têm sido repetidamente demonstradas como as etapas mais importantes do tratamento periodontal, assim é razoável considerar que o tratamento periodontal cirúrgico regenerativo só possa ser considerado após a conclusão destas mesmas fases e da suposta reavaliação periodontal. (Mariano Sanz et al., 2020)

Há uma forte evidência na literatura científica que apoia que tanto o sucesso a curto como a longo prazo dos tratamentos cirúrgicos periodontais esteja ligado ao nível de controlo de infeção (ou seja, à capacidade para controlo de placa bacteriana) e aos cuidados de manutenção regulares.

A realização de procedimentos cirúrgicos periodontais em dentição com placa bacteriana diminui a possibilidade de alcançar os melhores resultados clínicos possíveis, enquanto que pelo contrário, qualquer procedimento cirúrgico realizado em locais com controlo de infeção adequados, vemos a possibilidade de alcançar os resultados esperados (Rosling et al., 1976).

Mais tarde, vários estudos sobre a intervenção cirúrgica periodontal regenerativa mostraram um efeito dose dependente entre o nível do controlo de placa e os resultados dos procedimentos cirúrgicos regenerativos (P. Cortellini et al., 1994; Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2015; Kao et al., 2015).

O atual guia de tratamento (EFP/AAP Nível – S3) recomenda a não realização de procedimentos cirúrgicos periodontais em doentes sem que os níveis de controlo de placa sejam adequados (Mariano Sanz et al., 2020)

O nível do controlo de placa bacteriana é geralmente avaliado através de um índice percentual de placa bacteriana. Evidência robusta indica que pontuações de placa bacteriana inferiores a 20% –25% estão consistentemente

associadas a melhorias clínicas mais significativas após qualquer tipo de cirurgia periodontal, comparativamente aos resultados obtidos em doentes que apresentam pior controlo de placa (>25%).

Os doentes com um índice de placa <10% apresentaram um aumento do nível de inserção clínico 1,89 mm superior ao observado em doentes com um índice de placa > 20% (M. Tonetti et al., 1995)

Em relação aos resultados da cirurgia periodontal regenerativa, tem sido repetidamente demonstrado que melhorias clínicas substanciais e a estabilidade consistente a longo prazo destas abordagens só pode ser prevista em doentes com altos níveis de higiene oral e submetidos a rigorosos protocolos de manutenção (P. Cortellini et al., 1994, 1996).

O papel central do controlo de placa bacteriana e cuidados de suporte regulares para garantir a estabilidade a longo prazo após a cirurgia periodontal regenerativa com GTR, foi elegantemente demonstrada por Cortellini e cols (P. Cortellini et al., 1994).

Os locais tratados com GTR tiveram um aumento do risco de perda de inserção clínica em cinquenta vezes, entre 1 e 4 anos de seguimento nos doentes que receberam apenas cuidados esporádicos, comparativamente aos doentes inscritos em programas de manutenção regulares (P. Cortellini et al., 1994)

Assim, é fundamental avaliar cuidadosamente o controlo de placa executado pelo doente de forma a proporcionar um atendimento adequado e um programa de manutenção personalizado, pois só assim se pode garantir sucesso do tratamento periodontal a curto e longo prazo.

Tabaco

Há fortes evidências a indicar que os fumadores apresentam uma resposta menos favorável após a cirurgia periodontal regenerativa.

Tonetti e cols., em 1995, demonstraram que um ano após o tratamento periodontal regenerador com RTG, os fumadores (>10cig/dia) tinham ganho significativamente menos inserção comparativamente aos não fumadores ($2,1 \pm 1,2$ mm comparativamente com $5,2 \pm 1,9$ mm) (M. Tonetti et al., 1995)

Perante uma avaliação de risco foi possível observar que os fumadores

tinham mais risco do que os não fumadores de apresentar um reduzido ganho de inserção após os procedimentos de GTR. Resultados comparáveis também foram descritos por Stavropoulos e cols., que analisaram retrospectivamente os fatores que podem influenciar os resultados da RTG com membranas reabsorvíveis em defeitos intraósseos e descobriram que os fumadores ganharam aproximadamente 1 mm a menos em nível de inserção em comparação com não fumadores ($3,2 \pm 1,4$ mm vs. $4,3 \pm 1,3$ mm, respetivamente). Além disso, os fumadores tiveram aproximadamente sete vezes menos probabilidade de ganhar 4 mm de inserção clínica comparativamente aos não fumadores. Resultados comparáveis também foram obtidos em termos de redução da PS, que foi menos pronunciada em fumadores do que em não fumadores (ou seja, $4,5 \pm 0,7$ mm vs. $5,5 \pm 0,7$ mm, respetivamente), concebendo a presença mais frequente de PS residuais mais marcadas em fumadores do que em não fumadores (Andreas Stavropoulos et al., 2004).

Esses resultados estão de acordo com os de outros estudos que usaram cirurgia de regeneração por meio das EMD isoladas ou EMD e enxertos ósseos em defeitos intraósseos (L. Trombelli et al., 2021) e também em furcas molares classe II tratadas com GTR (Machtei et al., 2003)

Um estudo retrospectivo muito recente avaliou durante um período de cinco anos os resultados da cirurgia periodontal regenerativa em defeitos intraósseos tratados com EMD em doentes com diferentes níveis de tabagismo.

Aos 6 meses após a cirurgia regenerativa, os não fumadores revelaram um ganho de inserção maior, mas estatisticamente não foi significativo, comparativamente com os fumadores ($2,38 \pm 2,12$ mm vs. $1,50 \pm 1,71$ mm).

Contudo, aos 5 anos, os valores de PS permaneceram estáveis em não fumadores, enquanto os fumadores apresentaram aumento de $1,60 \pm 2,41$ mm, proporcionando assim evidências adicionais da influência negativa do tabagismo nos resultados a longo prazo da cirurgia periodontal regenerativa (De Ry et al., 2022).

No conjunto, os dados disponíveis indicam que fumar prejudica o resultado de cicatrização após cirurgia periodontal regenerativa, independentemente da técnica cirúrgica e do material regenerativo que é utilizado. Portanto, a cirurgia periodontal regenerativa geralmente não é

recomendada em fumadores (ou seja, doentes que fumam ≥ 10 cigarros/dia) (Mariano Sanz et al., 2020).

Diabetes

Diabetes e tabagismo são dois problemas bem documentados e são fatores de risco que influenciam substancialmente a progressão da periodontite (Søren Jepsen et al., 2018; Papapanou et al., 2018).

Consequentemente, o controle do diabetes e a cessação/redução tabágica devem representar uma parte obrigatória de todas as fases do tratamento periodontal (Mariano Sanz et al., 2020)

Por razões éticas óbvias, nenhum estudo clínico randomizado e controlado examinou o potencial efeito da diabetes não controlada, bem controlada e com controlos saudáveis sobre os resultados da cirurgia periodontal regenerativa.

No entanto, uma perspetiva recente através de um estudo de coorte avaliou os resultados das técnicas de cirurgia periodontal regenerativa minimamente invasiva (MIST) (P. Cortellini & Tonetti, 2007) ou minimamente invasiva modificada (M-MIST) (P. Cortellini & Tonetti, 2011) com recurso às EMD, em doentes com e sem diabetes.

Os resultados demonstraram ser comparáveis em doentes com e sem diabetes, portanto indicando resultados bem-sucedidos após tratamento periodontal regenerativo em doentes com Diabetes controlados (Mizutani et al., 2021).

Por outro lado, apesar da falta de evidências por estudos clínicos controlados, é razoável afirmar que a cirurgia periodontal regenerativa não deve ser realizada em doentes com diabetes não controlados.

Fatores Relacionados com o Defeito

De acordo com as diretrizes atuais e apoiado por um grande número de estudos clínicos randomizados, dentes com bolsas residuais profundas associadas a defeitos intraósseos (≥ 3 mm) ou defeitos mandibulares/maxilares

furcas de classe II são candidatos a abordagens regenerativas (Søren Jepsen et al., 2020; Nibali et al., 2020; Mariano Sanz et al., 2020).

A morfologia do defeito desempenha um papel importante no resultado da cicatrização após os tratamentos periodontais regenerativos de defeitos intraósseos (Gerald M. Bowers et al., 2003; Machtei et al., 1994; Papapanou & Tonetti, 2000), em que quanto maior a profundidade do defeito, maior a melhoria clínica, enquanto que quanto mais largo for o defeito, menor a quantidade de inserção e de formação óssea são observadas (S. Garrett et al., 1988; M. Tonetti, 1996; M. Tonetti et al., 1993).

No entanto, um estudo controlado demonstrou que defeitos profundos e defeitos superficiais têm o mesmo potencial de regeneração. Neste estudo, a regeneração (GTR) de defeitos profundos (> 3 mm) promoveu a formação de maior quantidade de ganho do nível de inserção clínico quando comparado com os defeitos poucos profundos (3,7 mm vs. 2,2 mm). Quando se avalia a potencialidade de regeneração periodontal (%), a percentagem de ganho do nível de inserção clínico foi semelhante para ambos os defeitos (defeitos profundos: 76,7% vs. defeitos superficiais: 75,8 %).

A largura da componente infraóssea do defeito é medido através do ângulo formado entre parede óssea e o longo eixo do dente. Num estudo onde, Cortellini & Tonetti (1998) trataram defeitos intraósseos por meios de GTR, puderam demonstrar que defeitos com um ângulo radiográfico $\leq 25^\circ$ obtiveram um ganho do nível de inserção clínico consistente superior (média: 1,6 mm) quando comparado com defeitos de $\geq 37^\circ$ (Pierpaolo Cortellini et al., 1998).

Em relação ao número de paredes do defeito, os defeitos de 1-parede apresentam um resultado clínico inferior a defeitos de 2 e 3-paredes devido ao colapso da membrana, podendo ser necessário associar materiais de substituição óssea ou utilizar membranas reforçadas (Gottlow et al., 1984).

Para além disso, a localização e extensão do defeito juntamente com a sua morfologia, são características que devem ser determinadas pré-cirurgicamente com base na análise cuidada de informações derivadas da sondagem, dados imagiológicos e até mesmo de sondagens ósseas.

Assim a destruição periodontal localizada compromete o prognóstico dos dentes a longo-prazo, pelo desenvolvimento de três tipos de defeitos:

Supraósseos (ou horizontais)

Infraósseos (ou verticais)

Interradiculares (ou de furca)

A presença destas lesões ósseas é significativa clinicamente em vários sentidos. Relaciona-se com a perda de inserção e com a possibilidade da existência de determinados nichos ecológicos (bolsas profundas e envolvimento de furca) que por sua vez podem representar fatores de risco ou indicadores de progressão futura de periodontite.

Em acrescento os defeitos ósseos profundos também são de mais difícil acesso para a instrumentação subgengival.

Etiologia dos Defeitos Ósseos

Há uma variedade de fatores associados à formação dos defeitos intraósseos. Entre eles, trauma pela oclusão, impactação alimentar (I Glickman & Smulow, 1969; Irving Glickman & Smulow, 1967) muito discutidos na literatura clássica.

Fatores anatómicos, como locais retentores de placa bacteriana, distancia entre as raízes adjacentes (Tal, 1984; Jens Waerhaug, 1979). A discussão mais recente é baseada na observação de que raízes que sejam muito próximas, em situações de inflamação, vão demonstrar a reabsorção de todo o osso interdentário e assim formar um defeito infraósseo.

O desenvolvimento do envolvimento de furca foi maioritariamente associado ao nicho ecológico que é formado após a exposição do fornix da furca (Jens Waerhaug, 1980), enquanto que a presença de pérolas ou projeções de esmalte foi identificada como fator predisponente (Moskow & Canut, 1990).

Variações na morfologia dos dentes multirradiculares, o comprimento do tronco radicular, a morfologia das raízes e a presença de canais acessórios também têm a sua importância na formação destas lesões (Mardam-Bey et al., 1991).

Contudo, independentemente do número e da natureza dos fatores envolvidos, hoje em dia, a formação dos defeitos ósseos é considerada o resultado do crescimento apical da placa subgengival com a ocorrência de

reabsorção óssea num raio de 2mm para com a superfície radicular, concomitantemente (Heins et al., 1987).

Diagnóstico

O diagnóstico da presença e da morfologia dos defeitos ósseos representa um desafio clínico. É necessário combinar informação clínica acerca do nível de inserção e informação radiográfica.

É, contudo, necessário entender que os exames radiográficos têm um alto valor preditivo positivo, ou seja, na presença de uma imagem compatível com um defeito ósseo é expectável que este esteja mesmo presente, mas também têm um baixo valor preditivo negativo, ou seja, na ausência de haver uma imagem compatível com um defeito ósseo, não exclui a possibilidade da sua existência (Benn, 1990).

O nível de inserção clínico, por outro lado, é uma ferramenta de diagnóstico altamente sensível. A sua combinação com os exames radiográficos, conferem um alto grau de precisão no diagnóstico. Em particular, a comparação da perda de inserção com a perda óssea radiográfica local permite ao clínico uma perceção muito adequada da arquitetura óssea, que embora só possa ser confirmada após a elevação do retalho (Papapanou & Wennström, 1989).

Os clínicos que se dedicam ao tratamento da periodontite, frequentemente consideram que os defeitos ósseos periodontais, são como formas “agressivas” das doenças periodontais e ajustam os seus planos de tratamento de acordo com esse pressuposto.

Em vários aspetos esta abordagem está sustentada pois tal como discutido anteriormente, a formação dos defeitos ósseos está associada à progressão apical da placa subgengival com uma taxa de progressão mais rápida por uma variedade de razões (Papapanou & Tonetti, 2000).

Prevalência

A evidência disponível sobre a prevalência dos defeitos ósseos periodontais mostra que a grande maioria dos estudos que incluem informações

sobre a ocorrência desses defeitos não foram desenhados especificamente para abordar esse tema.

Assim, verdadeiros estudos epidemiológicos que avaliam a prevalência de defeitos ósseos ou lesões com envolvimento de furca em grandes amostras populacionais são escassos.

Na verdade, as informações disponíveis decorrem principalmente de estudos em que as amostras de doentes com periodontite foram examinadas clinicamente e/ou radiograficamente

Prevalência de defeitos ósseos em várias amostras populacionais			
Estudo e País	Amostra e Métodos	Achados	Comentários
(Nielsen et al., 1980), Dinamarca	209 Adultos; Clínica Universitária. Informação recolhida através de questionário, exame clínico e radiográfico. Lesões com pelo menos 2mm de profundidade e de largura, foram consideradas defeitos intraósseos.	18% dos indivíduos demonstrou pelo menos 1 defeito. Maior prevalência nos indivíduos mais velhos. Defeitos igualmente frequentes independentemente do dente, mas mais frequentes em distal.	Amostra de doentes que procuravam tratamento dentário, no entanto, é uma amostra com uma prevalência de doenças periodontais superior a uma amostra aleatória.
(Papapanou et al., 1988), Suécia	531 adultos, 25 a 75 anos; ambiente universitário, registo dos defeitos verticais através de apicais ou <i>bite-wings</i> .	Defeitos angulares em 8% de todos os dentes, frequência aumenta com a idade e mais prevalentes em mesial do que distal.	Amostra constituída por doentes que procuravam tratamento periodontal, periodontite com mais probabilidade de ocorrência do que numa amostra aleatória
(Wouters et al., 1989)	733 adultos, mais de 20 anos; ambiente universitário, defeitos verticais tinham de ter >1mm de largura e de 2mm de profundidade.	Defeitos em 32% dos indivíduos, prevalência aumentou com a idade, mais frequentes em homens do que em mulheres e mais nas faces mesiais do que distais.	Estudo epidemiológica com uma amostra representativa da população geral.
(Söder et al., 1995)	144 adultos; 31 a 40 anos, defeitos verticais avaliados nas radiografias apicais	45% dos indivíduos com pelo menos 1 defeito intraósseo, 20% dos indivíduos com 3-4 e 28% com pelo menos 5 defeitos	Amostra era constituída por doentes com periodontite

(A. Ainamo et al., 1994)	169 adultos, lar de idosos; perda óssea vertical observada na radiografia panorâmica e suplementada por radiografias apicais.	Defeitos em 51% dos indivíduos e lesões de furca em 28%	Amostra representativa da população idosa
(Perry & Newman, 1990)	307 estudantes negros, hispânicos e asiáticos, 12 a 15 anos de idade.	39 estudantes (12,7%) demonstraram locais com PS ≥ 5 mm, 6 dos quais com envolvimento de furca.	Amostra por conveniência de estudantes não caucasianos; prevalência provavelmente sobrestimada.
(Svårdström & Wennström, 1996)	222 doentes, 14 a 73 anos, referenciados para tratamento periodontal.	Lesões de furca mais prevalentes na maxila do que na mandíbula, doentes com mais de 40 anos, todos os segundos molares demonstraram envolvimento periodontal avançado	Estudo conduzido para conhecimento da prevalência das lesões de furca em doentes com periodontite.

Tabela 1 – Estudos sobre a prevalência de defeitos intraósseos em diferentes amostras populacionais.

A Tabela 1 fornece uma visão geral de tais estudos. Com a exceção do estudo de Perry & Newman (1990) todos os estudos descrevem amostras de indivíduos europeus, três investigações (Nielsen et al., 1980; Papapanou et al., 1988; Svärðström & Wennström, 1996) foram realizadas numa amostra de doentes que se apresentava para outro tipo de tratamento dentário.

Dos três estudos provenientes de amostras aleatórias, dois (A. Ainamo et al., 1994; Söder et al., 1995) apresentam dados com faixas etárias específicas, e apenas um estudo (Wouters et al., 1989) abrange um amplo espectro etário.

No geral, os estudos revelaram uma alta prevalência de lesões ósseas periodontais.

Classificação dos Defeitos Ósseos

Uma vez que os defeitos ósseos representam uma sequela anatómica pela progressão apical da periodontite, a sua morfologia é o resultado de uma variedade de fatores.

Porém, têm sido feitas várias tentativas para classificar os defeitos ósseos. As classificações têm por base, geralmente, critérios morfológicos e são feitas para guiar os clínicos no diagnóstico, tratamento e prognóstico.

A classificação de defeitos ósseos mais aceite foi proposta por Goldman & Cohen (Goldman & Cohen, 1958) e de acordo com a mesma:

Defeitos supraósseos, quando a base da bolsa se localiza coronalmente à crista alveolar;

Defeitos infraósseos, quando a base da bolsa se localiza apicalmente à crista alveolar residual.

Relativamente aos defeitos infraósseos, podem ser distinguidos:

Defeitos intraósseos, em que o componente infraósseo afeta primariamente um dente;

Crateras, em que o defeito afeta duas raízes de dentes adjacentes numa extensão semelhante.

Os defeitos intraósseos foram classificados de acordo com a sua morfologia tendo em conta o número de paredes ósseas residuais (Figura 8), largura do defeito (ou ângulo radiográfico) e da sua extensão topográfica em redor do dente.

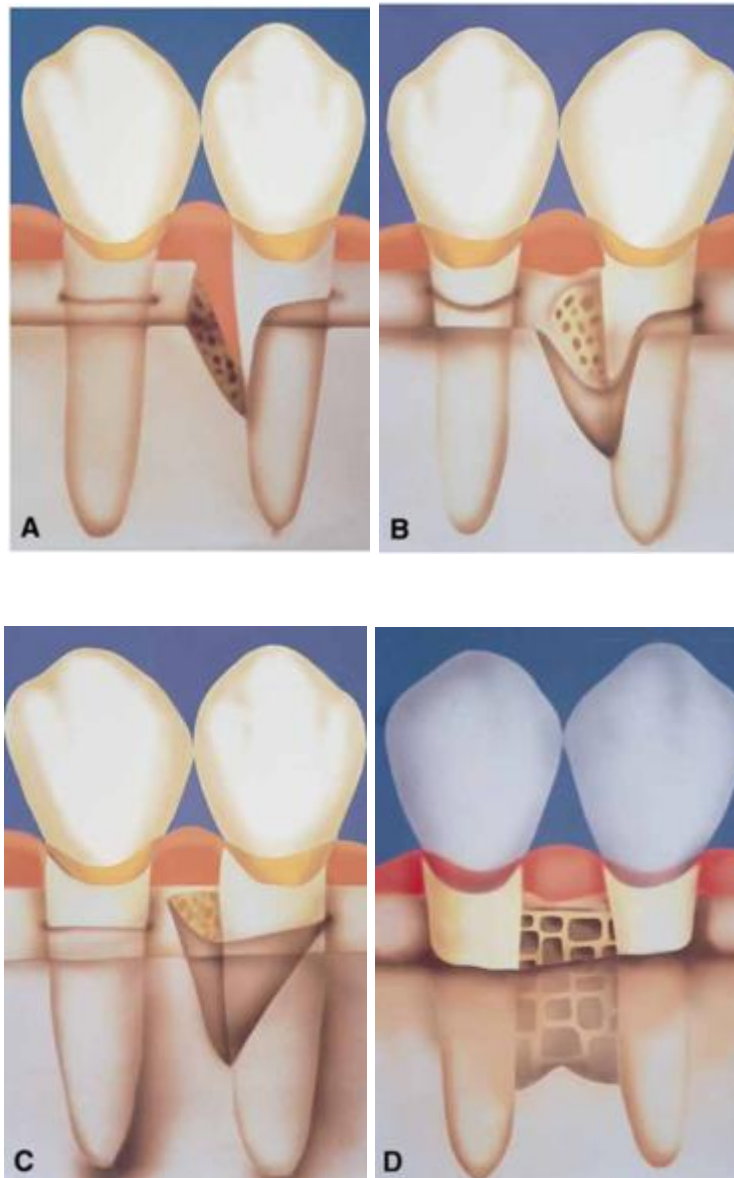


Figura 8 – Imagem A – Defeito de 1 Parede; Imagem B – Defeito de 2 Paredes; Imagem C – Defeito de 3 Paredes; Imagem D - Cratera – Adaptada de (Papapanou & Tonetti, 2000)

Frequentemente, os defeitos intraósseos apresentam uma anatomia complexa consistindo num componente de 3 paredes na porção mais apical, e 2 e/ou 1 parede na porção mais superficial. Esses defeitos são designados por defeitos combinados. Vários autores também usaram outros termos para descrever características morfológicas mais especiais, como por exemplo defeitos em formato de funil, fosso, trincheira, etc (Papapanou & Tonetti, 2000).

Todas as definições acima não são baseadas em informação radiográfica, mas na morfologia dos defeitos após elevação dos retalhos.

As lesões de furca também estão incluídas no grupo dos defeitos ósseos periodontais e as várias classificações de envolvimento de furca têm por base o grau de envolvimento horizontal e/ou vertical.

A classificação de Hamp é provavelmente a mais universal (Hamp et al., 1975). Segundo Hamp e cols, as furcas podem ser:

Furca Grau I - perda horizontal do tecido periodontal de suporte inferior a 3mm (Figura 9, Imagem A).

Furca Grau II - perda horizontal de tecido periodontal de suporte superior a 3mm, sem que a sonda penetre de um lado ao outro do defeito (Figura 9, Imagem B).

Furca Grau III - defeito completo (a sonda de Nabers penetra de um lado ao outro) (Figura 9, Imagem C).

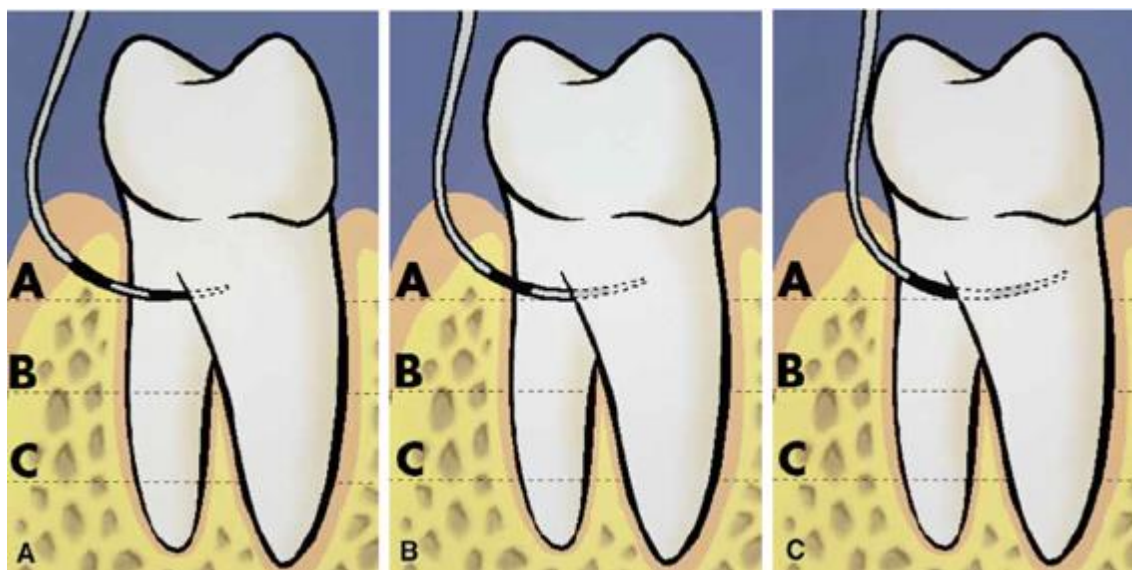


Figura 9 – Envolvimento horizontal das lesões de furca - Adaptada de (Papapanou & Tonetti, 2000)

Em 1984, foi introduzido o diagnóstico do envolvimento de furca no sentido vertical (Tarnow & Fletcher, 1984):

Subclasse A – Envolvimento de furca com perda óssea vertical até 3mm (Figura 10, Imagem A).

Subclasse B – Envolvimento de furca com perda óssea entre 4 e 6mm (Figura 10, Imagem B)

Subclasse C – Envolvimento de furca com perda óssea superior a 7mm (Figura 10, Imagem C).

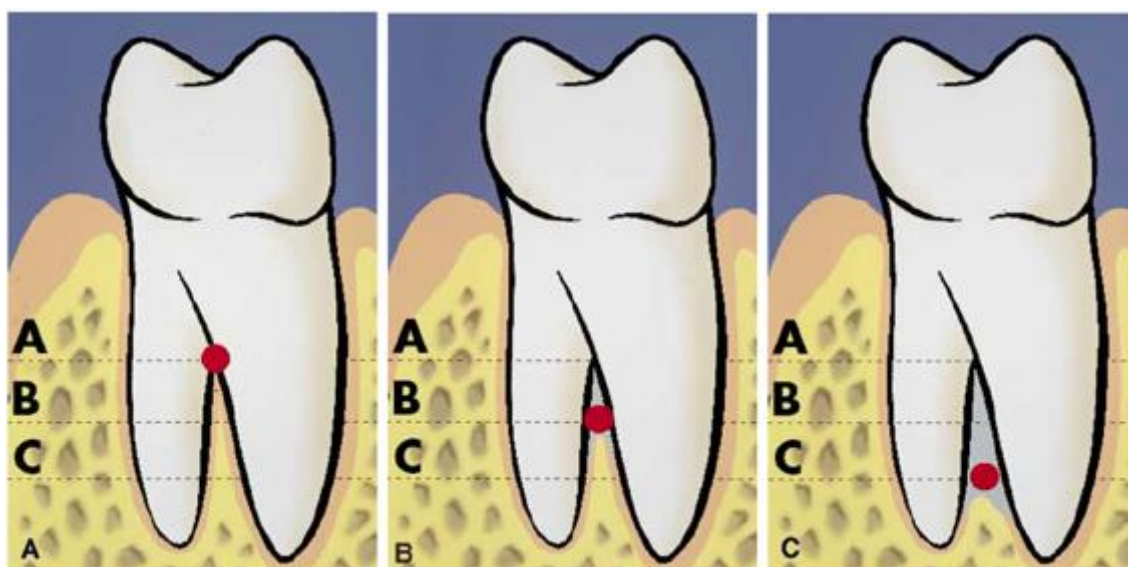


Figura 10 – Envolvimento vertical das lesões de furca - Adaptada de (Papapanou & Tonetti, 2000)

O envolvimento de furca é avaliado clinicamente com sondas específicas. A avaliação radiográfica é importante, mas não pode substituir o exame de diagnóstico clínico.

Biótipo Gengival

Anderegg e cols. (1995) demonstraram que localizações com uma espessura gengival de > 1 mm exibiu menor recessão gengival pós-cirúrgica quando comparado com espessuras gengivais < 1 mm. Os autores concluíram

que a espessura do tecido gengival a cobrir uma membrana barreira deve ser considerada de maneira a prevenir ou diminuir a recessão pós-tratamento (Anderegg et al., 1995).

Fatores Relacionados com o Dente

Tratamento Endodôntico

É recomendado que os dentes não vitais recebam tratamentos endodônticos adequados antes que o tratamento periodontal regenerativo possa ser considerado (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2015) pois foi possível verificar que o tratamento endodôntico adequado não afetou negativamente a resposta ao tratamento periodontal regenerativo nem a estabilidade a longo prazo, em defeito tratados com GTR (Pierpaolo Cortellini et al., 2017b)

Assim, com base em evidência científica limitada e na opinião de especialistas, a cirurgia periodontal regenerativa em dentes não vitais, mas endodonciados, não pode ser considerada como um erro de tratamento. Ainda assim, fica a questão acerca do tratamento endodôntico realizado de forma “profilática” em dentes com destruição periodontal avançada que atinge o terço apical da raiz antes ou logo após a abordagem cirúrgica regenerativa.

Na verdade, num estudo realizado em dentes com prognóstico “hopeless” por motivos periodontais, foram realizados tratamentos endodôntico em dentes com vitalidade pulpar antes da cirurgia periodontal regenerativa, em situações que a lesão periodontal envolvia o ápex radicular (Pierpaolo Cortellini et al., 2011).

Assim o estado endodôntico do dente tem sido sugerido como um fator de relevância no sucesso do tratamento periodontal.

Mobilidade Dentária

A mobilidade dentária é considerada um fator muito importante para os resultados da cirurgia periodontal regenerativa, especialmente quanto à sua potencial influência na adesão do coágulo sanguíneo e na estabilidade do

mesmo (Wikesjö & Nilvéus, 1990).

Vários estudos descreveram um resultado negativo e dose dependente entre a mobilidade dentária e os resultados da cirurgia periodontal regeneradora (Pierpaolo Cortellini et al., 2001; Mariano Sanz et al., 2004; Pedro M. Trejo & Weltman, 2004).

Observado o conjunto, os dados indicam que, por um lado, um alto grau de mobilidade (ou seja, grau 3 de Miller), afeta negativamente a regeneração periodontal, enquanto, por outro lado, dentes com mobilidade pré-cirúrgica limitada (até grau 1 de Miller) responderam tão favorável ao tratamento periodontal regenerador quanto os dentes imóveis (Pedro M. Trejo & Weltman, 2004).

Assim, tem sido recomendado que dentes com alto grau de mobilidade sejam ferulizados antes da cirurgia periodontal regenerativa (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2015)

Além disso, estudos mais recentes indicam que mesmo dentes gravemente comprometidos por defeitos intraósseos avançados e migração dentária patológica respondem favoravelmente à cirurgia periodontal regenerativa, desde que sejam ferulizados no pré-operatório e permaneçam ferulizados por aparelho ortodôntico fixo até atingirem a posição desejada (Herrera et al., 2022; K. Jepsen et al., 2021, 2023; Tietmann et al., 2023).

Fatores Relacionados com a Técnica Cirúrgica

Nos anos 80, foram propostas alterações das técnicas cirúrgicas periodontais clássicas, de modo a favorecer a regeneração periodontal. Em particular, houve a necessidade de preservar os tecidos moles de maneira a promover o encerramento primário do espaço interdentário que contém os materiais de regeneração ou promover o correto avanço coronal do retalho de modo a recobrir as entradas da furca (Gantés et al., 1991; Takei et al., 1985).

De facto, a exfoliação do enxerto e exposição não-intencional da membrana representam complicações major dos procedimentos periodontais regenerativos e estão associados à obtenção de resultados clínicos inferiores. Cortellini e cols., demonstraram que a prevalência de exposição da membrana

pode ser reduzida através da utilização de desenhos de retalho especificamente elaborados para a preservação dos tecidos interdentários (técnica modificada de preservação da papila – MPPT) (Pierpaolo Cortellini et al., 1995).

Este estudo clínico controlado e randomizado, demonstrou que existe uma diferença estatisticamente significativa no aumento do nível de inserção clínico com a técnica MPPT (5,3 mm), em comparação com a técnica convencional de GTR (4,1 mm) ou cirurgia de acesso (2,5 mm). Neste estudo, 100% dos locais tratados com MPPT apresentavam um encerramento primário imediatamente após a cirurgia e 73% destes locais permaneceram encerrados 6 semanas após cirurgia (cirurgia para remoção da membrana). Esta técnica também pode ser aplicada a um conjunto variado de materiais de regeneração incluindo EMD (M. S. Tonetti et al., 2002), fatores de crescimento e materiais de substituição óssea (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2005; M. S. Tonetti, Cortellini, et al., 2004).

A meta-análise de Murphy & Gunsolly (2003) mostrou que existe uma tendência de melhores resultados clínicos nos estudos em que foram utilizados desenhos de retalho que promovem uma melhoria do encerramento primário (Kevin G. Murphy & Gunsolley, 2003).

No estudo de Cortellini e cols. (1999) que descreveu a técnica simplificada de preservação da papila (SPPF), mostrou que o encerramento primário foi obtido em 100% das papilas interdentárias estreitas e 67% destas localizações mantiveram o encerramento primário ao longo do tempo. Foi demonstrado um ganho médio do nível de inserção clínico de 4,9 mm (P Cortellini et al., 1999).

Esta abordagem foi aplicada com sucesso em estudos clínicos randomizados e controlados desenhados para testar os efeitos benéficos da utilização de membranas em defeitos intraósseos profundos (Pierpaolo Cortellini et al., 1998, 2001).

O ganho médio do nível de inserção clínico após 1 ano em 69 defeitos tratados com a técnica SPPF e a utilização de uma membrana reabsorvível foi de 3 mm. Mais de 60% dos locais tratados mantiveram o encerramento primário do retalho a longo do tempo. É importante ressaltar que estes resultados foram obtidos por diferentes clínicos, diferentes populações de doentes e defeitos. A técnica SPPF foi usada com sucesso combinada com materiais de regeneração que incluem as EMD (M. S. Tonetti et al., 2002) e materiais de substituição óssea

(M. S. Tonetti, Cortellini, et al., 2004).

Outros estudos avaliaram a influência de técnicas microcirúrgicas nos resultados clínicos de tratamentos com GTR. Num estudo clínico cohort, 26 defeitos intraósseos tratados com técnicas microcirúrgicas de preservação de papilas, permitiu o encerramento primário da ferida cirúrgica em 100% dos defeitos, dos quais 92,3% foram mantidos ao longo do tempo. O tratamento resultou em ganhos do nível de inserção clínico de 5,4 mm e presença de uma recessão gengival mínima (0,4 mm) (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2001).

De modo a fornecer uma estabilidade da ferida cirúrgica superior e diminuir a morbidade pós-operatória, o retalho de preservação da papila pode ser utilizado num contexto minimamente invasivo, estando associado a técnicas de magnificação. Após 1 ano de avaliação, Cortellini & Tonetti (2007) demonstraram uma melhoria clinicamente significativa, acompanhado pela reduzida morbidade pós-operatória das técnicas microcirúrgicas (ganho do nível de inserção clínico de 4,8 mm e 88,7% de resolução do defeito) (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2007).

Evidências que surgiram em estudos pré-clínicos levaram a uma melhor compreensão do papel crítico da estabilidade e da manutenção do coágulo sanguíneo como fatores-chave para otimizar os resultados da cirurgia periodontal regenerativa (Susin et al., 2015).

A cicatrização após a execução de desenhos de retalho melhorados por técnicas de preservação de papila foi avaliada num estudo clínico randomizado (Retzepi et al., 2007).

O estudo analisou comparativamente o fluxo sanguíneo no tecido gengival após um retalho simplificado de preservação da papila com o fluxo sanguíneo num retalho de Widman modificado. As avaliações após a anestesia local e imediatamente pós-operatório, foi possível observar um nível de isquemia significativo em todas as localizações. O pico da resposta hiperémica foi observado no 1º dia após a cirurgia na base do retalho, mas resolveu até ao 4º dia nos locais tratados com a abordagem de preservação da papila, enquanto, a resposta hiperémica persistiu até o 7º dia nos locais tratados com retalho de Widman modificado. O que indica que os retalhos de preservação da papila estão associados a uma mais célere recuperação pós-operatória do fluxo sanguíneo comparativamente a uma abordagem com retalhos convencionais

(neste estudo, retalho de Widman modificado) (Retzepi et al., 2007).

Com base nesses resultados, sugere-se abordar defeitos intraósseos por meio de retalhos que proporcionam encerramento da ferida cirúrgica por primeira intenção e maior estabilidade, demonstrando assim melhores desfechos clínicos (Aslan et al., 2017, 2020; P Cortellini et al., 1999; Pierpaolo Cortellini et al., 2001; Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2009; Takei et al., 1985; M. Tonetti, 1996; L. Trombelli et al., 2021).

O atual guia de tratamento proposto pela EFP recomenda o uso de desenhos específicos de retalhos na tentativa da máxima preservação dos tecidos moles interproximais. Sob algumas circunstâncias específicas que limitam a elevação do retalho de forma a otimizar a estabilidade da ferida e a redução da morbidade (Mariano Sanz et al., 2020).

A importância da estabilidade do retalho cirúrgico nos resultados da regeneração foi elegantemente demonstrada num estudo clínico randomizado onde se avaliou comparativamente três grupos. Um grupo com uma técnica cirúrgica minimamente invasiva isolada, outro grupo com a mesma técnica cirúrgica minimamente invasiva combinada com EMD e o terceiro grupo com a técnica minimamente invasiva escolhida, EMD e um biomaterial ósseo bovino, todas para o tratamento de defeitos intraósseos. Os resultados não conseguiram demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções realizadas com métodos minimamente invasivos com e sem materiais regenerativos. Todos os protocolos alcançaram ganho de inserção clínica e preenchimento ósseo radiográfico (P. Cortellini & Tonetti, 2007, 2011).

Resultados comparáveis foram descritos recentemente num estudo clínico que comparou a eficácia de uma nova abordagem cirúrgica projetada para estabilizar toda a papila (técnica chamada de “preservação completa da papila” [EPP]) isoladamente ou em combinação com EMD mais um derivado ósseo bovino (EPP + EMD + BS) no tratamento de defeitos intraósseos interdentais isolados. O estudo revelou que o uso da técnica de EPP com e sem biomateriais regenerativos resultou em quantidades significativas de ganho de inserção e redução de PS, com aumento da recessão gengival insignificante, apontando novamente para a importância crítica do desenho do retalho para maximizar os resultados do tratamento periodontal regenerador (Aslan et al., 2020).

Numa revisão sistemática recente, Simonelli e cols., avaliaram o efeito do desenho do retalho, tecnologia regenerativa e protocolos pré-operatórios e pós-operatórios nos resultados clínicos e grau de invasão. Os resultados, baseados na análise de 13 estudos, indicaram que a abordagem minimamente invasiva, como a elevação de um único retalho (vestibular ou lingual) influenciou positivamente a intensidade da dor pós-operatória e melhorou a qualidade do tratamento no que à cicatrização inicial diz respeito, comparativamente às abordagens com retalhos duplos. O uso de uma membrana para GTR foi associado a um tempo significativamente mais longo de cirurgia e maior dor pós-operatória, enquanto o uso adjuvante das EMD, reduziu significativamente a dor pós-operatória. Um achado importante foi que o acesso e desbridamento realizado através da elevação de um único retalho isolado, sem qualquer biomaterial, pode levar a melhores resultados clínicos como redução de complicações relacionadas à cirurgia, menos tempo de cadeira e menos custos, representando assim uma alternativa promissora ao uso adicional de biomateriais. É necessário, no entanto, salientar que atualmente não há estudos histológicos a avaliar a natureza dos tecidos formados após o uso de retalhos minimamente invasivos sem aplicação de biomateriais regenerativos. Além disso, estudos sobre as limitações dos retalhos minimamente invasivos em relação às condições pré-cirúrgicas (por exemplo, número de paredes do defeito, profundidade do defeito e morfologia do defeito), estão a faltar (Simonelli et al., 2023).

De forma geral, os dados disponíveis indicam que devido ao impacto significativo do desenho específico do retalho nos resultados da cirurgia regenerativa periodontal, o uso de acesso cirúrgico convencional com as suas potenciais complicações pode ser visto como um erro de tratamento (K. Jepsen et al., 2023).

Instrumentos, Magnificação e Suturas

Nas últimas décadas, o progresso no campo da ampliação visual tem permitido o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas menos invasivas para a regeneração periodontal. Técnicas essas caracterizadas por pequenas incisões, elevação do retalho limitada e sutura para se obter contacto por primeira

intenção nas feridas cirúrgicas. Conforme descrito anteriormente, em defeitos intraósseos, esses procedimentos cirúrgicos menos invasivos não só permitiram a obtenção de resultados clínicos favoráveis, como também minimizaram o risco de trauma cirúrgico, duração do procedimento e aumentaram a aceitação por parte do doente (Kaddas & Dereka, 2022).

Obviamente, o auxílio de lupas e/ou de microscópios cirúrgicos é obrigatório para realizar adequadamente esses procedimentos (Harrel, 1998; Harrel & Rees, 1995), o que, por sua vez, requer uma certa curva de aprendizagem para permitir que o médico execute corretamente esses procedimentos.

Outro fator crítico para otimizar os resultados clínicos é a técnica de sutura. Foi demonstrado que após a cirurgia de retalho, a resistência à tração média foi marcadamente mais fraca no retalho em contacto com o dente quando comparado ao retalho em contacto com o osso. Após 1 semana, o valor era de 1,82 N para o primeiro e 5,08 N para o segundo (Werfully et al., 2002), confirmando assim a necessidade de estabilização dos retalhos periodontais nas interfaces dos tecidos moles/duros por meio de técnicas de sutura adequadas.

Além disso, é importante ter em mente que a cicatrização após cirurgia de retalho periodontal em superfícies duras e sem vascularização é um processo mais complexo do que a cicatrização dos tecidos na maioria dos outros locais da cavidade oral, o que, por sua vez, enfatiza a necessidade do manuseio cuidadoso dos tecidos, adaptação do retalho e técnica de sutura apropriada (De Ry et al., 2022).

Vários estudos demonstraram a necessidade de controlar as forças de encerramento nas margens da ferida para minimizar o trauma tecidual. Também foi sugerido que diâmetros de sutura inferiores (ou seja, 5–0 a 7–0) têm mais vantagens comparativamente a suturas mais espessas, pois elas demonstram mais tendência à ruptura do fio de sutura do que à ruptura dos tecidos (Burkhardt et al., 2008).

Como o objetivo principal da sutura é posicionar e fixar as margens da ferida cirúrgica até que esta cicatrize ou tenha força suficiente para suportar determinadas exigências fisiológicas, são necessários pontos de ancoragem estáveis de forma a permitir estabilidade por um período suficiente para a cicatrização inicial da ferida (ou seja, 1–2 semanas de pós-operatório) (Burkhardt

& Lang, 2014).

Treino e Capacidade do Operador

O atual guia de tratamento periodontal afirma que o tratamento cirúrgico periodontal é eficaz, mas frequentemente deve ser considerada complexo e recomenda que seja executado por médicos dentistas com treino específico adicional ou por especialistas em centros de referência.

Na verdade, a cirurgia periodontal avançada (regenerativa) está além do objetivo e competência da educação na prática de ensino pré-graduado (M. Sanz & Meyle, 2010) enquanto o ensino pós-graduado em Periodontologia é especificamente projetado para fornecer competências para a solução de problemas dessa complexidade (Mariano Sanz et al., 2006, 2020; Van der Velden & Sanz, 2010).

Seleção dos materiais/técnica regenerativa

No que diz respeito à escolha dos biomateriais regenerativos para promover a cicatrização de bolsas residuais profundas associadas a defeitos intraósseos, o atual guia de tratamento proposto pela EFP na 1ª diretriz afirma: “No tratamento periodontal regenerativo, recomendamos o uso de membranas barreira ou proteínas derivadas da matriz do esmalte com ou sem a adição de enxertos derivados de osso.”

Afirma-se ainda: “Os médicos devem selecionar um biomaterial específico para ser usado de forma a promover a regeneração em defeitos intraósseos (ou envoltórios de furca Classe II) com base na satisfação dos seguintes critérios:

- (a) disponibilidade de investigações pré-clínicas sólidas que identifiquem mecanismo(s) de ação que levam à regeneração periodontal;
- (b) evidência histológica humana de regeneração na aplicação do princípio específico;
- (c) evidência de eficácia em estudos clínicos randomizados de alta qualidade e aplicáveis.

Além das recomendações dadas acima, a seleção individual de um biomaterial/tecnologia regenerativa para uma determinada situação deve ser baseada no acesso cirúrgico, na configuração do defeito e para a tomada de decisão correspondente foram propostos algoritmos de tratamento (árvores de decisão) (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2015).

Cuidados pós cirúrgicos e Manutenção

O protocolo de tratamento pós-cirúrgico e os cuidados iniciais após tratamento periodontal regenerativo foram propostas e derivam da experiência coletiva em vários ensaios clínicos.

Os protocolos empíricos geralmente incluem antibióticos profiláticos e colutórios com clorexidina para diminuir a probabilidade de infecções pós-operatórias. Além disso, os doentes geralmente são aconselhados a abster-se da remoção mecânica de placa bacteriana na área cirúrgica por até 6 semanas e recomendam-se visitas semanais para permitir a monitorização do processo de cicatrização. Mais tarde, os doentes entram num seguimento de 3 em 3 para cuidados de manutenção. Quaisquer procedimentos invasivos na área tratada devem ser evitados por até 1 ano para otimizar os resultados cicatriciais, o que inclui sondagem periodontal.

As complicações pós-operatórias mais frequentes após os procedimentos de cirurgia periodontal regenerativa podem incluir, entre outros, dor, deiscência do retalho, necrose da papila, formação de abscesso e exposição da membrana.

Antibióticos sistêmicos administrados no período perioperatório ou pós-operatório são frequentemente prescritos com o objetivo de prevenir infecções pós-operatórias e para reduzir complicações pós-cirúrgicas durante o início da cicatrização. Curiosamente, o seu efeito tem sido pouco investigado comparativamente com o uso de antibióticos sistêmicos durante a fase 2 do tratamento periodontal (Mariano Sanz et al., 2020).

Assim, na realidade da prática clínica os antibióticos são frequentemente prescritos empiricamente em conjunto com os procedimentos cirúrgicos regenerativos sem nenhuma evidência clara para apoiar essa decisão.

De modo a prevenir a infeção da ferida cirúrgica, alguns investigadores estudaram a eficácia da administração de antibióticos sistêmicos antes e durante

as primeiras semanas de cicatrização após procedimentos de GTR. Apesar da administração sistêmica, a ocorrência de infecções pós-operatórias relacionadas com as membranas barreira ainda eram frequentes, indicando que ou o medicamento administrado não era diretamente eficaz contra os microrganismos responsáveis, ou que os medicamentos não chegam às localizações-alvo em concentrações eficazes (Demolon et al., 1993; Nowzari & Slots, 1994).

Numa revisão sistemática recente Nibali e cols., incluíram os dados de 2 revisões sistemáticas (Søren Jepsen et al., 2020; Nibali et al., 2020) que por sua vez incluíam 105 estudos clínicos randomizados, estudos esses que foram utilizados para explorar o benefício do uso de antibióticos sistêmicos (AB). Ao mesmo tempo, a frequência de eventos adversos/infecções pós-operatórias foi monitorizada. Curiosamente, não houve nenhuma evidência direta, apenas indireta de baixa qualidade para o benefício da administração sistêmica de antibióticos associada a procedimentos regenerativos em defeitos intraósseos e nenhuma evidência de benefício para a sua utilização quando os procedimentos de regeneração foram em lesões de furca. Não foram encontradas diferenças nos eventos adversos/complicações entre o grupo que recebeu AB e o que não recebeu. Nos poucos estudos que se fez uma comparação direta quando a cirurgia foi em defeitos intraósseos, além do eritema e edema, não se verificaram complicações pós-operatórias graves, tais como supuração, esfoliação do enxerto ósseo, perfuração do retalho e dor pós-operatória em qualquer um dos grupos. Dos estudos sobre defeitos intraósseos, incluídos numa meta regressão de braço único apenas quatro relataram efeitos adversos ou infecções pós-operatórias após o uso de membranas. Uma maior frequência de efeitos adversos pós-operatórios foi encontrada após tratamento regenerativo de furcas, principalmente aquando do uso de membranas não reabsorvíveis, no entanto, sem diferenças significativas entre ambos braços de tratamento com ou sem antibiótico pós-operatório (Nibali et al., 2022).

Com base nesses achados, a ausência de profilaxia antibiótica sistêmica aquando da cirurgia periodontal regenerativa não parece aumentar a frequência de complicações pós-operatórias e não deve ser visto como um erro de tratamento (K. Jepsen et al., 2023).

Notavelmente, apesar de uma intervenção com antibióticos sistêmicos (Amoxicilina e Metronidazol, como geralmente prescritos para tratamento de

infecções periodontais) uma complicação pós-operatória não pode ser resolvida devido à presença de espécies multirresistentes de *Enterobacter spp* (K. Jepsen et al., 2022), o que por sua vez reforça a menor indicação para a administração de antibioterapia nestes procedimentos.

Foi demonstrado que o tratamento periodontal regenerador pode ser aplicado a dentes com prognóstico incorrigível (Hopeless) e tem potencial de mudar o seu prognóstico; concluiu-se que pode ser uma alternativa adequada à extração de dentes periodontalmente comprometidos com defeitos intraósseos até ou além do ápex radicular (Pierpaolo Cortellini et al., 2011).

Após 10 anos e sob um rigoroso programa de manutenção periodontal os mesmos autores verificaram uma taxa de sobrevivência de 88% nestes dentes gravemente comprometidos e que foram tratados com a abordagem regeneradora. A sobrevivência sem complicações foi 6,7 a 9,1 anos (Pierpaolo Cortellini et al., 2020).

Avaliação de Risco nos procedimentos regenerativos em defeitos intraósseos periodontais

A previsibilidade dos procedimentos regenerativos periodontais, como falado anteriormente, pode ser influenciada por uma série de variáveis, incluindo a morfologia do defeito, a técnica cirúrgica, a seleção dos biomateriais e a experiência do clínico (Pierpaolo Cortellini & Tonetti, 2015; Kao et al., 2015).

Muito importante notar que a superfície radicular atua como uma margem da ferida cirúrgica durante a regeneração e portanto, a habilidade para limpar essa superfície é fundamental para o sucesso do tratamento regenerador (Levine et al., 2023).

Assim, diversos fatores devem ser considerados no planeamento da cirurgia periodontal regenerativa. *Checklists* e ferramentas para avaliações de risco têm sido desenvolvidas para padronizar o diagnóstico de diferentes situações, prever o prognóstico mais precisamente e reduzir o erro humano (Renouard & Amalberti, 2017).

Baseado na Avaliação de risco estético desenvolvida pela ITI – Internacional Team for Implantology e na avaliação de risco periodontal

desenvolvida por Lang e Tonetti em 2003 (Lang & Tonetti, 2003), Levine e cols., desenvolveram um diagrama de avaliação de risco para os procedimentos regenerativos em defeitos intraósseos periodontais (Levine et al., 2023)

O racional para as variáveis incluídas foram o impacto no potencial de cicatrização, a habilidade de limpar a superfície radicular, manter um controlo de placa excelente e no risco estético (risco de recessão). Assim dividiram em quatro níveis conforme a tabela 2.

		Low	Medium	High
Patient factors	Medical status	Healthy, uneventful healing		Compromised healing
	Smoking habit	Nonsmoker	Light smoker (≤ 10 cig/day)	Heavy smoker (> 10 cig/day)
	Plaque control	FMPS $\leq 15\%$	FMPS 16–24%	FMPS $\geq 25\%$
	Patient's compliance to SPC	Compliant	Erratic	Poor compliance
	Patient's expectations	Realistic		Unrealistic
Tooth factors	Site-specific periodontal prognosis based on Periodontal Risk Score (PRS)	PRS 1–4	PRS 5–7	PRS 8–11
	Occlusal trauma/mobility management	Controllable		Uncontrollable
	Endodontic condition	Vital with perio defect not involving apex Adequate endodontic treatment	Existing root canal therapies should be carefully evaluated	Vital with perio defect involving apex Inadequate endodontic treatment Nonvital
	Status of the root surface	Flat	Concave	2 fused roots
	Soft tissue anatomy	Soft tissue intact		Soft tissue defects
	Gingival phenotype: GT and KTW	Thick	Thin with a ≥ 2 mm-wide band of KTW	Thin without/with a narrow band of KTW
Defect factors	Defect anatomy	3-wall Narrow Deep	2-wall	1-wall Wide Shallow
	Furcation involvement	None	Class I or II	Class III
	Cleansable through surgical access	Yes Anterior region	Yes Posterior region	No
	Contained defect	Yes 1–2 sides of the root involved		No ≥ 3 sides of the root involved
Operator factors	Level of experience	Experienced		Beginner
	Environmental stress factors	Low	Medium	High
	Using checklist	Yes		No

Abbreviations: FMPS: full-mouth plaque score; GT: gingival thickness; KTW: keratinized tissue width; SPC: supportive periodontal care.

Tabela 2 - Fatores e análise de risco pré-tratamento periodontal regenerador - Adaptado de (Levine et al., 2023)

Fatores relacionados com o doente

- História médica (diabetes, stress), hábitos tabágicos, colaboração com a higiene oral e manutenção, expectativas (desejo em manter ou não o dente, o custo esperado, a invasão do procedimento).

Fatores relacionados com o dente

- Prognóstico do dente, mobilidade dentária, vitalidade pulpar, morfologia radicular (ex: sulcos anatómicos), anatomia dos tecidos moles, fenótipo gengival.

Fatores relacionados com o defeito

- Anatomia do defeito (profundidade, largura, paredes residuais), envolvimento de furca associados, capacidade de limpar o defeito, defeito contido ou não contido.

Fatores relacionados com o operador

- Experiência do clínico, capacidades cirúrgicas, ambiente stressante e uso das *checklists* para o procedimento.

Assim, a previsibilidade dos procedimentos regenerativos mantém-se como uma tarefa importante. O uso destes diagramas de risco pode ajudar os clínicos na tomada de decisão e pode ajudar a explicar a situação ao próprio doente, de forma a melhorar o seu conhecimento dos resultados esperados após a cirurgia.

Tecnologia e Investigação futura: Engenharia de Tecidos e Biotecnologia

A engenharia de tecidos desempenha um papel significativo na medicina regenerativa e consiste em três elementos básicos: células, *scaffolds* (estruturas) e fatores de crescimento. Destes, as células estaminais são cruciais dada a sua capacidade de autorrenovação e diferenciação em uma variedade

de tipos celulares. Muitos modelos animais e estudos clínicos (P. M. Bartold et al., 2016; Trounson & McDonald, 2015) confirmaram que a engenharia de tecidos baseada em células-tronco/células estaminais alcançou um resultado favorável na regeneração de tecidos periodontais. No entanto, a sua aplicação clínica é dificultada por diversas questões, como a aquisição das células-tronco, expansão *in vitro*, imunogenicidade e questões éticas. O fenômeno da cicatrização de feridas sugere que é possível aproveitar o potencial regenerativo intrínseco dos tecidos endógenos para reparo e regeneração tecidual sem a ajuda de células-tronco exógenas (Wu et al., 2018).

No entanto, os processos regenerativos endógenos são geralmente limitados e incapazes de regenerar com sucesso muitos tecidos. Portanto, as estratégias atuais para a medicina regenerativa endógena visam facilitar o recrutamento de populações de células com capacidade de reparo para locais lesionados através da promoção da mobilização e do direcionamento celular (X. Wang et al., 2022).

As células-tronco mensquimais MSCs originam-se na mesoderme e possuem propriedades imunomoduladoras, funções anti-inflamatórias, bem como a capacidade de regular a comunicação e função intercelular via secreção parácrina (Pittenger et al., 2019), o que as torna as células tronco mais utilizadas em investigação atualmente (Zhuang et al., 2021).

Os avanços na engenharia de tecidos baseada em MSCs deram origem a novas estratégias terapêuticas para dentes, para a reparação e regeneração periodontal. As células-tronco aplicadas na regeneração periodontal podem ser classificadas como células-tronco dentárias e células-tronco não dentárias. As células-tronco dentárias incluem células-tronco de origem pulpar (DPSCs), células-tronco de origem no ligamento periodontal (PDLSCs), células do folículo dentário, células-tronco com origem em dentes decíduos esfoliados (SHED), células-tronco com origem em apical da papila e MSCs gengivais (GMSCs) (Magalhães et al., 2021; Zhai et al., 2019)

Entre estas, as PDLSCs (Ding et al., 2010; Seo et al., 2004; Zhu & Liang, 2015) são as mais comumente utilizadas no tratamento periodontal regenerador, dado à sua capacidade de diferenciação em várias linhas celulares, propriedades anti-inflamatórias e propriedades de imunomodulação (Liu et al., 2012).

Em relação às de origem não dentária estão incluídas as células-tronco de origem embrionária, células-tronco de pluripotência induzida, MSCs com origem na medula óssea (BMMSCs) e células-tronco derivadas do tecido adiposo. Há descrições a relatar a capacidade das BMMSCs em se diferenciar em ligamento periodontal, pois têm uma forte capacidade de diferenciação osteogênica, permitindo que a medula óssea se torne uma das principais fontes de células-tronco para a regeneração periodontal (Du et al., 2014; Ishikawa et al., 2009; Kawaguchi et al., 2004).

Transplantar um número adequado de células com viabilidade ideal para os defeitos e garantir que permanecem funcionais é o primeiro passo para alcançar a eficácia clínica das terapias celulares. Portanto, é essencial escolher um método apropriado para o transporte celular. Quando administradas como suspensão na área dos defeitos periodontais, há pouco tempo para que as células possam aderir, o que resulta em baixa sobrevivência celular e aumenta o risco de migração celular para outras partes do corpo (Mooney & Vandenberg, 2008).

Essas deficiências são mitigadas quando se usam agregados celulares, que são um aglomerado de células ligadas umas às outras através da proliferação celular e/ou agregação celular e são valiosos para estudar o desenvolvimento de tecidos (Guo et al., 2021; Hu et al., 2016).

Vários estudos mostraram a função celular aprimorada em agregados celulares comparativamente com as encontradas em suspensões unicelulares, funções como a potência imunomoduladora, a diferenciação em várias linhas de agregados, melhor viabilidade celular e maior taxa de sobrevivência após implantação *in vivo* (J. Zhang et al., 2021).

Os agregados celulares podem ser produzidos por vários métodos, entre eles, a técnica *cell sheet* que é a mais frequentemente utilizada na regeneração periodontal. Esta técnica retém uma grande quantidade de matriz extracelular (ECM), que fornece um microambiente para a sobrevivência celular, auxilia na manutenção do tronco celular, melhora a viabilidade, promove a adesão celular às áreas danificadas e estimula o alojamento na célula hospedeira (J. Wang et al., 2014).

No entanto, apenas uma fina camada celular seria insuficiente para a regeneração de grandes defeitos periodontais. Um estudo adicionou 50 µg/mL

de ácido ascórbico ao meio de cultura celular, prolongou a cultura por 14 dias e relatou um aumento na secreção de proteínas da ECM, como colagénio tipo I, laminina e fibronectina (Yang et al., 2009).

Raju e cols., fabricaram um composto tridimensional com 10 camadas celulares. Verificaram que apenas a camada celular completa, combinada com a ligação funcional às fibras semelhantes ao ligamento periodontal da raiz do dente, foi capaz de demonstrar a renovação física da estrutura osso-ligamento tanto em transplante ectópico como ortotópico (Raju et al., 2020).

Zhang e cols., combinou PDLSCs com BMMSCs, e melhorou significativamente a expressão de genes e proteínas relacionadas ao osso e à ECM (H. Zhang et al., 2016).

Para resolver problemas, como a necrose e inflamação do tecido transplantado, um estudo anterior misturou PDLSCs e células endoteliais com origem umbilical humana (HUVECs) para transplante, o que levou à formação de tecidos semelhantes ao ligamento periodontal *in vivo* e mais lumens de vasos sanguíneos (Panduawala et al., 2017).

Além disso, vários estudos conseguiram melhorar a regeneração periodontal através da adição de moléculas bioativas ou materiais de enxerto ósseo com o intuito de melhorar as propriedades e resistência mecânica dos derivados celulares (X. Wang et al., 2022).

[Tecnologia e Investigação futura: Terapia celular na regeneração periodontal](#)

Perspetivas sobre a capacidade regenerativa do periodonto, juntamente com avanços na biologia das células-tronco/células estaminais e na medicina regenerativa, introduziram novas abordagens terapêuticas baseadas em terapia celular com o objetivo de melhorar a eficácia e a previsibilidade do tratamento periodontal regenerador (F. M. Chen et al., 2009; Lin et al., 2009).

O crescimento da investigação nesta área tem sido exponencial, como demonstrado pelo fato de que 5,9% da pesquisa científica foram publicados entre 1990 e 1999, 52,9% entre 2000 e 2009 e 41,2% entre 2010 e maio de 2013 (Bright et al., 2015).

As áreas da medicina dentária onde a terapia celular têm demonstrado aplicação são a cirurgia oral e cirurgia maxilofacial através do uso das células-

tronco mesenquimais (MSCs) da medula óssea, uma vez que favorecem claramente a diferenciação osteogênica comparativamente a outras linhagens celulares (Zaky & Cancedda, 2009).

Em estudos com modelos animal, as MSCs da medula óssea têm sido utilizadas em *scaffolds* cerâmicos de hidroxiapatita fosfato tricálcico (De Kok et al., 2005; Weng et al., 2006) e tem sido possível observar regeneração óssea em defeitos alveolares, bem como melhorar o contato do osso regenerado ao implante quando comparado com enxertos ósseos autógenos com a adição de plasma rico em plaquetas (Yamada et al., 2004).

As MSCs da medula óssea também foram testadas em combinação com vários *scaffolds* em procedimentos para elevação do seio maxilar 65 e no tratamento regenerativo de defeitos de fenda palatina (Hibi et al., 2006; Moreau et al., 2007).

Esses estudos sugerem que a terapia celular pode promover a capacidade regenerativa de diferentes enxertos ósseos e, conseqüentemente, reduzir ou eliminar a morbidade do local dador associada à recolha do enxerto de osso autólogo. A implementação dessas estratégias do uso da terapia celular no tratamento periodontal, ainda é dificultada por condições inerentes ao isolamento e caracterização das MSCs autólogas. Uma vez isoladas, ainda há a dificuldade perante a identificação da cultura *ex vivo* apropriada antes da reimplantação das mesmas. Além disso, a seleção do *scaffold* ou transportador mais adequado também é importante, bem como os potenciais riscos e limitações de disponibilidade associadas ao transplante alogénico das células. As MSCs adultas podem ser encontradas em uma variedade de tecidos dentários e são geralmente designadas pelo seu tecido de origem, como MSCs derivadas da polpa dentária ou MSCs derivadas do tecido adiposo (Hynes et al., 2012; Lin et al., 2009; Yoshida et al., 2012).

Da mesma forma, o ligamento periodontal abriga nichos de MSCs que desempenham papéis importantes na manutenção da capacidade regenerativa do periodonto. Na regeneração periodontal, as abordagens com terapia celular têm sido principalmente à custa de MSCs derivadas do ligamento periodontal, uma vez que demonstraram maior potencial para promover a regeneração periodontal (Tsumanuma et al., 2011), ao contrário das MSCs da medula óssea, que apresentam maior potencial de regeneração óssea. As MSCs do ligamento

não possuem apenas características de células-tronco que incluem auto-renovação, multipotência e propriedades imunomodeladoras semelhantes às MSCs da medula óssea, mas também possuem um potencial único para originar tecido do ligamento periodontal (F.-M. Chen et al., 2012).

As MSCs do ligamento periodontal também demonstraram capacidade de se diferenciar em cementoblastos, conforme indicado por alterações morfológicas, aumento da atividade da fosfatase alcalina, aumento da mineralização da matriz e expressão regulada positivamente por genes associados à mineralização (Ma et al., 2008).

A maior parte da investigação experimental sobre terapias celulares na regeneração periodontal aplicou MSCs de diferentes fontes intraorais em diferentes modelos animais com diferentes *scaffolds* (Javier Nuñez et al., 2019).

O primeiro relatório sobre o uso de MSCs humanas do ligamento periodontal utilizou como transportador uma estrutura de hidroxapatita-fosfato tricálcico para o tratamento de defeitos periodontais criados artificialmente no molar mandibular de seis ratos imunodeficientes. Oito semanas depois, os autores encontraram uma fina camada de um tecido semelhante ao cimento com fibras de colagénio condensado aderidas, semelhantes às fibras de Sharpey (Seo et al., 2004).

Tendo por base uma fenestração, num modelo experimental em cães, a combinação entre o coágulo sanguíneo autólogo com células semelhantes a fibroblastos verificou-se uma formação limitada de cimento (9%-12% da fenestração) (Doğan et al., 2003).

Contudo foram encontrados melhores resultados num modelo experimental semelhante, mas com o uso de ácido hialurónico como transportador de células semelhantes a fibroblastos, tendo se atingido 54% de área com novo cimento (Akizuki et al., 2005).

No caso dos defeitos intraósseos de três paredes, obtiveram-se resultados ainda superiores. Usaram-se três camadas de MSCs derivadas do ligamento periodontal com β - Fosfato tricálcico. A análise histométrica mostrou regeneração periodontal completa em todos os defeitos experimentais com um crescimento médio de cimento em 78% do defeito (Iwata et al., 2009).

A espessura do cimento recém-formado era significativamente superior no grupo que recebeu MSCs derivadas do ligamento periodontal

comparativamente ao grupo controlo. Fibras de colágeno densas e bem orientadas estavam ligadas perpendicularmente ao tecido semelhante ao cimento no grupo que recebeu a terapia celular (Wikesjö et al., 2004) enquanto as fibras de colagénio eram raras no grupo controlo. Não foi encontrada diferença significativa na percentagem de regeneração óssea alcançada por ambos os grupos (Tsumanuma et al., 2011).

A capacidade das células, de origem animal, derivadas do cimento e do ligamento periodontal para promover regeneração periodontal foi avaliada em modelos experimentais de defeitos periodontais intraósseos de três paredes e em defeitos supraósseos, em cães beagle. Utilizou-se uma esponja de colagénio como transportador. A evidência histológica mostrou que ambos grupos celulares obtiveram percentagens semelhantes de regeneração periodontal, com 77% (3,98 mm) de novo cimento no grupo das células derivadas do cimento e 74% (4,07 mm) no grupo das células derivadas do ligamento periodontal. Ambos os resultados foram significativamente superiores ($P < 0,05$) ao grupo controlo (somente esponja de colagénio), que por sua vez alcançou 28% (1,56 mm) de regeneração periodontal. A nova formação óssea ocorreu de forma semelhante em todos os grupos, representando 54%, 57% e 48%, respetivamente (J. Nuñez et al., 2012; Javier Nuñez et al., 2018).

Estes resultados sugerem claramente que o uso da terapia celular tem potencial para promover a regeneração em defeitos contidos, abrindo o caminho para o uso destas abordagens em tratamentos periodontais mais desafiadores. Ao contrário das diferentes aplicações em cirurgia oral e maxilofacial com as MSCs da medula óssea, a maioria das aplicações da terapia celular na regeneração periodontal não foi capaz de demonstrar um impacto significativo quando comparada às terapias padrão. O ambiente de cicatrização diferente entre as aplicações pode explicar essas diferenças. Na cirurgia oral e maxilofacial, a cicatrização ocorre num ambiente fechado onde a probabilidade de exposição e contaminação da estrutura e das células é muito reduzida, enquanto na regeneração periodontal, as hipóteses de exposição e contaminação são superiores. Nestas indicações a seleção do meio de transporte e o manuseio adequado dos tecidos moles durante a cirurgia, tornam-se fatores cruciais para criar um ambiente propício à regeneração (Javier Nuñez et al., 2019).

Aplicações Clínicas e Resultados do Tratamento periodontal regenerador nos defeitos intraósseos

Avaliação do resultado e sucesso a longo prazo

O objetivo geral do tratamento periodontal é restabelecer a saúde periodontal e contribuir para o bem-estar oral e geral. Este objetivo deveria ser alcançado preservando o maior número possível de dentes, pelo maior tempo possível. Está bem estabelecido que as condições clínicas alcançadas com o tratamento periodontal convencional, não cirúrgico ou cirúrgico, pode ser mantido por várias décadas, desde que o doente mantenha um nível adequado de higiene oral (Axelsson et al., 2004; Giedre Matulienė et al., 2008).

Assim, se um tratamento for considerado melhor que o tratamento periodontal convencional, os resultados desse tratamento devem ter a capacidade de se manter por um longo período. Neste contexto, os resultados histológicos obtidos após procedimentos periodontais regenerativos mostram variabilidade em termos da composição tecidual relativa aos vários constituintes do periodonto, principalmente dependendo do tipo de biomaterial e/ou substituto ósseo utilizado (Laugisch et al., 2019; Anton Sculean et al., 2015).

Pois, por exemplo, o uso de osso bovino desproteínizado – um material dificilmente reabsorvível – resulta num periodonto regenerado, onde o novo tecido ósseo contém um número substancial das partículas do enxerto após a cicatrização completa ter ocorrido (Anton Sculean et al., 2008; Andreas Stavropoulos & Wikesjö, 2010).

É assim relevante avaliar o resultado a longo prazo dos vários procedimentos regenerativos periodontais e o possível impacto da presença das partículas dos enxertos de substitutos ósseos. Uma revisão sistemática realizada há relativamente pouco tempo fez avaliação da literatura sobre os resultados a longo prazo do tratamento periodontal regenerativo em defeitos intraósseos. Nesta revisão sistemática, foram incluídos apenas estudos clínicos randomizados sobre o tratamento periodontal regenerador com um tempo de seguimento médio maior ou igual a 3 anos, mas foram identificados estudos com um seguimento mínimo maior ou igual a 2 anos, o que já permite estabelecer um

padrão adequado para a tomada de decisões relativamente aos procedimentos regenerativos (Andreas Stavropoulos et al., 2021).

Nesta revisão encontramos trinta publicações com período de seguimento médio de 3 a 5 anos (19 estudos) e de longo prazo superiores a 5 anos (11 estudos), foi possível encontrar 6 abordagens regenerativas/reconstrutivas:

- (1) enxertos ósseos
- (2) regeneração tecidual guiada (GTR)
- (3) proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD)
- (4) enxerto ósseo com GTR
- (5) enxerto ósseo com EMD
- (6) várias combinações, incluindo aquelas que usam tipos diferentes de fatores de crescimento derivados do sangue (BC).

Os tratamentos mais descritos foram a GTR e o uso das EMD, sem uso adicional de enxertos/substitutos ósseos (14 e 9 grupos diferentes, respectivamente), a GTR foi realizado principalmente com membranas reabsorvíveis (apenas 5 grupos de 24 usaram membranas não reabsorvíveis).

O mais usado dos materiais de enxerto foram os enxertos aloplásticos (11 grupos) e xenoenxertos (8 grupos), enquanto 5 grupos combinaram BC com GTR, EMD e/ou enxertos ósseos.

Nove estudos forneceram informações sobre os resultados a longo prazo da cirurgia periodontal convencional (ou seja, retalho de acesso para desbridamento (OFD)). Em média, a profundidade de sondagem residual variou de $3,9 \pm 1,5$ mm a $5,6 \pm 1,1$ mm e de $4,5 \pm 1,8$ mm a $7,6 \pm 2,1$ mm a médio e longo prazo, respetivamente.

Os valores correspondentes dos dentes tratados com a abordagem regenerativa variaram de $2,1 \pm 0,4$ mm (num grupo tratado com EMD+BC) a $4,7 \pm 1,2$ mm (num grupo tratado com GTR) a médio prazo e a partir de $2,9 \pm 0,9$ mm a $5,8 \pm 1,9$ mm (ambos nos grupos tratados com GTR) a longo prazo.

Coletivamente, em 47 dos 50 grupos estudados, a profundidade de sondagem residual após as abordagens regenerativas estava, em média, num nível que é considerado sustentável para o tratamento periodontal de manutenção, ou seja, profundidade de sondagem inferior a 5 mm. No entanto, é

importante notar que este foi o caso em apenas 4 dos 9 grupos tratados com o OFD.

A presença de bolsas profundas maiores ou iguais a 6 mm mostrou um risco 10 vezes maior de perda dentária em comparação com dentes sem bolsas (Giedre Matulienė et al., 2008).

Em relação ao nível de inserção clínico, o intervalo foi de $0,8 \pm 1,4$ mm a $1,7 \pm 1,3$ mm e $1,2 \pm 2,4$ mm a $3,7 \pm 3,4$ mm a médio e longo prazo, respectivamente, em dentes tratados com OFD.

Os valores correspondentes em dentes tratados com a abordagem regenerativa variaram de $1,6 \pm 1,5$ (GTR) mm a $5,4 \pm 1,2$ mm (enxerto ósseo + BC) a médio prazo e a partir de $1,5 \pm 1,2$ mm a $5,2 \pm 2,6$ mm (ambos nos grupos tratados com GTR) a longo prazo.

Coletivamente, o ganho de inserção clínica após as abordagens regenerativas/reconstrutivas foi, em média, maior ou igual a 3 mm em mais da metade dos grupos (29 de 50 grupos), enquanto esse foi o caso em apenas 1 dos 9 grupos tratados com OFD.

Além disso, por meio de uma meta-análise, tentou-se estabelecer uma hierarquia de tratamento, ou seja, qual tratamento foi superior em termos de profundidade de sondagem residual e de ganho de inserção clínica.

Os tratamentos mais eficazes foram as abordagens combinadas, incluindo o uso de enxerto/substituto ósseo (por exemplo, enxerto + GTR, ou Enxerto + EMD), o que significa que as terapias isoladas apresentaram mais profundidade de sondagem residual e menor ganho de inserção clínica, comparativamente com as abordagens combinadas.

Na verdade, em revisões sistemáticas relativamente recentes de estudos pré-clínicos (Ivanovic et al., 2014) e estudos histológicos em humanos (Anton Sculean et al., 2015) sobre o tratamento periodontal regenerativo, a aplicação única de enxertos ósseos e/ou substitutos ósseos em defeitos periodontais não leva previsivelmente a ganhos substanciais no que à regeneração periodontal diz respeito. Em vez disso, uma porção das partículas dos enxertos/substitutos ósseos muitas vezes permanecem encapsuladas no tecido conjuntivo.

Em oposição, os enxertos ósseos em combinação com outras abordagens regenerativas (por exemplo, GTR ou EMD) fornecem resultados superiores e mais previsíveis.

Neste contexto, deve ser mencionado também que os enxertos em combinação com os derivados do sangue, não melhoram necessariamente o resultado do tratamento de forma significativa, comparativamente com o uso do enxerto isolado.

Conforme relatado noutras revisões sistemáticas recentes, a utilização de plasma rico em plaquetas (Hou et al., 2016) ou fatores de crescimento derivados de plaquetas (Khoshkam et al., 2015) não conseguiram fornecer qualquer benefício adicional em termos de resultados clínicos, enquanto o uso de fibrina rica em plaquetas (PRF) parece resultar em melhorias clínicas significativas comparativamente ao uso de enxerto ósseo isolado. No entanto, há poucas informações sobre os resultados a médio ou longo prazo do tratamento com uso adjuvante de PRF (Miron et al., 2021).

Entre os estudos incluídos na referida revisão (Andreas Stavropoulos et al., 2021) 25 publicações analisaram a perda dentária. Em geral, a perda dentária foi diminuta, com apenas uma fração de estudos a relatar perda maior ou igual a 1 dente; especificamente, apenas 0,4% dos dentes tratados com a abordagem regenerativa/reconstrutiva foram perdidos devido à recidiva da periodontite, enquanto o número correspondente de perda de dentes, previamente tratados com OFD, foi de 2,8%. Assim, as melhorias clínicas observadas após tratamento regenerativo/reconstrutivo a médio e longo prazo podem ser traduzidas em maior retenção/sobrevivência dentária.

É importante salientar que a maior parte da perda dentária foi somente a partir do 5º ano de seguimento após o tratamento, assim, o tratamento regenerativo/reconstrutivo aumentou a sobrevivência de dentes que estavam comprometidos no início do estudo.

A baixa taxa de perda dentária após tratamento periodontal regenerador está relacionada às observações de que apenas uma reduzida fração de dentes tratados apresentou alguma perda da inserção clínica ganha no pós-operatório.

Além disso, essas descobertas implicam que a presença de partículas de enxertos/substitutos ósseos dentro dos tecidos periodontais regenerados/reconstruídos não tem, por si só, qualquer consequência sobre a estabilidade dos tecidos periodontais ao longo dos anos.

Em perspetiva, a recidiva da doença e perda dentária após o tratamento periodontal regenerador dependem em grande parte da adesão do doente aos

cuidados de higiene oral, ao protocolo de manutenção a que este está sujeito, bem como aos hábitos tabágicos que este possa ter e não deve ser atribuída apenas a um tratamento realizado vários anos antes (Axelsson et al., 2004; Harald Løe et al., 1978; G. Matulienė et al., 2010; Giedre Matulienė et al., 2008).

Assim os procedimentos regenerativos periodontais, resultam em resultados clínicos significativamente melhores em defeitos intraósseos, em comparação com a OFD, a médio e longo prazo. Isto, por sua vez, vai traduzir-se em maior retenção dentária a longo prazo e, portanto, o tratamento periodontal regenerativo/reconstrutivo é fortemente recomendado para o tratamento de defeitos intraósseos (Andreas Stavropoulos et al., 2021).

Satisfação do doente e qualidade de vida (PROMs – Patient-reported Outcome Measures)

O tratamento periodontal tem demonstrado consistentemente eficácia no controlo da periodontite, conforme pode ser observado pela redução significativa dos indicadores clínicos da doença. No entanto, os efeitos do tratamento devem estender-se muito além dos limites anatómicos da cavidade oral, com o foco sobre a experiência do doente como um fator cada vez mais importante, pois trata-se de um dos três pilares da qualidade nos cuidados de saúde, juntamente com a eficácia clínica e a segurança do doente (Graziani et al., 2017).

Foi demonstrado que a qualidade de vida melhora após o tratamento periodontal em indivíduos com vários níveis de envolvimento periodontal. Doentes com gengivite, tratados com destararização supragengival e instruções de higiene oral, mostraram uma melhoria modesta, mas significativa, na qualidade de vida relacionada à saúde oral (Cortelli et al., 2018; Goel & Baral, 2017).

Além disso, um volume maior de evidência mostrou que o tratamento da periodontite é aprovado como quase unanimemente associado a uma melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde oral (Ozcelik et al., 2007).

Mais importante ainda, uma revisão sistemática indicou que o tratamento não cirúrgico resultou numa melhoria da qualidade de vida, independentemente do instrumento ou da técnica de instrumentação não cirúrgica utilizados

(Shanbhag et al., 2012).

Um estudo clínico em doentes adultos mostrou que a melhoria da qualidade de vida após o tratamento periodontal não cirúrgico foi estável ao longo do tempo e indicou a ausência de recidivas por até 1 ano após o tratamento (Wong et al., 2012).

O tipo de tratamento administrado também teve pouco efeito na redução da qualidade de vida. Na verdade, 90 doentes com periodontite foram divididos em 2 grupos para comparar destartarização e alisamento radicular por quadrantes *versus* o protocolo *full-mouth disinfection* em sessão única. Avaliaram-se os parâmetros clínicos periodontais e a qualidade de vida relacionada à saúde oral (avaliados através dos questionários de qualidade de vida relacionados à saúde bucal do Reino Unido). Verificaram-se melhorias após o tratamento, no entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os 2 grupos de tratamento (Santuchi et al., 2016).

Curiosamente, não se observou nenhum ganho adicional em qualidade de vida após a fase cirúrgica do tratamento periodontal (Ozcelik et al., 2007).

Provavelmente, como os sintomas são resolvidos em grande parte, ou consideravelmente reduzidos, após tratamento periodontal não cirúrgico, a autopercepção da doença pode ser diminuída a tal ponto que as variações podem não ser identificadas. É importante ter em mente a possibilidade do chamado “efeito chão” que pode ser uma característica das medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde oral, ou seja, é mais difícil reduzir pontuações mais baixas na mesma magnitude que pontuações mais altas, naquilo que é a percepção do doente sobre a doença (Bajwa et al., 2007; Makino-Oi et al., 2016).

É evidente que os resultados baseados nos doentes são cada vez mais vistos como relevantes. Embora a grande maioria dos estudos tenha usado com sucesso métodos genéricos de qualidade de vida relacionados à saúde oral para refletir as percepções dos doentes, há exemplos em que também foram introduzidas medidas específicas para determinadas condições. Nesses estudos, os questionários sobre o impacto na saúde oral diária específicos para a condição tiveram melhor desempenho que as versões genéricas dos questionários para as mesmas medidas de desfecho, indicando assim, serem mais adequados para as amostras de doentes periodontais (Bernabé et al.,

2009; Tsakos et al., 2010).

Um dos aspetos mais complexos de alguns destes resultados é que eles podem ser específicos para o contexto e afetados pela cultura, a origem e as crenças internas das pessoas. Para capturar a complexidade dos padrões da percepção, tomada de decisão e motivações, têm sido utilizados métodos de pesquisa qualitativa para complementar dados quantitativos. A pesquisa qualitativa é baseada em modelos de estudo de caso ou grupos e pode ser uma ferramenta promissora para avaliar os verdadeiros resultados, mesmo quando ocorrem variações leves. Em periodontologia, a pesquisa qualitativa tem sido usada para analisar o impacto dos processos psicossociais no tratamento das doenças periodontais. Os questionários usados atualmente para avaliar a qualidade de vida estão a concentrar-se no impacto da doença na qualidade de vida de acordo com a percepção do doente. Eles também são frequentemente utilizados como resultado secundário quando se avalia o efeito potencial do tratamento periodontal na qualidade de vida. No entanto, para compreender plenamente o impacto da saúde oral na qualidade de vida, há diferentes abordagens propostas para fornecer informações adicionais. A abordagem salutogénica, em particular o conceito de senso de coerência, é orientada para as causas da saúde e não para as causas de doença (Lindmark & Abrahamsson, 2015).

Num estudo epidemiológico realizado na Suécia, tanto o senso de coerência quanto a percepção de suscetibilidade para doenças periodontais mostraram ser preditores de problemas relacionados à saúde oral que afetam a qualidade de vida (Boman et al., 2012).

Enquanto uma intervenção para aumentar o senso de coerência em crianças em idade escolar na Tailândia levou à melhoria da saúde periodontal e qualidade de vida relacionada à saúde oral (Nammontri et al., 2013).

Em suma, estes aspetos podem ajudar a elucidar e também fornecer contexto e potenciais explicações para as pontuações da qualidade de vida relacionada à saúde oral. Métodos mistos de pesquisa, integrando pesquisas qualitativas que fornecem informações mais aprofundadas e explicações com dados quantitativos tendo resultados baseados no doente, podem ser um ponto de desenvolvimento futuro neste campo, tendo por base a complexidade de cenários clínicos com o envolvimento dos doentes, como é claramente o caso

de periodontologia (Graziani & Tsakos, 2020).

Tendo em consideração a literatura estudada, é possível afirmar que o tratamento periodontal regenerador em defeitos intraósseos resulta em melhorias clínicas comparativamente às abordagens mais convencionais como os retalhos de acesso, tanto a médio como longo prazo, sendo assim possível aumentar a taxa de sobrevivência dentária. As técnicas utilizadas para regeneração periodontal são várias e, as aqui estudadas, apresentam resultados positivos para o ganho de inserção clínico, redução da profundidade de sondagem e preenchimento ósseo radiográfico.

No entanto, apesar de haver vários estudos na literatura disponível a comparar as membranas não reabsorvíveis de politetrafluoretileno expandido (ePTFE) com as membranas reabsorvíveis de colagénio para a regeneração de defeitos intraósseos periodontais, não foi possível encontrar nenhum estudo que fizesse essa comparação entre as membranas não reabsorvíveis de politetrafluoretileno de alta densidade (dPTFE) com membranas reabsorvíveis de colagénio na regeneração de defeitos intraósseos periodontais.

O que sabemos também, é que a exposição das membranas é um efeito adverso relativamente frequente, com estudos a descrever uma prevalência entre 30 e 40%. Esta exposição pode levar à infeção e a piores resultados clínicos, assim surgem as membranas de dPTFE, membrana essas com uma superfície menos rugosa que ajuda a prevenir o crescimento dos tecidos moles, com o objetivo de encerrar o retalho com maior facilidade. Estas membranas de alta densidade têm poros com cerca de 0.2 micras, o que por sua vez previne a infiltração bacteriana e apresenta menor risco de complicações em caso de exposição.

Para além disso a investigação sobre este tipo de membranas, não indica obrigatoriedade de encerramento total dos tecidos moles sobre estas membranas.

Posto este conhecimento prévio, é suposto que o presente trabalho de investigação avalie as diferenças clínicas e radiográficas da regeneração periodontal por meio de membranas de dPTFE comparativamente às membranas de colagénio em defeitos ósseos contidos, por um período de 12

meses e também se possa discutir os resultados aqui conseguidos, com aqueles alcançados nos estudos prévios que compararam outros tipos de membranas não reabsorvíveis com membranas de colagénio.

Formulação de questão clínica de acordo com os critérios PICOST:

A questão clínica que esteve na base da realização deste estudo clínico, prospetivo e controlado foi elaborada de acordo com a metodologia PICOST (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study design, Time).

P - População: Indivíduos com indicação para cirurgia de regeneração tecidual guiada em defeitos infraósseos de duas e/ou três paredes.

I - Intervenção: Cirurgia de regeneração tecidual guiada com membrana não reabsorvível de politetrafluoretileno de alta densidade.

C – Comparação: Cirurgia de regeneração tecidual guiada com membranas de colagénio.

O - Desfechos:

Primários: Nível de inserção clínico, percentagem de preenchimento ósseo periodontal do ponto de vista radiográfico.

Secundários: Idade dos grupos, género dos grupos, índice de placa bacteriana, índice de hemorragia à sondagem, supuração, profundidade de sondagem, recessão gengival, mobilidade dentária, morfologia radiográfica do defeito intraósseo, PROMs – medidas de desfecho relacionadas com o doente, duração do procedimento cirúrgico.

S - Desenho do estudo: Estudo clínico randomizado e controlado (RCT).

T -Tempo: Período de avaliação de 12 meses.

Objetivos do Estudo

Este estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado pretende avaliar comparativamente os resultados clínicos e radiográficos da regeneração tecidual guiada por membranas não reabsorvíveis de politetrafluoretileno de alta densidade com a regeneração tecidual guiada por membranas reabsorvíveis de colagénio em defeitos infraósseos de duas e/ou três paredes em Humanos, abordados cirurgicamente por uma técnica minimamente invasiva, nomeadamente a técnica *Single Flap Approach* (Leonardo Trombelli et al., 2009), durante 1 ano de seguimento.

Estão assim implicados os seguintes objetivos:

- a) Avaliação Clínica das alterações em diversos parâmetros, estabelecendo sempre a comparação entre os grupos;
- b) Avaliação Imagiológica das alterações em diversos parâmetros, estabelecendo sempre a comparação entre os grupos;

De onde surgem as seguintes variáveis:

Principais:

- 1. Nível de Inserção Clínico
- 2. Percentagem de preenchimento ósseo radiográfico

Secundárias:

- 1. Caracterização demográfica dos grupos
- 2. Índice Percentual de Placa Bacteriana
- 3. Índice de Hemorragia à Sondagem
- 4. Profundidade de Sondagem
- 5. Recessão gengival
- 6. Mobilidade dentária
- 7. Número de paredes do defeito

8. Profundidade do defeito avaliada radiograficamente
9. Largura ao nível coronal do defeito avaliada radiograficamente
10. Ângulo radiográfico do componente intraósseo em relação ao longo eixo do dente
11. Efeitos Adversos
12. Duração temporal da intervenção cirúrgica

Hipóteses do estudo

Dos objetivos referidos, surgem as seguintes hipóteses:

Hipóteses Principais:

Nível de Inserção Clínico – Inicial

H0¹ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Nível de Inserção Clínico Inicial.

H1¹ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Nível de Inserção Clínico Inicial.

Nível de Inserção Clínico – Final

H0² – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Nível de Inserção Clínico Final.

H1² – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Nível de Inserção Clínico Final.

Porcentagem de Preenchimento Ósseo Após Tratamento - Avaliada Radiograficamente

H0³ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Porcentagem de Preenchimento Ósseo Após Tratamento.

H1³ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Porcentagem de Preenchimento Ósseo Após Tratamento

Hipóteses Secundárias:

Idade dos Grupos de Estudo

H0⁴ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Idade.

H1⁴ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Idade.

Género dos Grupos de Estudo

H0⁵ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Género.

H1⁵ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Género.

Índice Percentual de Placa Bacteriana - Inicial

H0⁶ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Índice Percentual de Placa Inicial.

H1⁶ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Índice Percentual de Placa Inicial.

Índice de Hemorragia à Sondagem - Inicial

H0⁷ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Índice de Hemorragia à Sondagem Inicial.

H1⁷ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Índice de Hemorragia à Sondagem Inicial.

Supuração - Inicial

H0²³ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Cicatrização dos Tecidos.

H1²³ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Cicatrização dos Tecidos.

Profundidade de Sondagem - Inicial

H0⁸ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Profundidade de Sondagem Inicial.

H1⁸ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Profundidade de Sondagem Inicial.

Recessão Gengival – Inicial

H0⁹ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Recessão Gengival Inicial.

H1⁹ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Recessão Gengival Inicial.

Mobilidade Dentária - Inicial

H0¹⁰ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Mobilidade Dentária Inicial.

H1¹⁰ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Mobilidade Dentária Inicial.

Índice Percentual de Placa Bacteriana - Final

H0¹¹ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Índice Percentual de Placa Final.

H1¹¹ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Índice Percentual de Placa Final.

Índice Percentual de Hemorragia à Sondagem – Final

H0¹² – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Hemorragia à Sondagem Final.

H1¹² – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Hemorragia à Sondagem Final.

Supuração - Final

H0¹³ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Cicatrização dos Tecidos.

H1¹³ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Cicatrização dos Tecidos.

Profundidade de Sondagem - Final

H0¹⁴ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Profundidade de Sondagem Final.

H1¹⁴ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Profundidade de Sondagem Final.

Recessão Gengival - Final

H0¹⁵ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Recessão Gengival Final.

H1¹⁵ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Recessão Gengival Final.

Mobilidade Dentária - Final

H0¹⁶ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Mobilidade Dentária Final.

H1¹⁶ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente

significativas entre os grupos a respeito da Mobilidade Dentária Final.

Número de Paredes Do Defeito

H0¹⁷ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do número de paredes do Defeito.

H1¹⁷ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do número de paredes do Defeito.

Profundidade do Defeito Avaliada Radiograficamente

H0¹⁸ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Profundidade do Defeito Avaliada Radiograficamente.

H1¹⁸ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Profundidade do Defeito Avaliada Radiograficamente.

Largura ao Nível Coronal do Defeito Avaliada Radiograficamente

H0¹⁹ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Largura ao Nível mais Coronal do Defeito Avaliada Radiograficamente.

H1¹⁹ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Largura ao Nível mais Coronal do Defeito Avaliada Radiograficamente.

Ângulo radiográfico do componente intraósseo em relação com o longo eixo do dente

H0²⁰ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Ângulo radiográfico do componente intraósseo em relação com o longo eixo do dente.

H1²⁰ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente

significativas entre os grupos a respeito do Ângulo radiográfico do componente intraósseo em relação com o longo eixo do dente

Efeitos Adversos 8 dias

H0²¹ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito dos Efeitos Adversos aos 8 dias.

H1²¹ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito dos Efeitos Adversos aos 8 dias.

Efeitos Adversos 2 meses

H0²² – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito dos Efeitos Adversos aos 2 meses.

H1²² – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito dos Efeitos Adversos aos 2 meses.

Escala Visual Analógica – 8 dias

H0²³ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da pontuação na Escala Visual Analógica aos 8 dias.

H1²³ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da pontuação na Escala Visual Analógica aos 8 dias.

Escala Visual Analógica - 2 meses

H0²⁴ – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da pontuação na Escala Visual Analógica aos 2 meses

H1²⁴ – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da pontuação na Escala Visual Analógica aos 2 meses.

Duração Temporal da Intervenção Cirúrgica

H_0^{25} – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Tempo Cirúrgico.

H_1^{25} – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito do Tempo Cirúrgico.

Cicatrização dos Tecidos Moles até à remoção de suturas.

H_0^{26} – Hipótese Nula – Afirma a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Cicatrização dos Tecidos.

H_1^{26} – Hipótese Alternativa – Afirma a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a respeito da Cicatrização dos Tecidos.

Sabendo que a probabilidade de se rejeitar a Hipótese Nula, quando esta é verdadeira é de 5% ($\alpha=0,05$)

II Capítulo – Materiais e Métodos

Materiais e Métodos

Desenho do Estudo

Estudo clínico prospetivo randomizado e controlado, grupos paralelos com randomização balanceada (1:1), realizado entre Setembro de 2021 e Outubro de 2023, na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa e clínica privada em Braga, sempre pelo mesmo clínico (Investigador principal) com especialização na área da Periodontologia e Implantologia oral.

Estudo aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (CES-FMDUL) em 10 de Dezembro de 2020 (Ver anexo 1), onde foi respeitada a declaração de Helsinki (atualizada em 2013), para estudos clínicos.

Protocolo

Todos os participantes que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão do estudo, que leram, aceitaram e assinaram o consentimento livre e esclarecido (Ver anexo 2) foram distribuídos aleatoriamente por um dos dois grupos, neste estudo considera-se caso, cada defeito intraósseo e não cada participante, podendo o mesmo participante contribuir com mais de um defeito/caso.

A cada participante foi cedida uma cópia do consentimento informado e esclarecido.

Todo o documento foi lido em conjunto com o doente e na existência de dúvidas ou questões, as mesmas foram esclarecidas.

Todo o protocolo de tratamento, tanto do grupo teste como do grupo controlo, foi explicado a todos os participantes.

Os participantes nunca souberam qual o tipo de membrana que receberam.

Foram tomados todos os cuidados para proteger a privacidade de cada participante e todos os dados pessoais foram mantidos de forma confidencial.

Todos os participantes autorizaram que as suas fotografias clínicas e todos os registos imagiológicos fossem apresentados ou publicados, desde que a sua identidade fosse sempre mantida em sigilo.

Amostra

Os participantes incluídos forneceram informações sociodemográficas, história médica e médica dentária.

Eram elegíveis para participar no estudo se validassem os critérios de inclusão e exclusão.

Cada participante poderia contribuir com vários defeitos intraósseos, o que apenas aconteceu com um participante, tendo este contribuído com dois defeitos.

O número de casos (defeitos intraósseos) foi determinado através de um teste estatístico validado (http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html) tendo por base estudos anteriores, com metodologias semelhantes e que comparam a regeneração periodontal através de membranas não reabsorvíveis com membranas reabsorvíveis (Raul G. Caffesse, 1997; Christgau et al., 1995, 1998; Eickholz, 1997; Eickholz et al., 1998; Windisch et al., 2002).

Conforme é possível observar na figura seguinte um total de 26 casos, necessitam de entrar nesta investigação, no entanto, tendo por base a probabilidade de desistências ou *drop-outs* por perda de seguimento, considerou-se um aumento de 20% da amostra, o que totalizou a inclusão de 30 defeitos intraósseos em mesial ou distal de dentes monorradiculares ou multirradiculares sem envolvimento de furca ou com envolvimento de furca grau I.

Statistical considerations for a parallel trial where the outcome is a measurement

*Note: The power calculation uses the non-central t function, $pt(x, df, n, cen)$, and it's inverse qt
 $Power = pt(qt(0.025, n-2, 0), n-2, -(delta/sigma)/sqrt(4/n))$, power is truncated rather than rounded.
If power is specified the other parameters are found by searching.*

Request

0.05 Significance Level — 2 sided (default is 0.05, two-sided)

1.5 Standard Deviation of the outcome variable (if known)

Enter two of the following three values and the remaining value will be calculated

1. Total number of patients
2. 0.9 Power (usually 0.8 or 0.9)
3. Minimal detectable difference (specify one of the following):
 - a. 2 Difference in means
 - b. % Location of the mean of one treatment group in terms of a percentile of the other treatment group.

Calculate

Response

Calculation performed at: 25/10/2019, 16:59:01

The provided parameters were: significance level (adjusted for sidedness) = 0.025, standard deviation = 1.5, number of patients = undefined, power = 0.9, difference in means = 2, location of mean in one group as a percentile of the other group = undefined.

The variable calculated was the total number of patients.

A total of 26 patients will enter this two-treatment parallel-design study. The probability is 90 percent that the study will detect a treatment difference at a two-sided 0.05 significance level, if the true difference between treatments is 2.000 units. This is based on the assumption that the standard deviation of the response variable is 1.5.

This software developed by David Schoenfeld, Ph.D. (dschoenfeld@partners.org), with support from the MGH Mallinckrodt General Clinical Research Center. Javascript version developed by REMorse.

These calculations are based on assumptions which may not be true for the clinical trial that you are planning. We do not guarantee the accuracy of these calculations or their suitability for your application. We suggest that you speak to a biostatistical consultant when planning a clinical trial. Please contact us if you have any questions or problems using this software

Figura 11 - Considerações estatísticas para cálculo da amostra necessária para ser possível observar diferenças entre as variáveis estudadas.

Sendo a probabilidade de 90 por cento que o estudo detete uma relação entre a variável independente e a variável dependente com um nível de significância bilateral de 5% (0.05), se a alteração real da variável dependente tem um desvio padrão de 1.5 em relação à variável independente.

A amostra foi distribuída aleatoriamente, mas de forma balanceada entre o grupo teste e o grupo controlo de forma a obter-se, 15 casos no grupo teste e 15 no grupo controlo.

A aleatorização foi realizada previamente ao início do estudo, numa ferramenta online desenvolvido para esse efeito (<https://www.random.org>), onde os primeiros 15 números sorteados foi lhes atribuído o grupo teste e os segundos 15 números, o grupo controlo, de acordo com o lançamento ao ar de uma moeda.

Os participantes foram numerados pela ordem de entrada no estudo, de 1 até 30, ou seja, o participante número 1 foi o primeiro defeito intraósseo a ser incluído nesta investigação e assim sucessivamente.

Random Sequence Generator

Here is your sequence:

6
20
7
14
1
26
8
13
16
30
4
21
24
29
5
28
12
23
2
27
3
11
19
18
9
10
22
17
25
15

Timestamp: 2020-01-31 17:19:37 UTC

Again! Go Back

Figura 12 - Sequência de aleatorização gerada antes do início da investigação para alocação de tratamentos.

Ocultação

Os participantes desta investigação não tiveram conhecimento do grupo de estudo em que estavam alocados.

Da mesma forma que nem quem fez a análise estatística (H.L. e N.R.) tinham conhecimento de qual era o grupo de estudo.

Apenas o investigador principal, que foi quem executou todas as cirurgias, fez todos os registos e recolheu toda a informação clínica e radiográfica é que tinha conhecimento de qual o grupo de estudo de cada caso.

CrITÉRIOS de Inclusão

1. Mais de 21 anos de Idade.
2. Género: masculino ou feminino
3. Sistemicamente saudável
4. Doentes não fumadores ou fumadores de <10 cigarros/dia
5. Índice Percentual de Placa <15%
6. Índice Percentual de Hemorragia <15%
7. Profundidade de Sondagem do defeito $\geq 5\text{mm}$
8. Componente de defeito infraósseo avaliado radiograficamente $\geq 3\text{mm}$
9. Espaço interproximal $\geq 2\text{mm}$.
10. Presença de 2 a 3 mm de gengiva queratinizada de forma a permitir a manipulação dos tecidos e respetiva sutura.
11. Consentimento Informado devidamente lido e assinado.
12. Cumprimento de todas as consultas do protocolo de tratamento
13. Todas as intervenções cirúrgicas executadas pelo mesmo investigador.

Critérios de Exclusão

1. Doente com periodontite ativa.
2. Fumadores pesados (>10 cig/dia)
3. Doentes com contraindicações para tratamentos cirúrgicos
4. Doentes tratados ou sob tratamento intravenoso de bifosfonatos
5. Doentes com toma regular de anti-inflamatórios ou anticoagulantes.
6. Abuso crónico de drogas ou hábitos alcoólicos que comprometam a saúde geral.
7. Doentes sujeitos a terapia de irradiação na região da cabeça nos 12 meses prévios ao estudo.
8. Imunossupressão, insuficiência renal ou hepática.
9. Doentes com diabetes *mellitus* não controlado.
10. Gravidez ou em fase de amamentação.
11. Problemas psiquiátricos
12. Doentes em tratamento ortodôntico
13. Dentes com envolvimento de furca grau II ou III
14. Dentes com mobilidade $\geq$ II
15. Índice percentual de placa >15%
16. Índice de hemorragia à sondagem >15%
17. Dentes com lesão apical e envolvimento endodôntico ativo ou tratamento endodôntico mal-executado.
18. Hábitos parafuncionais severos, como por exemplo, bruxismo.

Grupos de estudo

Os participantes após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram aleatoriamente divididos em dois grupos de estudo de acordo com a ordem de entrada na investigação.

Grupo A (Teste)

Defeito Intraósseo + Membrana de dPTFE (Permamem®, Botiss)



Imagem 1 - Defeito Intraósseo associado ao primeiro molar inferior esquerdo
(36)



Imagem 2 - Colocação da membrana de dPTFE sobre o defeito intraósseo – Grupo Teste

Grupo B (Controlo)

Defeito Intraósseo + Membrana de Colagénio (Bio-gide®, Geistlich)

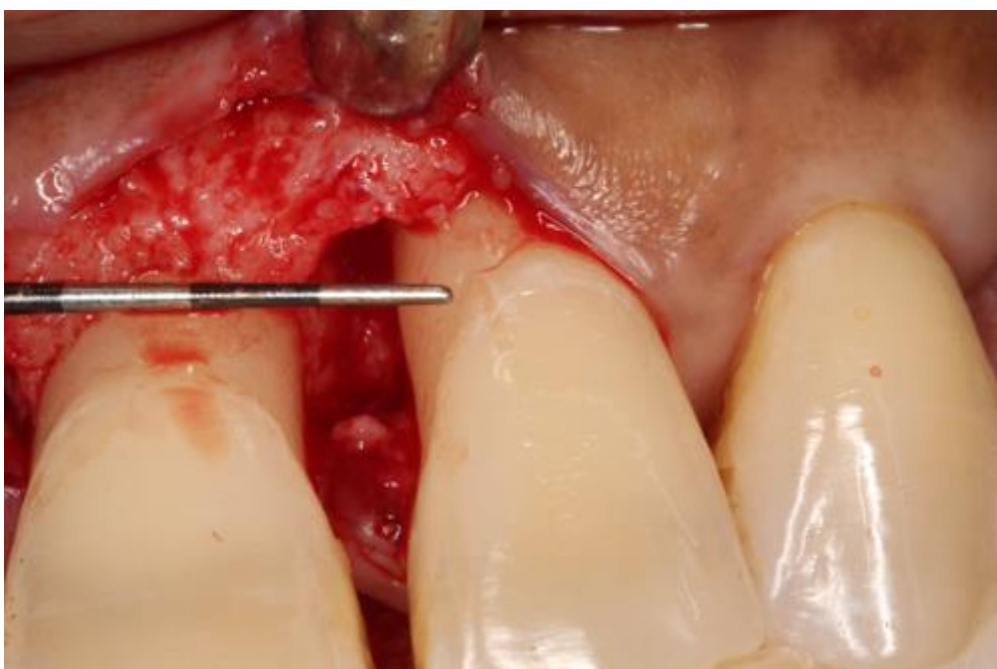


Imagem 3 – Avaliação do defeito intraósseo associado ao dente 22

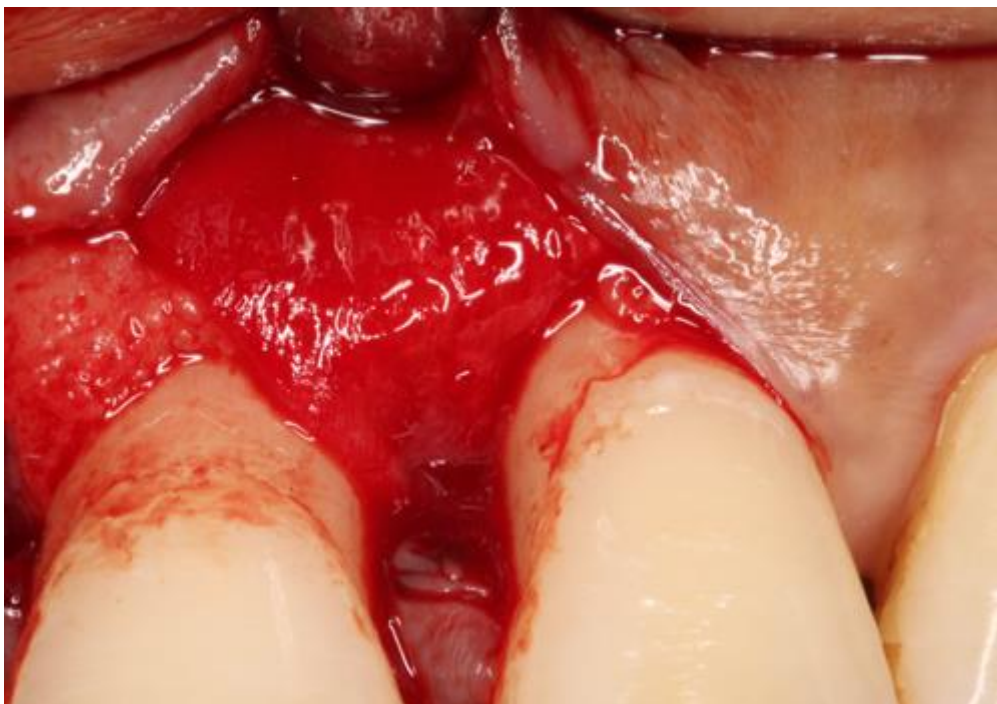


Imagem 4 - Colocação da membrana de colagénio - Grupo controlo

Todos os casos respeitaram a mesma abordagem cirúrgica (*Single Flap Approach* proposta por (Leonardo Trombelli et al., 2009)). Foram adicionados participantes à investigação até se obter um total de 30 defeitos intraósseos.

Materiais de Estudo

Os materiais utilizados nesta investigação foram armazenados nas condições recomendadas pelos fabricantes até ao momento da sua utilização.

Apenas o investigador principal, tinha acesso aos materiais, bem como às referências e lotes usados em cada participante

Foram utilizadas membranas não reabsorvíveis de politetrafluoretileno de alta densidade e membranas reabsorvíveis de colagénio.

Os dois tipos de membranas utilizadas nesta investigação têm indicação para a sua utilização em procedimentos de regeneração tecidual guiada.



Imagem 5 - Embalagem das membranas - Superior membrana de colagénio (Bio-Gide®), inferior membrana de dPTFE (Permamem®)



Imagem 6 - Membrana de dPTFE (Permamem®, Botiss)



Imagem 7 - Membrana de Colagénio (Bio-Gide®, Geistlich)

Cronograma do Estudo

Procedimento	Tempo
Leitura do Consentimento Informado e Aceitação do Mesmo, Reforço da Instrução de Higiene Oral, Explicação do Procedimento e Protocolo do Estudo.	4 semanas antes da Cirurgia. T=-1
Análise/Recolha das Variáveis Clínicas, Radiográficas (Realização de Radiografia Periapical com Posicionador Individualizado), Ferulização se necessário. Cirurgia com vista a regeneração do defeito intraósseo e Ajustes Oclusais, se necessário.	Dia da Cirurgia. T=0 (Início)
Controlo da Cicatrização, Remoção das Suturas.	Aos 7-10 dias. T=1
Avaliação do IPH, Controlo da Cicatrização, Profilaxia Profissional.	Aos 28 dias. T=2
Avaliação do IPH, Cirurgia para Remoção das Membranas Não Reabsorvíveis, Profilaxia Profissional (Grupo Teste).	Às 6 semanas. T=3a
Avaliação do IPH, Profilaxia Profissional (Grupo Controlo).	Às 6 semanas. T=3b
Avaliação do IPH, Controlo da Cicatrização, Remoção das Suturas, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral (Grupo Teste)	Aos 2 meses. T=4a
Avaliação do IPH, Profilaxia Profissional com Reforço das	Aos 2 meses.

Instruções de Higiene Oral (Grupo Controlo)	T=4b
Avaliação do IPH, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral e Ajustes Oclusais, se necessário.	Aos 3 meses. T=5
Avaliação das Variáveis Clínicas, Radiográficas, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral e Ajustes Oclusais, se necessário.	Aos 6 meses. T=6
Avaliação do IPH, IPP, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral.	Aos 9 meses. T=7
Avaliação das Variáveis Clínicas, Radiográficas, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral e Ajustes Oclusais, se necessário.	Aos 12 meses. T=8

Tabela 3 - Cronograma do Estudo (Anexo 3)

Procedimentos do Estudo

Variáveis clínicas avaliadas

Esta investigação sujeitou cada um dos participantes a 10 momentos de intervenção e/ou observação durante o período de 12 meses.

T=-1 – Consulta de avaliação inicial – pré-cirúrgica – 4 semanas antes do procedimento cirúrgico

Todos os doentes tinham sido diagnosticados com periodontite e previamente a esta investigação tinham sido submetidos a tratamento periodontal.

Nesta consulta inicial foram recolhidas todas as informações clínicas (de

acordo com a ficha no anexo 4) e imagiológicas suficientes para identificar quais os participantes eram considerados aptos para serem alocados nesta investigação.

Os participantes que cumpriram com os critérios, tiveram de ler e assinar o consentimento informado e esclarecido (Anexo 2)

Após a assinatura do consentimento foram realizados reforços na instrução de higiene oral, tendo em consideração a necessidade de uso de uma técnica de escovagem intrasulcular, onde se utilizou o método de Bass em todos os participantes.

Para a higiene interproximal todos os participantes foram instruídos para o uso de escovilhão interdentário, com as medidas dos diâmetros selecionadas de acordo com o espaço mesio-distal da respetiva localização, conforme se demonstra na figura seguinte.



Imagem 8 - Seleção do diâmetro do escovilhão interdentário

Explicaram-se os procedimentos e o protocolo do estudo de ambos grupos a todos os participantes, sem nunca se revelar a qual grupo estavam alocados.

T = 0 – Cirurgia – Dia 0 desta investigação

No dia da intervenção cirúrgica, foram recolhidas as informações clínicas com recurso a uma sonda periodontal manual PCP-12 (Hu-Friedy®).

1. Índice Percentual de Placa Simplificado (Ainamo e Bay, 1975)
Índice dicotómico, avaliado em 4 localizações por dente. Avalia a presença de placa visível na superfície e esta é marcada com pontuação 1, a ausência de placa é marcada com 0, este índice é apresentado sobre a forma de percentagem – Avaliado em todas as localizações.
2. Índice Gengival (versão simplificada de Löe & Silness, 1963)
Índice dicotómico, avaliado em 4 localizações por dente. Avalia a presença ou ausência de hemorragia na margem gengival após estimulação da mesma (aguardar 10 segundos). A presença é registada com pontuação de 1, a ausência com 0, apresenta-se sobre a forma de percentagem – Avaliado em todas as localizações.
3. Hemorragia à Sondagem (Mühlemann e Son, 1971) – Índice Dicotómico, percentual, em que a sonda periodontal é inserida até à porção mais apical da bolsa/sulco periodontal, se nesse local, houver hemorragia até 15 segundos da sondagem, o local é considerado como positivo e como tal, considerado inflamado. Esta avaliação é feita em 6 localizações por dente e é apresentada sobre a forma de percentagem – Avaliada no local do defeito.
4. Supuração – Avaliação de presença ou ausência de supuração aquando da medição da profundidade de sondagem – Avaliada no local do defeito.
5. Profundidade de Sondagem – Definido como a distância em milímetros,

arredondada por excesso à unidade, desde a margem gengival até à porção mais apical da bolsa/sulco a que a ponta da sonda periodontal é introduzida com uma força moderada. Será medida em 6 pontos por cada dente, em todos os dentes – Avaliada no local do defeito.



Imagem 9 - Supuração aquando da medição da profundidade de sondagem

6. Recessão Gengival – Medida definida como a distância desde a junção esmalte cimento até à margem coronal da gengiva livre – Avaliada no local do defeito.
7. Nível de Inserção Clínico – Definido como a distância em milímetros desde a junção esmalte cimento até à localização mais apical da bolsa/sulco atingida pela ponta da sonda. Para a sua avaliação clínica é necessário a medida da distância entre a margem gengival livre até à junção esmalte cimento de cada superfície dentária e então:
À Profundidade de sondagem é subtraído o valor da distância desde a Junção esmalte cimento até à margem da gengiva livre. Nos casos em que há recessão gengival então: À Profundidade de Sondagem é somado o valor da distância desde a Junção esmalte

cimento até à margem da gengiva livre.

8. Mobilidade Dentária – Cada dente da dentição teve a sua mobilidade classificada de acordo com a classificação proposta por Miller (1950) em 4 graus:

Grau 0: Mobilidade “Fisiológica” medida ao nível da coroa. O dente demonstra mobilidade entre 0.1 - 0.2mm no sentido horizontal.

Grau 1: Aumento da mobilidade ao nível da coroa do dente no máximo a 1mm no sentido horizontal.

Grau 2: Mobilidade visivelmente aumentada da coroa a exceder 1 mm no sentido horizontal

Grau 3: Mobilidade severa da coroa, movimento tanto no sentido horizontal como no sentido vertical.

9. Altura da banda de gengiva queratinizada - Definido como a distância em milímetros, arredondada por excesso à unidade, desde a margem gengival livre até à linha mucogengival.



Imagem 10 - Altura da gengiva queratinizada na região a ser intervencionada cirurgicamente

Após a recolha da informação clínica, passou-se à recolha da informação auxiliar de diagnóstico, nomeadamente à realização de radiografias periapicais.

Pois as radiografias proporcionam um registo permanente e podem ser usadas como base de comparação, no entanto, para que as radiografias representem uma informação válida foi necessário que para a sua realização tenham sido utilizada uma técnica paralelométrica, o mesmo brilho e contraste, foi necessário um suporte de Rinn XCP (Dentsply®), tanto para dentes anteriores como posteriores, onde o feixe do raio-x incidiu a 90º com o longo eixo do dente, de forma a tentar minimizar a distorção radiográfica.

Para garantir que as radiografias eram sempre registadas na mesma posição foi executado um registo de mordida em silicone, tendo sido utilizado o mesmo produto (base e catalisador) para todos os participantes.



Imagem 11 - Silicone utilizado (Henry Schein®) para formar as chaves para o posicionador radiográfico



Imagem 12 - Técnica paralelométrica para aquisição de imagens radiográficas
- Vista coronal



Imagem 13 - Técnica paralelométrica para aquisição de imagens radiográficas
- Vista lateral

A exposição radiográfica (KVp e tempo) foi registada de forma individual e foi respeitada em todos os registos imagiológicos dentro do mesmo indivíduo ao

longo de toda a investigação.



Imagem 14 - Informação apresentada no monitor do equipamento radiográfico em todas as aquisições de imagem



Imagem 15 – Exemplo de radiografia apical adquirida.

Após a recolha da informação clínica e imagiológica, procedeu-se à abordagem cirúrgica.



Imagem 16 - Mesa Cirúrgica utilizada em todos os procedimentos

A região do defeito intraósseo recebeu anestesia local infiltrativa, tendo sido utilizada Articaína a 4% com Epinefrina de 1:100.000 (Artinibsa – Inibsa®).

A técnica cirúrgica selecionada foi a técnica *Single Flap Approach* por (Leonardo Trombelli et al., 2009).



Imagem 17 - Profundidade de Sondagem no defeito intraósseo a ser abordado cirurgicamente

Nesta técnica, iniciamos pelas incisões intrasulculares

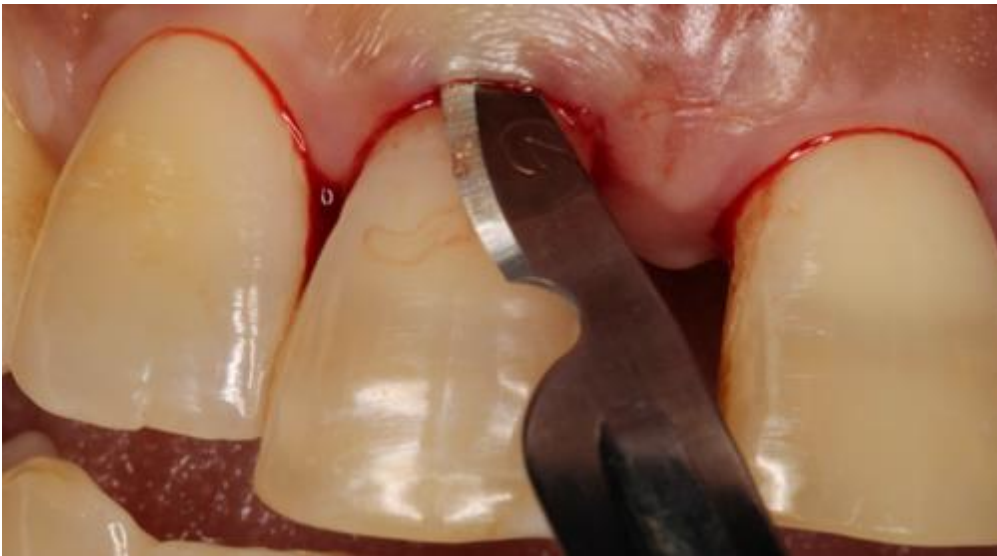


Imagem 18 - Incisão intrasulcular em vestibular da zona cirúrgica

Após a execução das incisões vestibulares, são feitas incisões interproximais, sempre intrasulculares.



Imagem 19 - Incisão intrasulcular em interproximal do defeito intraósseo

Quando estas incisões estão executadas é realizada uma incisão horizontal na base da papila interdentária.



Imagem 20 - Incisão na base da papila interdentária associada ao defeito intraósseo

Depois foi elevado um retalho em espessura total por vestibular, mantendo a papila associada ao defeito no mesmo sítio.

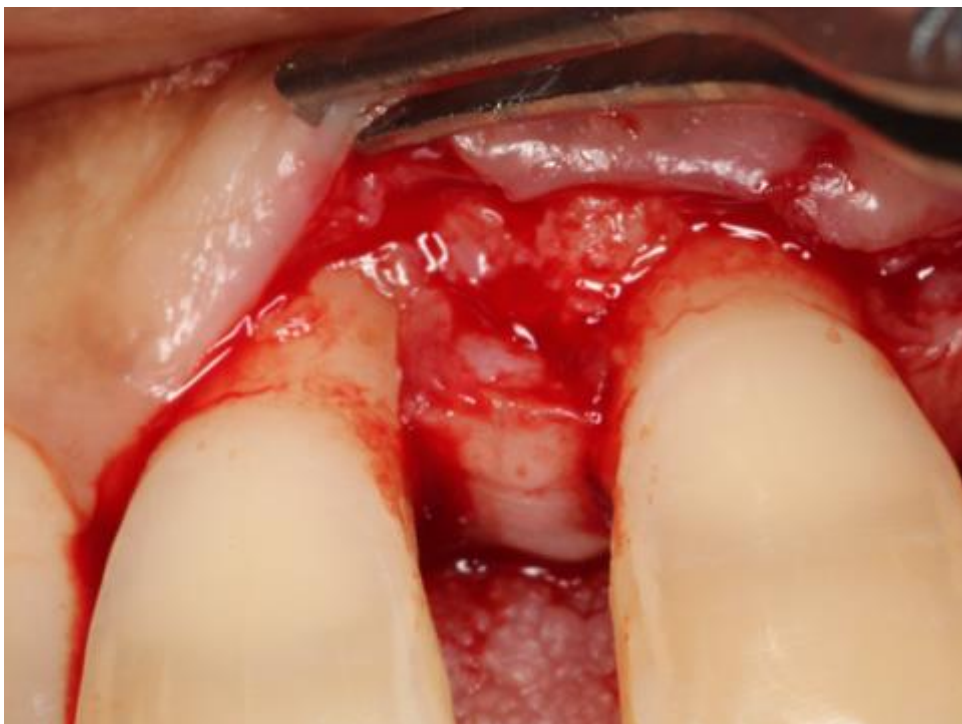


Imagem 21 - Elevação do retalho em espessura total por vestibular

A porção interna do retalho foi curetada de forma a remover o epitélio sulcular remanescente e foi eliminado todo o tecido de granulação do defeito.

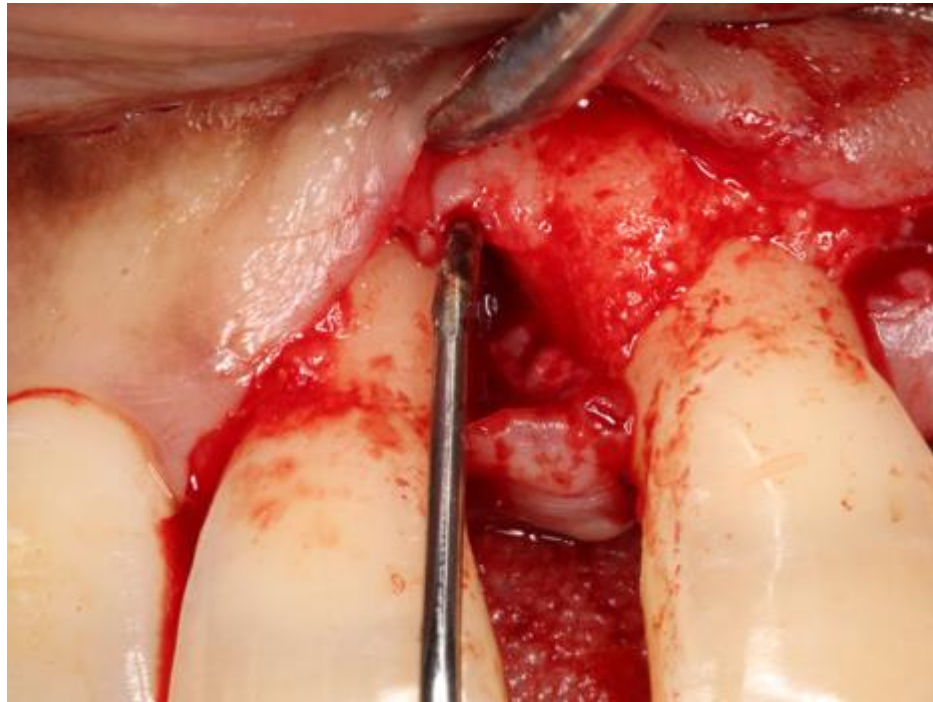


Imagem 22 - Instrumentação do defeito, tanto das paredes ósseas como radiculares, através do uso de curetas manuais

Após a remoção de todo o tecido mole, a raiz do dente será alisada através de instrumentos manuais e mecânicos.

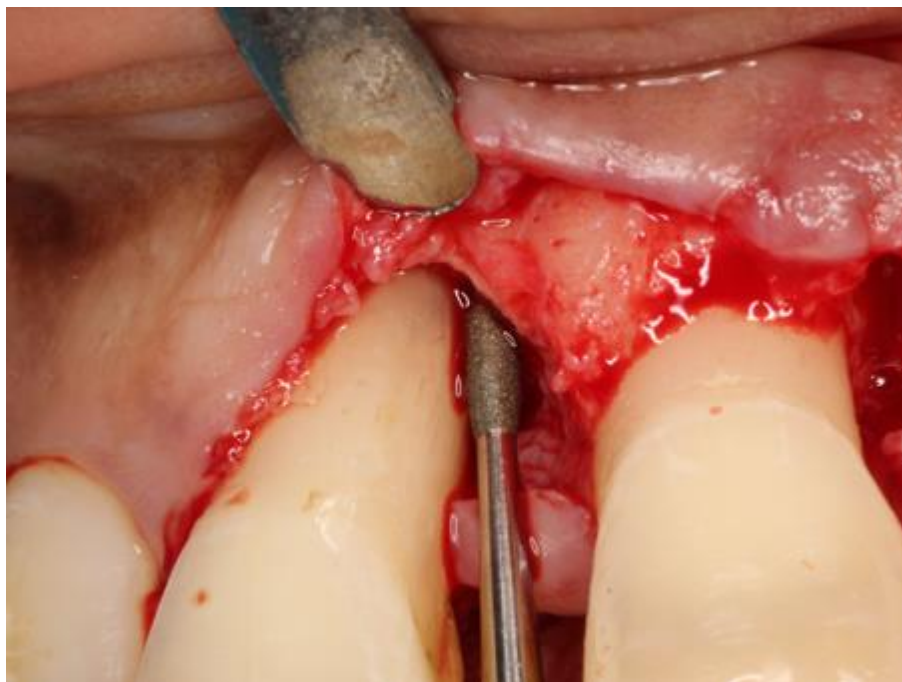


Imagem 23 - Instrumentação do defeito, através do polimento da superfície radicular com instrumentos de alta rotação

De seguida são recolhidas as medidas clínicas do defeito intraósseo e é avaliada, intracirurgicamente, a arquitetura do mesmo.

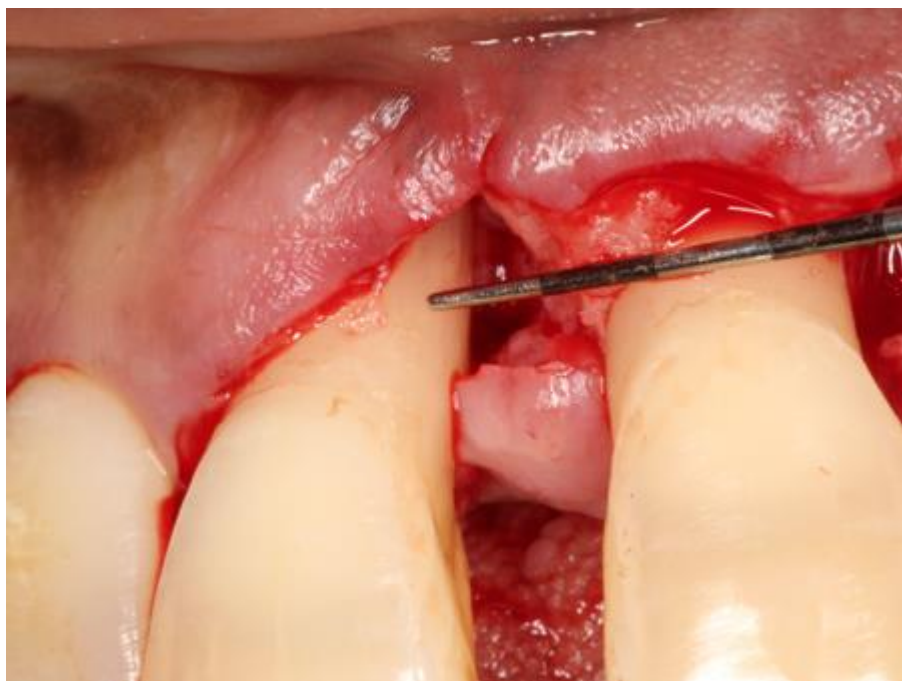


Imagem 24 - Avaliação da largura do defeito intraósseo ao nível mais coronal do defeito

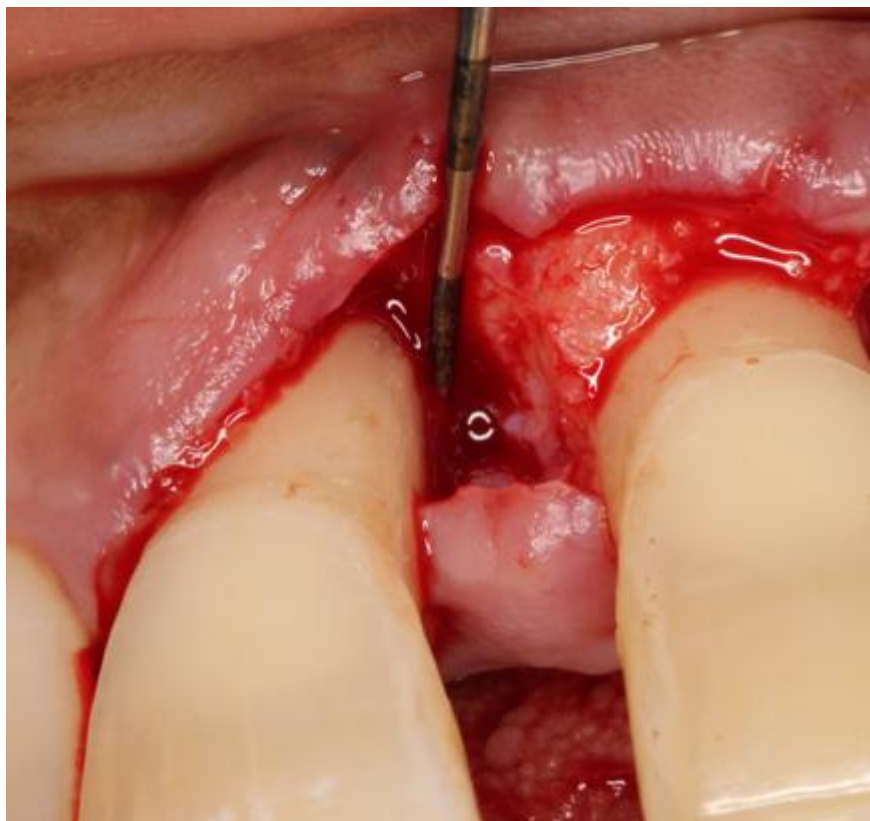


Imagem 25 - Avaliação da dimensão vestibulo-palatina/lingual do defeito intraósseo ao nível mais coronal do defeito

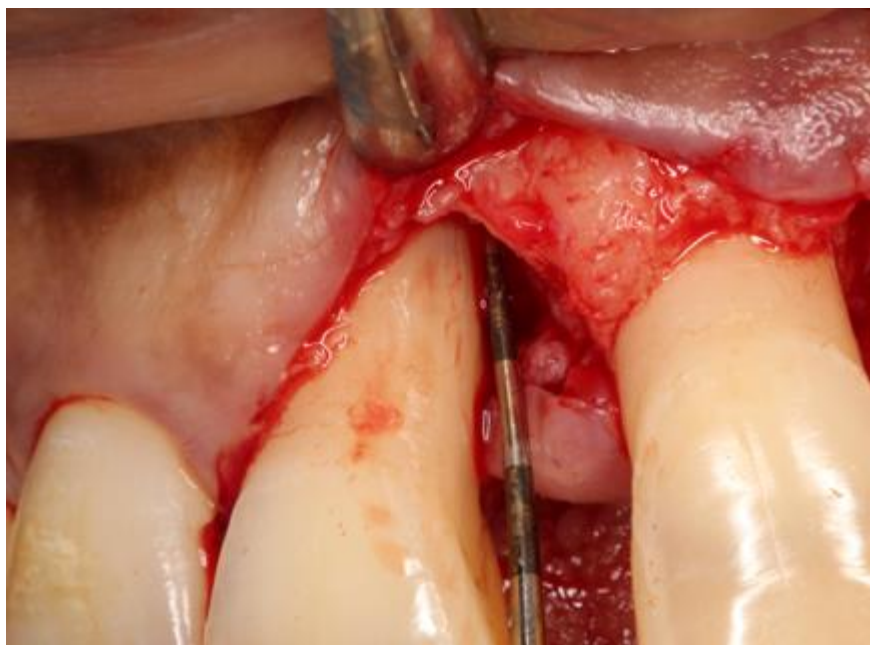


Imagem 26 - Profundidade clínica do defeito intraósseo avaliada intracirurgicamente

Em conformidade com a respetiva alocação do participante, de seguida foi colocada uma membrana de PTFE de Alta Densidade – Permamem® (Grupo Teste) ou então, uma membrana de colagénio – Bio-Gide® (grupo Controlo).

Nesse sentido, recorreu-se sempre à execução de um modelo semelhante à membrana a utilizar (*template*).



Imagem 27 - Membrana de colagénio (Esquerda) e modelo/*template* (direita)



Imagem 28 - Membrana de dPTFE (direita) e modelo/*template* (esquerda)

Então tendo por base o uso do modelo, fizeram-se as adaptações e medições necessárias que depois viriam a ser replicadas nas membranas.



Imagem 29 - Adaptação do *template* à região do defeito intraósseo para posterior colocação de membrana de colagénio

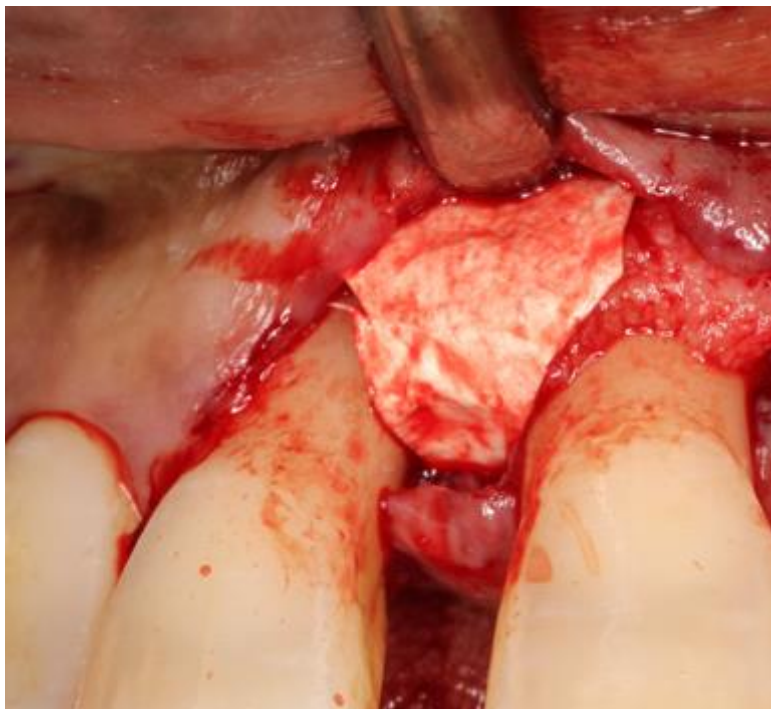


Imagem 30 - Adaptação do *template* à região do defeito intraósseo para posterior colocação de membrana de dPTFE

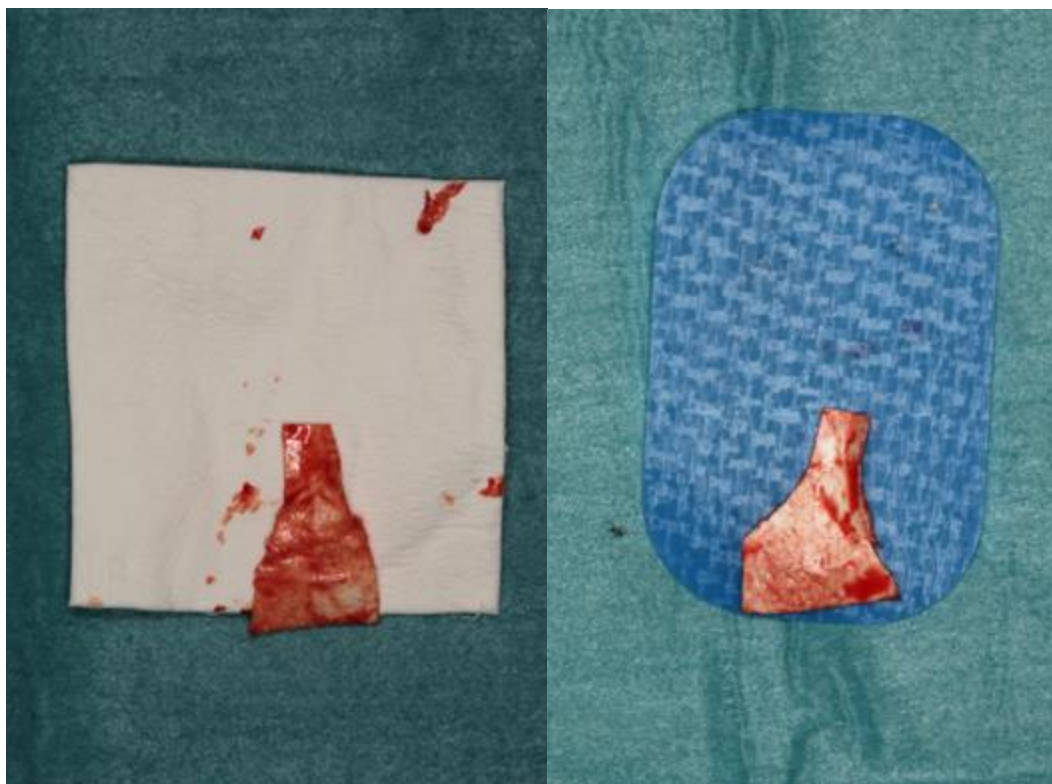


Imagem 31 - Modelos (*Templates*) para auxiliar no corte e adaptação das membranas a serem utilizadas

Após ter sido executada a adaptação das membranas, estas foram pré-suturadas com sutura reabsorvível de poliglactina 910 (5-0) (Vicryl Rapide, ETHICON®), de igual forma em ambas.



Imagem 32 – Fios de sutura utilizados em ambos os grupos

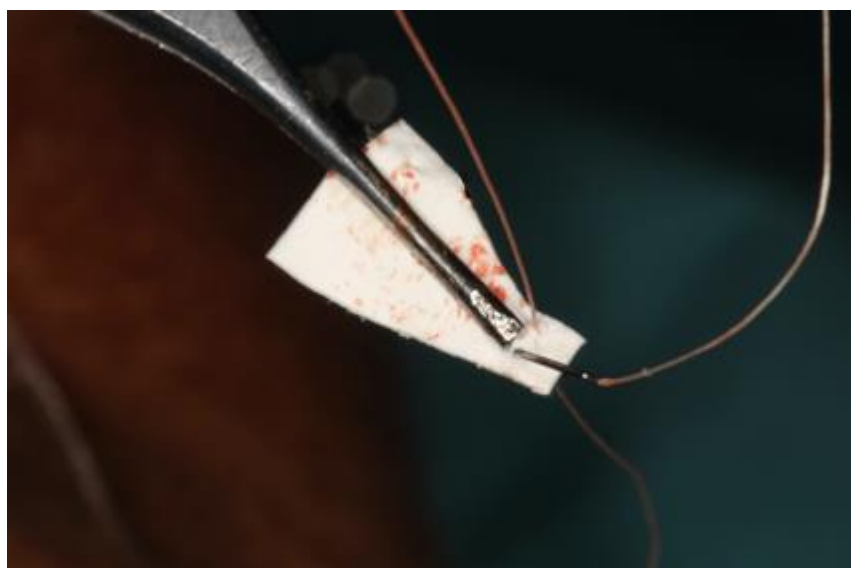


Imagem 33 - Pré-sutura da membrana

As membranas foram colocadas no local do defeito intraósseo e estabilizadas por meio de suturas reabsorvíveis de poliglactina 910 (5-0) (Vicryl Rapide, ETHICON®) ao retalho que não era elevado.

Grupo teste:

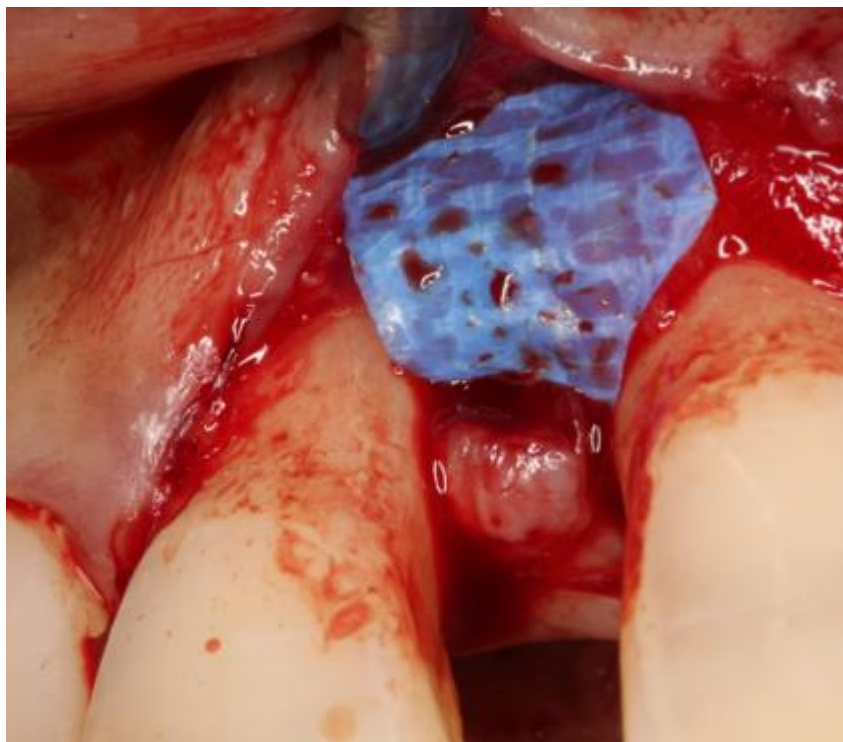


Imagem 34 - Colocação da membrana de dPTFE (Permamem®)

Grupo Controlo:

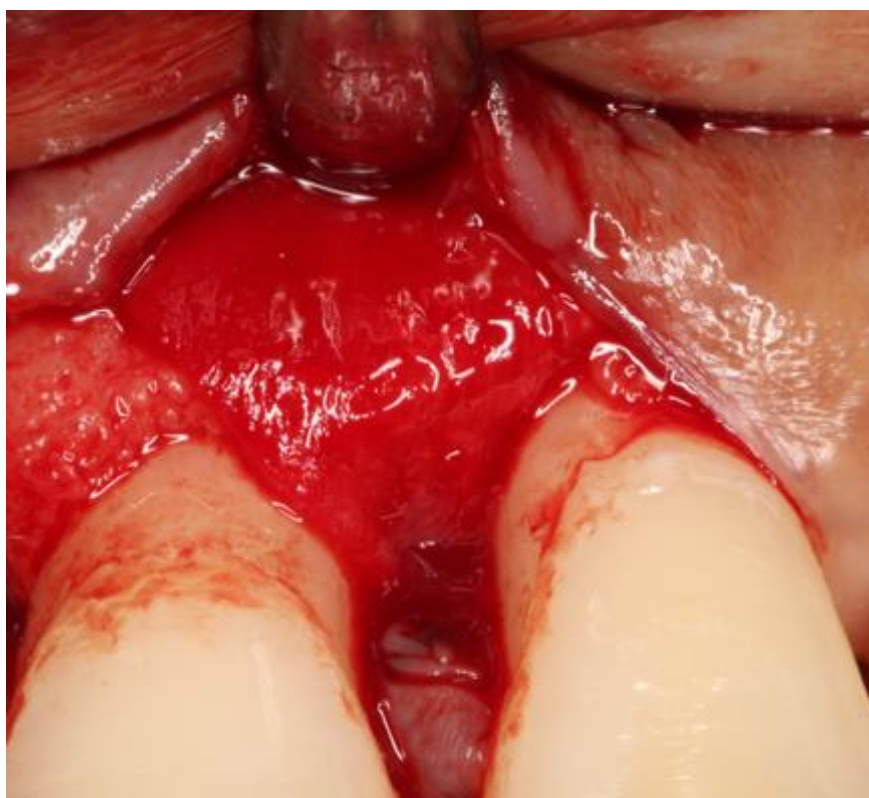


Imagem 35 – Colocação da membrana de Colagénio (Bio-Gide®)

Para finalizar, após a colocação e fixação das referidas membranas, o retalho foi reposicionado coronalmente e suturado por suturas de poliamida 6 (5-0) (Ethilon – ETHICON®), de forma a se obter um recobrimento total das membranas.

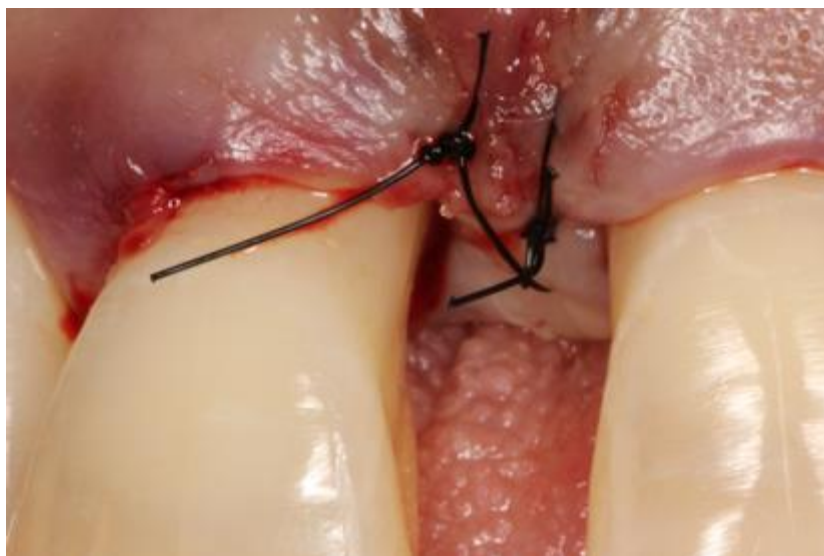


Imagem 36 - Sutura do retalho com encerramento por 1ª intenção

No final da intervenção foi contabilizado a duração do procedimento (desde a anestesia até ao encerramento do retalho) em minutos.

Relativamente aos cuidados pós-cirúrgicos:

Todos os participantes foram instruídos a realizar uma dieta fria e líquida durante as primeiras 48h após o procedimento cirúrgico.

Foram instruídos para que após as 48h continuassem a fazer uma dieta líquida, mas com aumento da temperatura dos alimentos, isto até pelo menos 1 semana após o procedimento.

Foram instruídos à aplicação de gelo sobre a região intervencionada, de acordo com o algoritmo de aplicação de 5 minutos, descanso durante 1 hora, isto nas primeiras 24h após o procedimento, exceto durante o horário de sono.

Todos os cuidados de higiene oral mecânicos, foram suspensos e passaram a estar sujeitos à realização de colutório de Clorohexidina a 0.12% três vezes por dia até às 6 semanas, da 6ª até à 7ª semana, instruídos a fazer

colutório de clorohexidina a 0.12% duas vezes por dia.

Foi prescrita medicação analgésica em caso de dor, nomeadamente paracetamol 1000mg.

T = 1 – Consulta para controlo de cicatrização e remoção de suturas entre os 7 e 10 após a intervenção em estudo

Todos os participantes foram chamados entre os 7 e 10 dias para controlo de cicatrização e remoção de suturas e para avaliação da Cicatrização Tecidular através da seguinte escala (Wachtel et al., 2003) (Anexo 8):

Score	Designação	Descrição
1	EH1 1	Cicatrização de Grau 1 é caracterizada por um encerramento total do retalho sem fibrina aos 5 dias após o encerramento da ferida cirúrgica por primeira intenção.
2	EH1 2	Cicatrização de Grau 2 é caracterizada por um encerramento total do retalho e uma linha de fibrina 5 dias após o encerramento da ferida cirúrgica por primeira intenção.
3	EH1 3	Cicatrização de Grau 3 é caracterizada por um encerramento total do retalho com fibrina a cobrir a linha da incisão e partes adjacentes a esta aos 5 dias após a cirurgia.
4	EH1 4	Cicatrização de Grau 4 é caracterizada por um encerramento incompleto do retalho e necrose parcial das margens da ferida cirúrgica. A cicatrização ocorre por segunda intenção, há dor e edema no local cirúrgico. É possível a existência de tecido cicatricial posteriormente.
5	EH1 5	Cicatrização de Grau 5 é caracterizada por um encerramento incompleto do retalho e necrose das margens da ferida cirúrgica. É possível encontrar

		supuração a drenar junto à linha da incisão ou do sulco dos dentes adjacentes. Ocorre cicatrização por segunda intenção e é frequentemente acompanhada por sinais inflamatórios marcados.

Tabela 4 - Escala de cicatrização proposta por (Wachtel et al., 2003)

Nesta consulta foi também preenchido um formulário relativo aos efeitos adversos (Anexo 5):

Avaliação dos Efeitos Adversos aos 8 dias		
	Sim	Não
Dor na região		
Sinais de infecção/supuração		
Exposição da membrana		
Edema		
Eritema		
Instabilidade do retalho		
Morbilidade – Interferências com as atividades do dia a dia		

Tabela 5 - Efeitos adversos mais frequentes - 8 dias

Quando a resposta à dor foi positiva, preencheram a Escala Visual Analógica - VAS:

Escala de Dor - VAS										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor	Quase impercetível	Muito ligeira	Ligeira	Tolerável	Desagradável	Intensa	Muito intensa	Horrível	Insuportável	Indiscritível

Tabela 6 - Escala da Dor - VAS - 8 dias

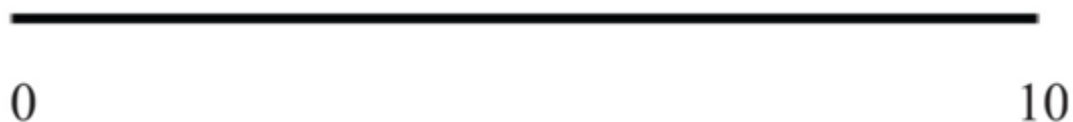


Figura 13 - Linha para sinalização da dor pelo participante aos 8 dias - Escala VAS

Para efeitos estatísticos o número de efeitos adversos de cada participante foi contabilizado e analisado.

No caso da escala da dor, foi contabilizado o número de acordo com a percepção de cada participante, na escala entre 0 e 10.

T = 2 – Consulta aos 28 dias

Controlo de cicatrização

Polimento dentário

T = 3 – Consulta às 6 semanas para controlo de cicatrização, remoção das membranas não reabsorvíveis de dPTFE (Permamem®) e polimento dentário.

Grupo Teste:

As membranas serão removidas através do seguinte procedimento cirúrgico:

Anestesia local infiltrativa.



Imagem 37 – Incisão na base da papila, com o mesmo princípio do SFA (Leonardo Trombelli et al., 2009).

Acesso através de um retalho minimamente invasivo em espessura total



Imagem 38 - Elevação do retalho com exposição da membrana de dPTFE.

Remoção da membrana não reabsorvível de dPTFE.

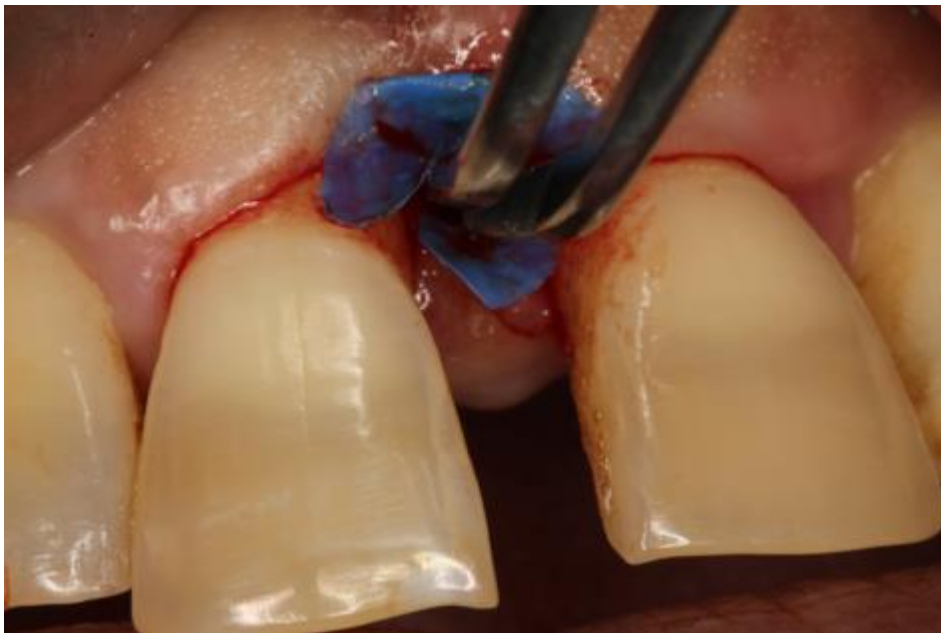


Imagem 39 - Remoção da membrana de dPTFE com uma pinça clínica.

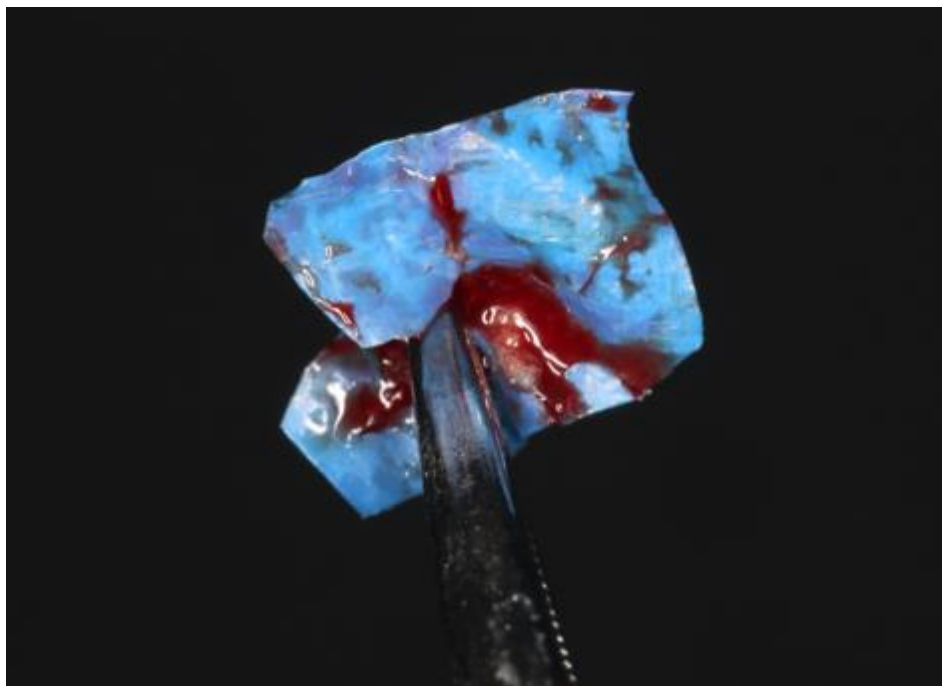


Imagem 40 - Membrana de dPTFE após a sua remoção.

Reposicionamento do Retalho de forma a recobrir os novos tecidos formados.



Imagem 41 – Através da elevação do retalho é possível a observação dos tecidos periodontais recém-formados.

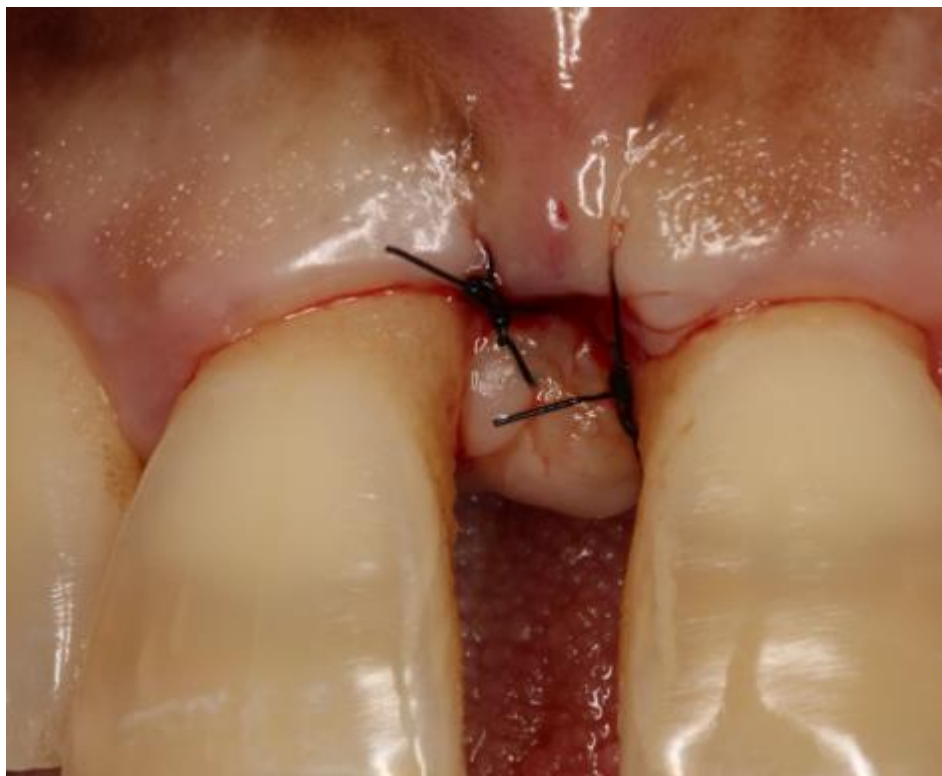


Imagem 42 - Encerramento do retalho por 1º intenção com pontos interrompidos simples

Sutura poliamida 6 (5-0) (Ethilon – ETHICON®), de forma a coadaptar os Bordos da Ferida.

Remoção das Suturas entre os 7 e 10 dias após a cirurgia de remoção da membrana.

Prescrição de medicação analgésica em caso de dor, nomeadamente paracetamol 1000mg.

Continuação de Colutório de Clorhexidina a 0.12% duas vezes por dia, por mais uma semana, até que os tecidos tolerem a limpeza interproximal.

Grupo Controlo:

Controlo de cicatrização

Polimento dentário

Continuação de Colutório de Clorhexidina a 0.12% duas vezes por dia, por mais uma semana.

T = 4 – Consulta entre as 7 e 8 semanas

Remoção de suturas no grupo teste

Controlo da cicatrização em ambos os grupos

Controlo do Índice gengival e Índice de placa em ambos os grupos

Reforço das instruções de higiene oral em ambos os grupos

Nesta consulta foi preenchido um formulário relativo aos efeitos adversos (Anexo 6):

Avaliação dos Efeitos Adversos aos 2 meses		
	Sim	Não
Dor na região		
Sinais de infeção/supuração		
Exposição da membrana		
Edema		
Eritema		
Instabilidade do retalho		
Morbilidade – Interferências com as atividades do dia a dia		

Tabela 7 - Efeitos adversos mais frequentes - 2 meses

Se a resposta à dor for positiva, preencher a VAS:

Escala de Dor - VAS										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor	Quase impercetível	Muito ligeira	Ligeira	Tolerável	Desagradável	Intensa	Muito intensa	Horrível	Insuportável	Indiscritível

Tabela 8 - Escala da Dor - VAS - 2 meses

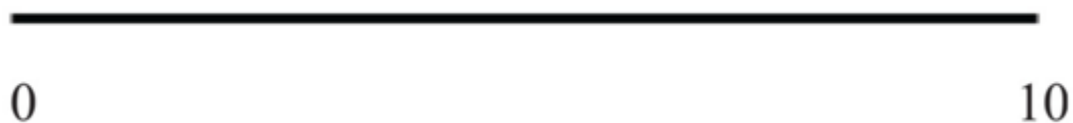


Figura 14 - Linha para sinalização da dor pelo participante aos 2 meses - Escala VAS

Para efeitos estatísticos o número de efeitos adversos de cada participante foi contabilizado e analisado.

No caso da escala da dor, foi contabilizado o número de acordo com a percepção de cada participante, na escala de 0 a 10.

T = 5 – Consulta aos 3 meses

Controlo de cicatrização e índice de placa
Polimento dentário
Reforço das instruções de higiene oral
Ajustes oclusais, se necessário

T = 6 – Consulta aos 6 meses

Avaliação das Variáveis Clínicas
Avaliação Imagiológica para controlo
Destartarização e Polimento dentário
Reforço das Instruções de higiene oral
Ajustes Oclusais, se necessário

T = 7 – Consulta aos 9 meses

Avaliação do índice gengival e do índice de placa
Polimento dentário
Reforço das instruções de higiene oral.

T = 8 – Consulta aos 12 meses

Avaliação das Variáveis Clínicas
Avaliação Imagiológica para estudo
Destartarização e Polimento dentário
Reforço das Instruções de higiene oral

Ajustes Oclusais, se necessário

Fim de seguimento para efeitos desta investigação

T = 0 – Cirurgia – Dia 0 desta intervenção

Após ter sido executada a recolha da informação imagiológica necessária, conforme explicado anteriormente, através de um software validado para o efeito, ImageJ®, software esse desenvolvido pelo National Institute of Health (NIH), procedeu-se à caracterização imagiológica dos defeitos intraósseos:

1. Profundidade do defeito avaliada radiograficamente – Medição desde a junção esmalte cimento até ao nível ósseo alveolar mais apical do defeito intraósseo.

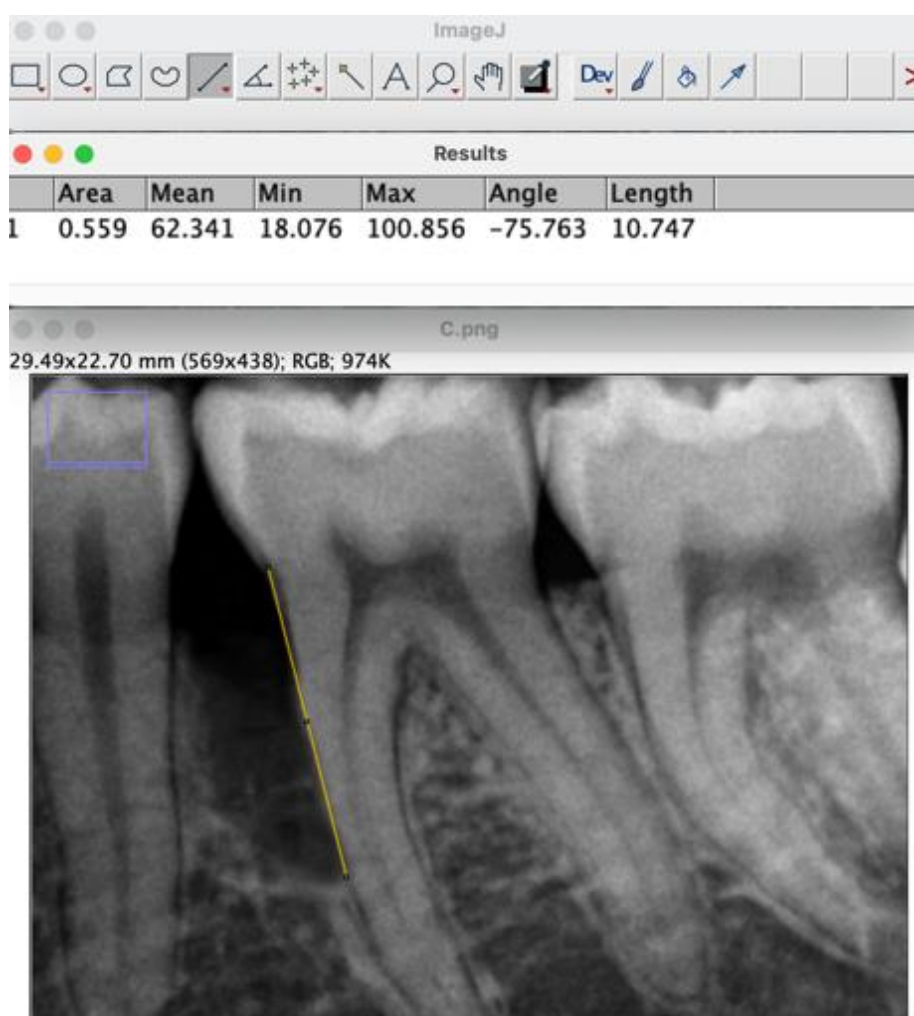


Imagem 43 - Medição da profundidade radiográfica do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®

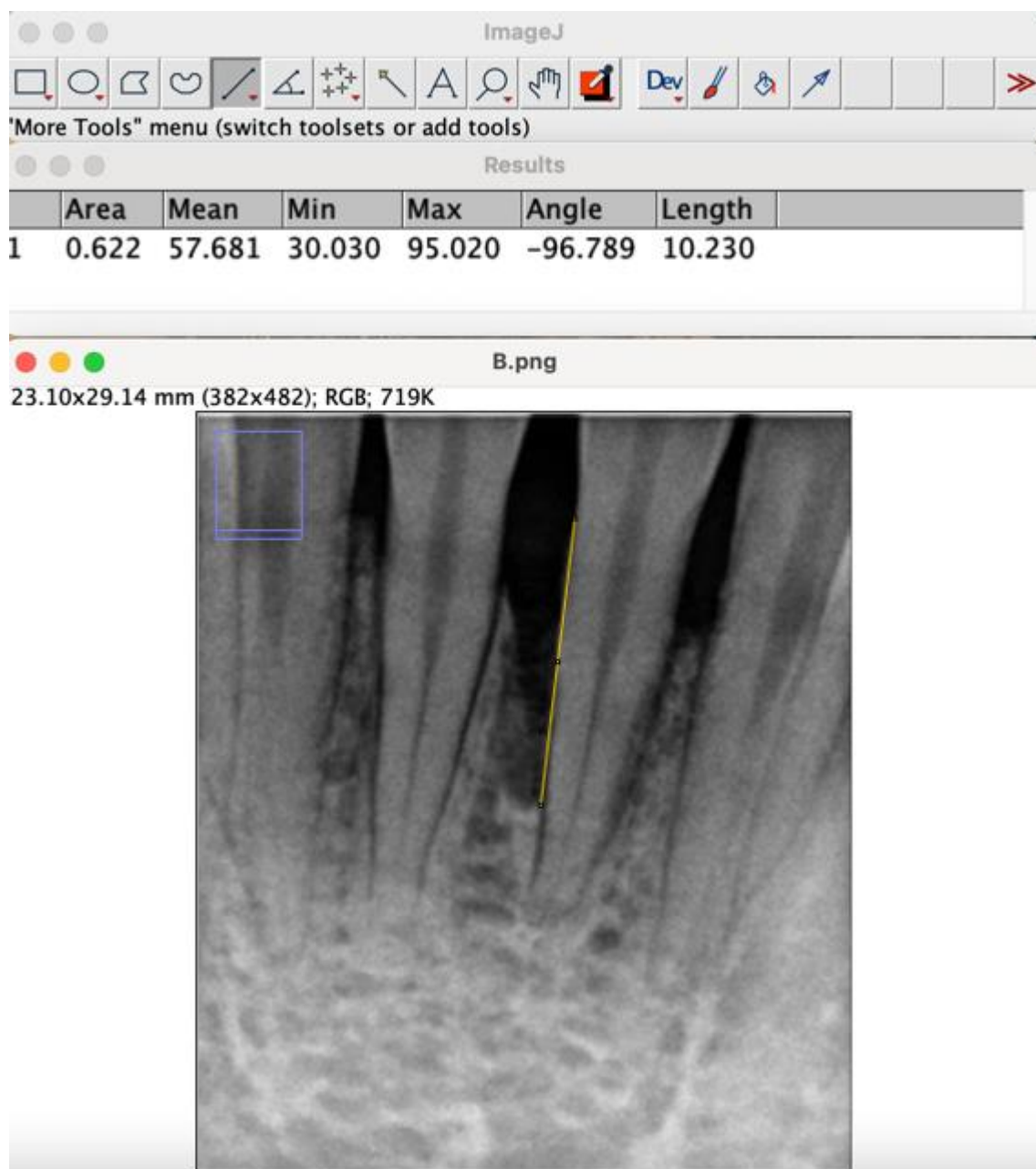


Imagem 44 - Medição da profundidade radiográfica do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®

2. Largura avaliada ao nível mais coronal do defeito – Distância desde a superfície dentária até ao osso mais coronal no dente adjacente ao defeito intraósseo.

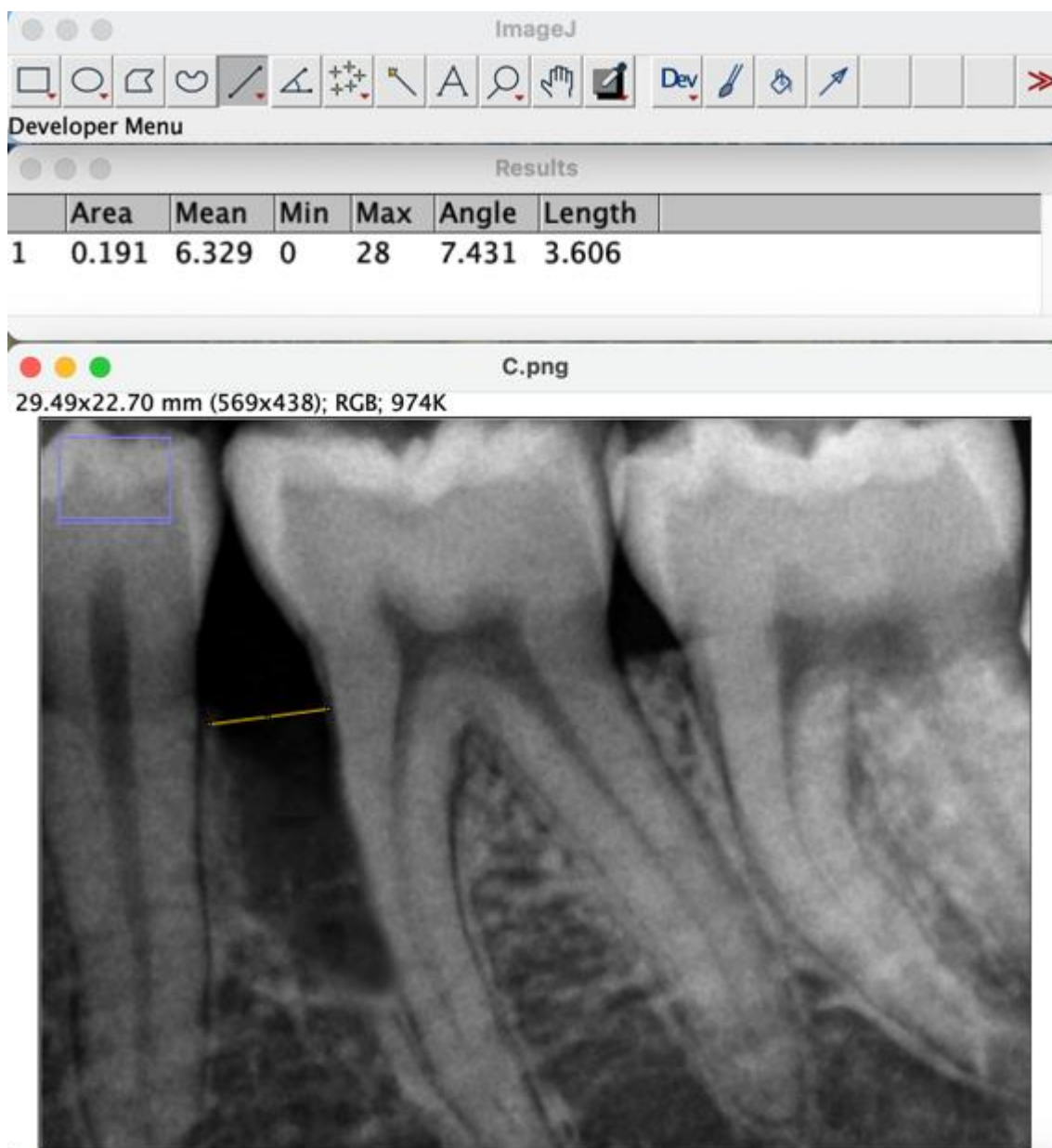


Imagem 45 - Medição da largura radiográfica ao nível mais coronal do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®

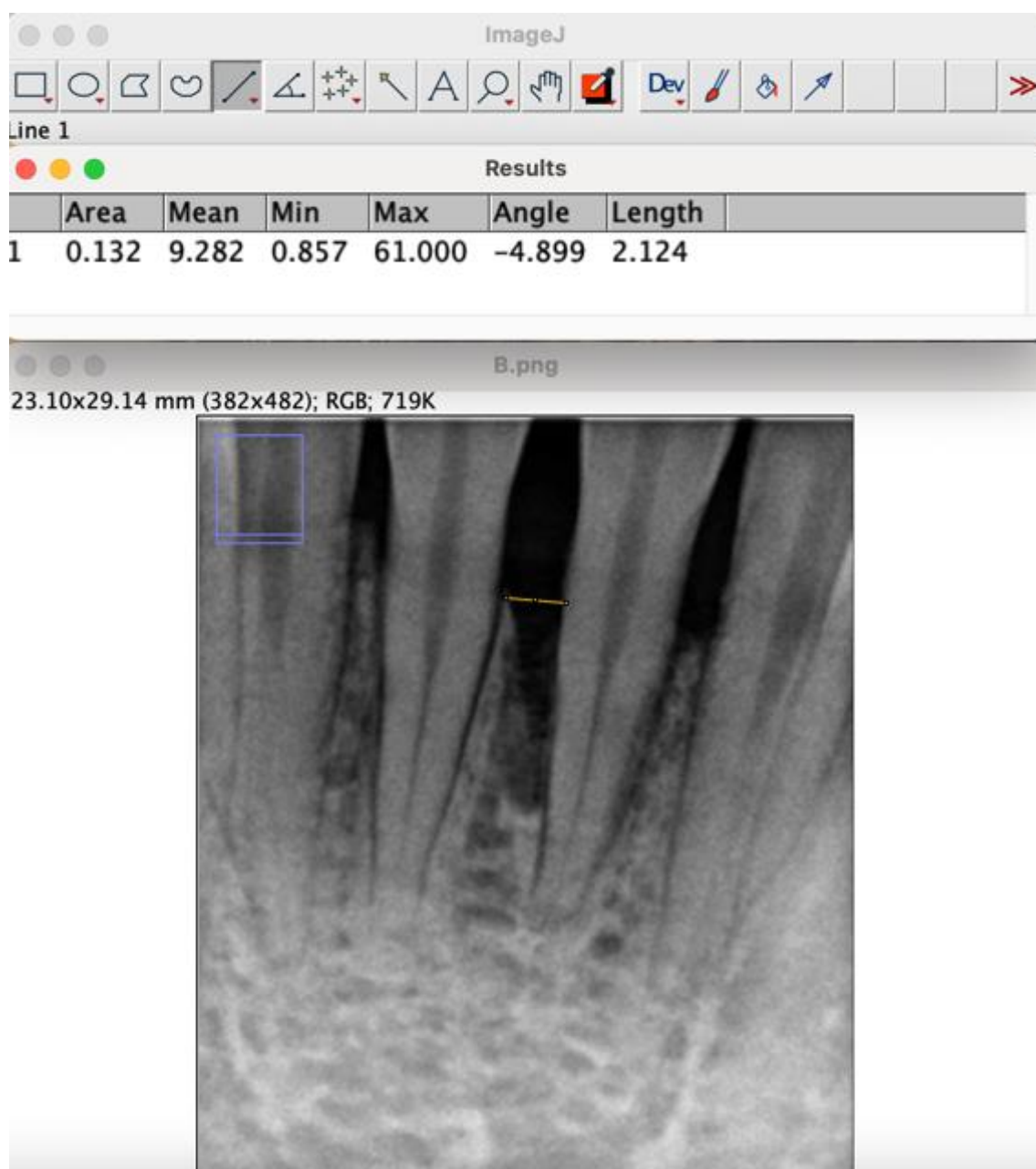


Imagem 46 - Medição da largura radiográfica ao nível mais coronal do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®

3. Ângulo radiográfico do defeito – Relação entre a parede óssea do defeito intraósseo e o longo eixo do dente acometido pelo defeito intraósseo.

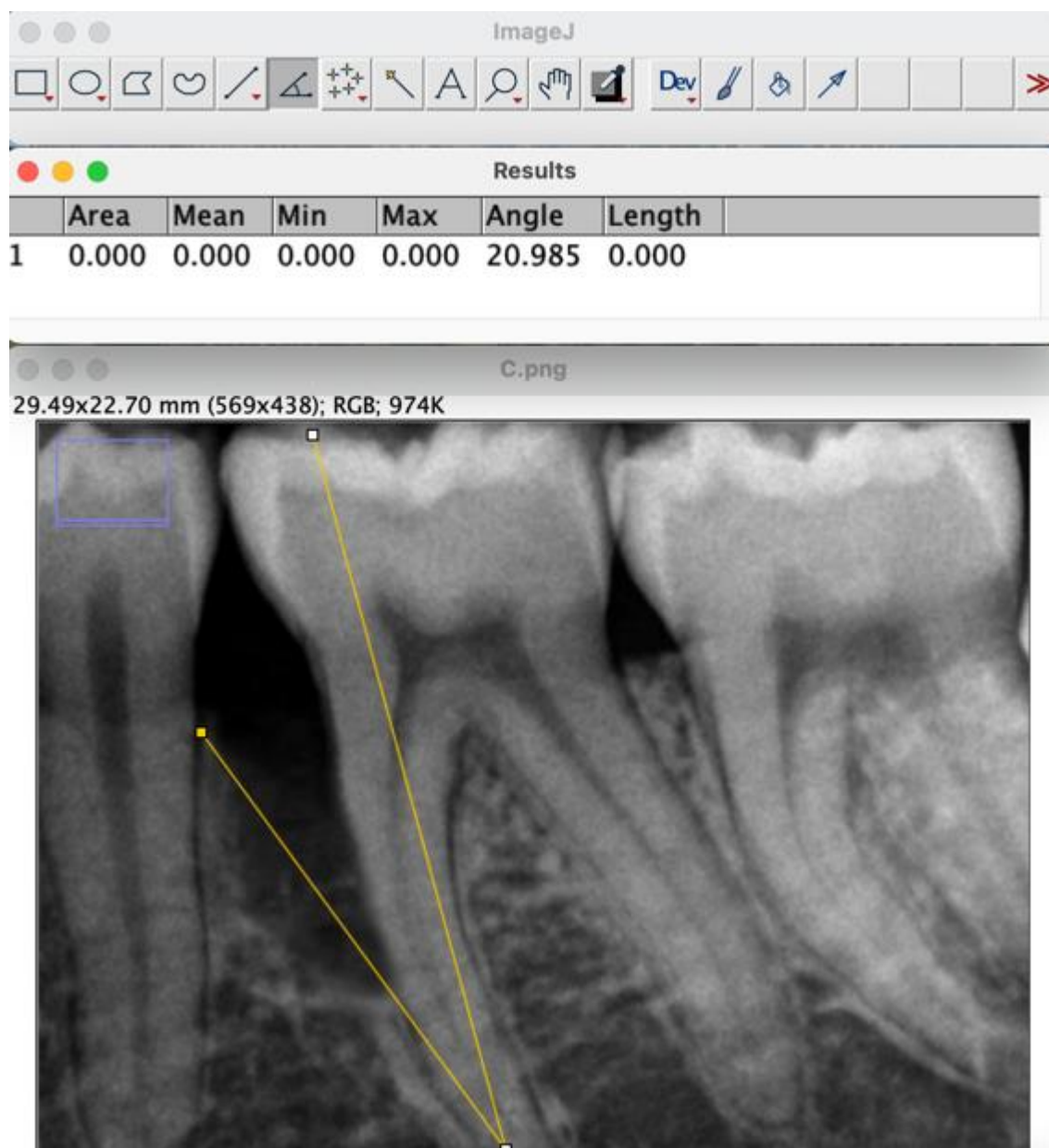


Imagem 47 - Medição do ângulo radiográfico do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®

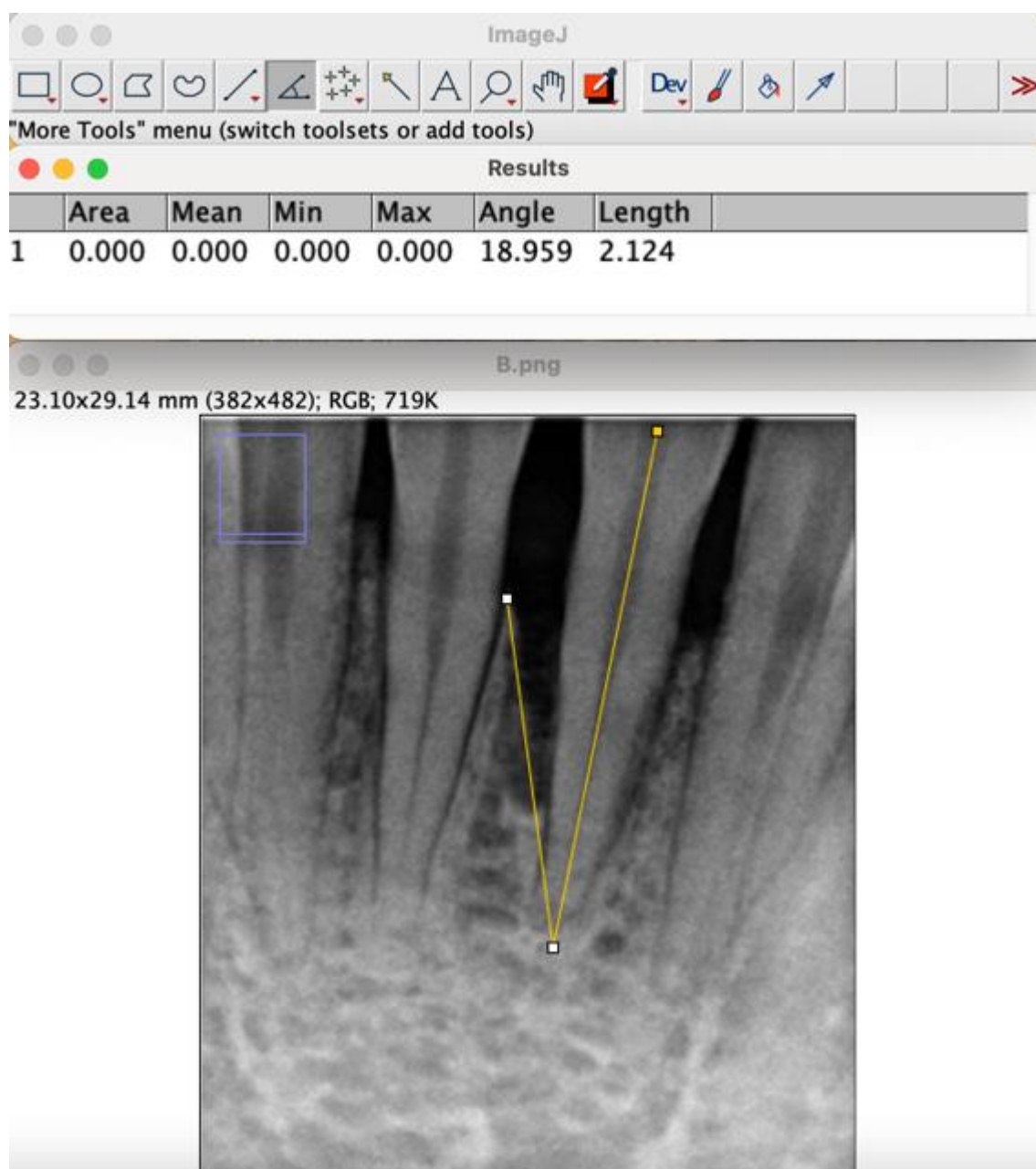


Imagem 48 - Medição do ângulo radiográfico do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®

T = 8 – Consulta aos 12 meses

1. Percentagem de preenchimento ósseo após tratamento – Análise radiográfica realizada com recurso a um software validado para o efeito, ImageJ®, onde é realizada a sobreposição radiográfica, entre a radiografia inicial e a radiografia aos 12 meses de seguimento.

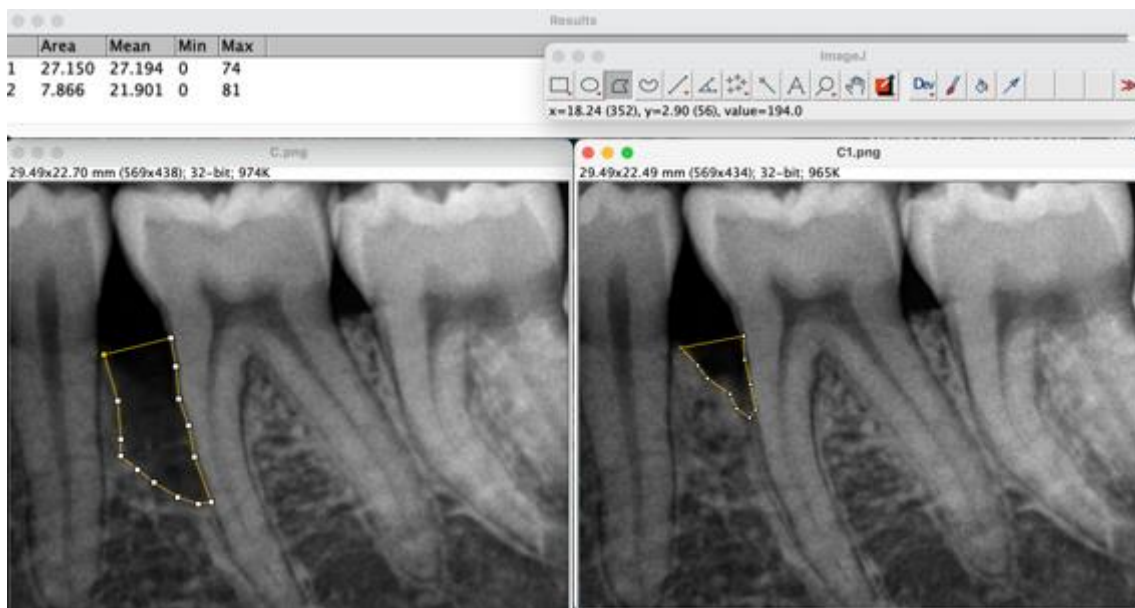


Imagem 49 – Cálculo da área do defeito intraósseo na avaliação inicial (Esquerda) e final (Direita) por meio do software ImageJ®

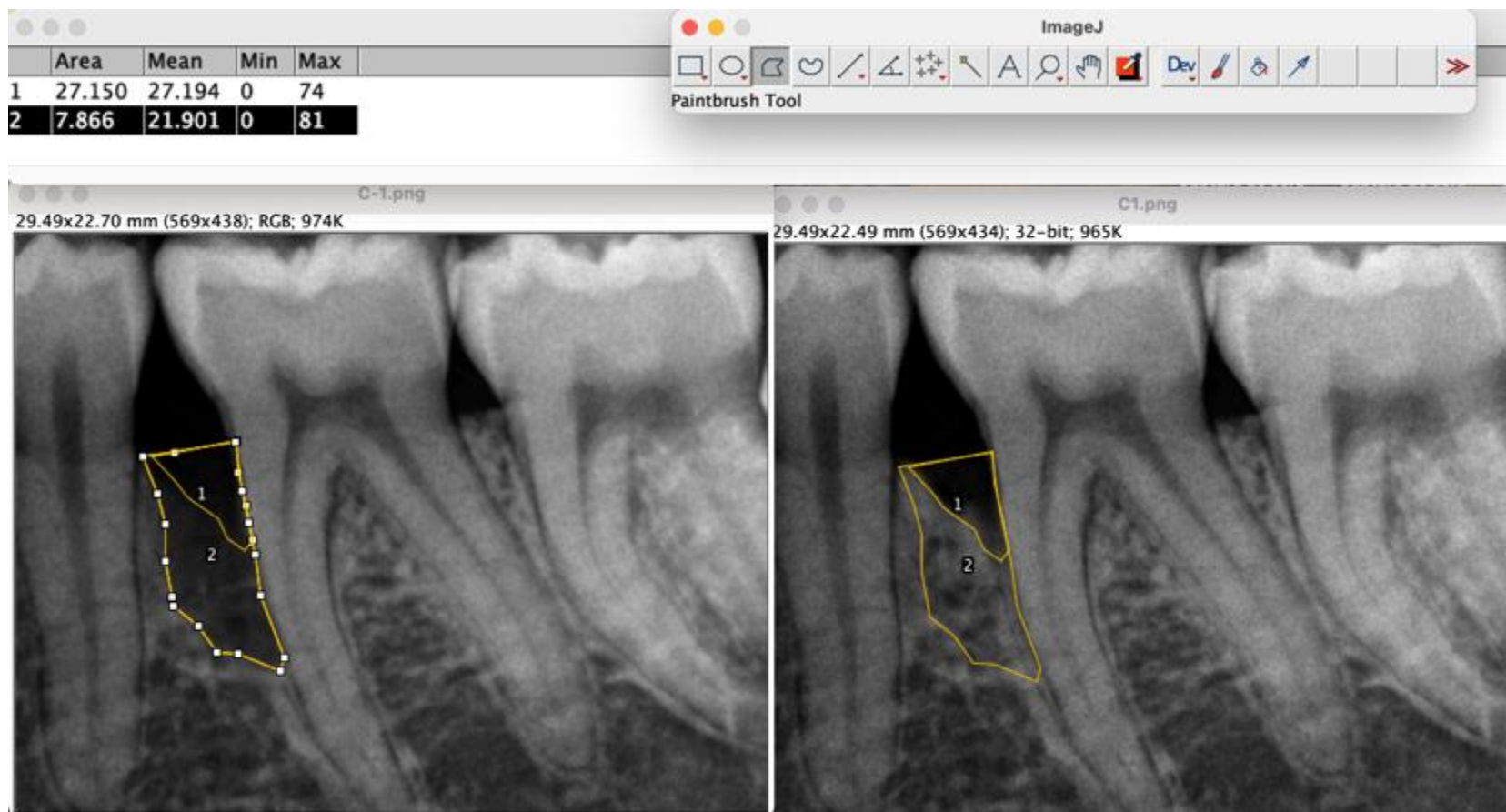


Imagem 50 - Sobreposição da área do defeito intraósseo na avaliação inicial (Esquerda) e final (Direita) por meio do software ImageJ®

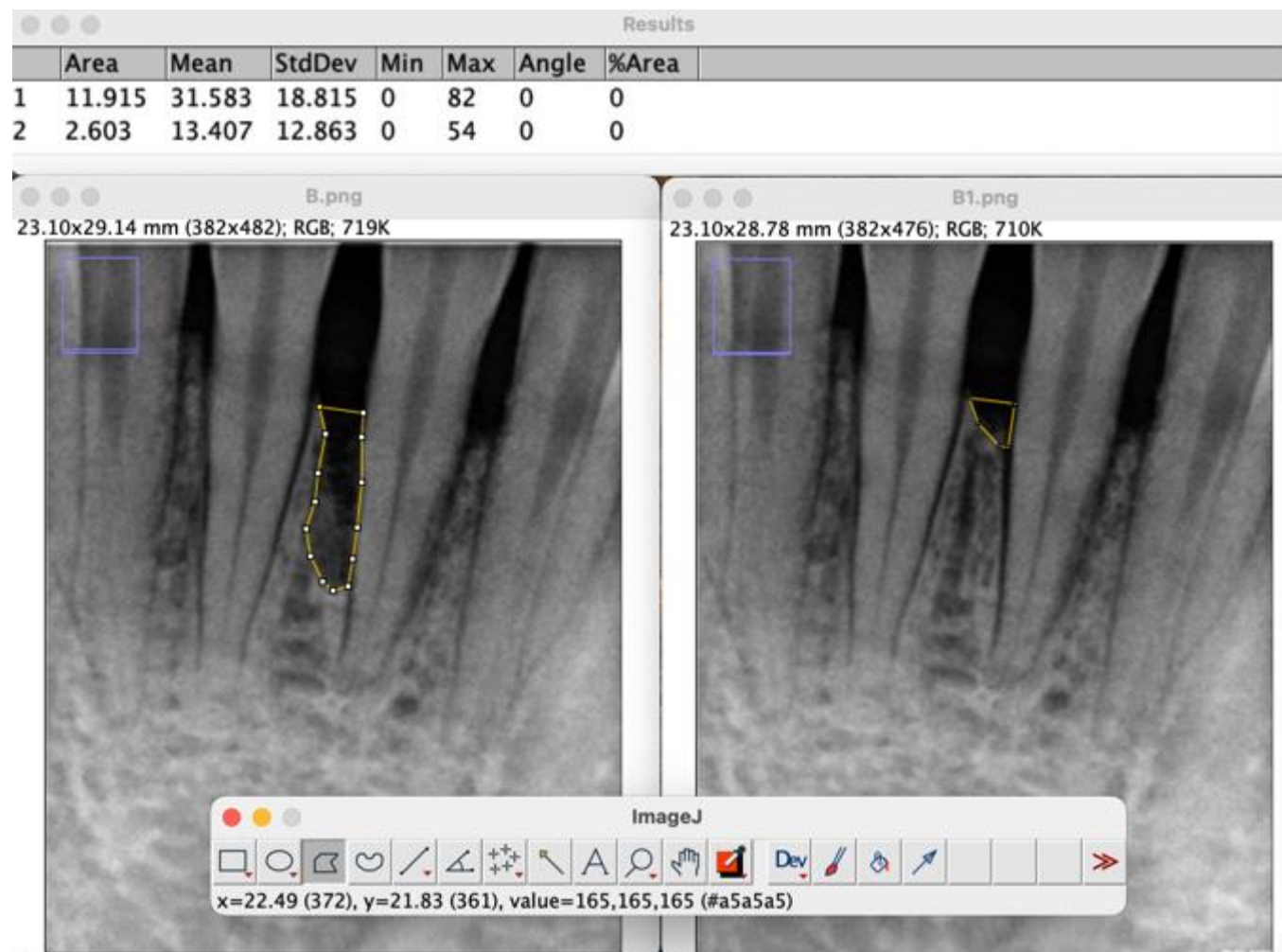


Imagem 51 – Cálculo da área do defeito intraósseo na avaliação inicial (Esquerda) e final (Direita) por meio do software ImageJ®



Imagem 52 - Sobreposição da área do defeito intraósseo na avaliação inicial (Esquerda) e final (Direita) por meio do software ImageJ®

Para esta análise, o software funcionou tendo por base o princípio da sobreposição de imagens, onde a visualização das alterações ósseas ocorridas, é facilitada se as imagens nos dois momentos foram bem adquiridas e não houver outras alterações.

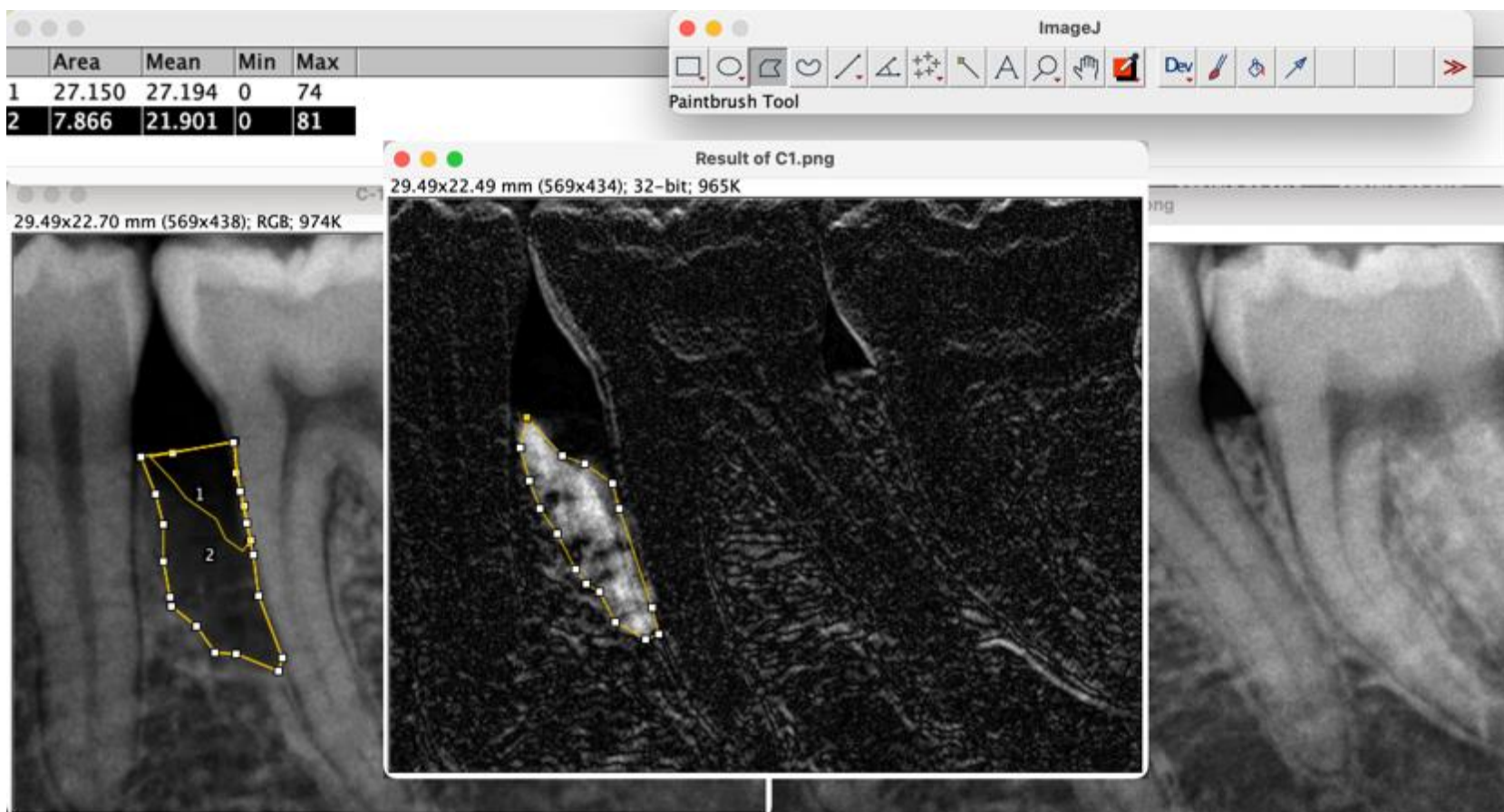


Imagem 53 – Subtração radiográfica para cálculo da área do defeito intraósseo regenerado por meio do software ImageJ®

Ambas as imagens são processadas por computador, todas as estruturas que não se alteram entre as imagens são subtraídas, o que resulta apenas na imagem da área onde ocorreu a alteração, ou seja, apenas a área regenerada.

Para a apresentação dos dados recorreu-se ao uso de tabelas, com os dados estatísticos antecédidos de análise.

A análise dos dados foi realizada através de estatística descritiva e inferencial, utilizando-se o software SPSS-24.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Para realização da análise descritiva foram utilizados diversos parâmetros para a distribuição das variáveis, nomeadamente a frequência, percentagem, média e desvio-padrão.

Para realização da análise inferencial e tendo em consideração o tamanho reduzido da amostra em cada grupo (Teste – dPTFE) (N=15) e (Controlo - Colagénio) (n=15), foram utilizados testes não-paramétricos.

Para comparar as variáveis quantitativas em estudo entre os dois grupos (Teste – dPTFE) e (Controlo - Colagénio), foi aplicado o teste de Mann-Whitney que é o teste não-paramétrico adequado para comparar as funções de distribuição de uma variável pelo menos ordinal medida em duas amostras independentes (Marôco, 2014).

Para associar as variáveis categóricas em estudo, nomeadamente, o *género*, a *presença de Hemorragia – à Sondagem (Avaliação Inicial) e (Avaliação Final)*; a *Supuração (Avaliação Inicial) e (Avaliação Final)*; a *Mobilidade Dentária (Avaliação Inicial) e (Avaliação Final)* e a *Escala de Cicatrização Vs os dois grupos (Teste – dPTFE) e (Controlo - Colagénio)*, foi aplicado o teste do Qui-Quadrado (χ^2) que serve para testar se duas ou mais populações (ou grupos) independentes diferem relativamente a uma determinada característica, isto é, se a frequência com que os elementos da amostra se repartem pelas classes de uma variável qualitativa é ou não aleatória.

Foi também utilizada a significância do teste exato de Fischer quando sugerido pelo programa (Marôco, 2014).

Variáveis do estudo

Caracterização Demográfica

A análise demográfica objetiva a caracterização da amostra quanto a idade e género.

Nesta amostra populacional a idade dos participantes variou entre os 37 e os 65 anos de idades, valores arredondados à unidade. O registo da idade foi realizado no momento de ingresso nesta investigação.

Relativamente ao género, assumiu-se uma variável nominal dicotómica, masculino/feminino, representado por 1 e 2, respetivamente.

Variáveis de identificação	Escala
Idade	37 a 65
Género	1 – Masculino 2 - Feminino

Tabela 9 - Variáveis de identificação

Variáveis independentes

As variáveis independentes, são fatores ou condições que vão condicionar as variáveis dependentes.

Variáveis independentes	Escala
Grupo experimental	1 – Grupo teste 2 – Grupo controlo
Número de cigarros por dia	Escala ordinal
Número de paredes residuais do defeito	Escala ordinal
Profundidade radiográfica do defeito intraósseo	Escala ordinal
Largura radiográfica ao nível coronal	Escala ordinal

do defeito intraósseo	
Ângulo radiográfico do defeito intraósseo	Escala ordinal

Tabela 10 - Variáveis independentes

Variáveis dependentes

São as variáveis que a investigação pretende estudar, ou seja, são o resultado inequívoco do procedimento que aqui se pretende avaliar. Garantindo que as diferenças observadas entre os grupos, podem ser atribuídas às variáveis independentes.

Variáveis dependentes	Escala
Ganho de Inserção clínica	Escala ordinal
Percentagem de preenchimento ósseo radiográfico	Escala ordinal
Índice percentual de placa	Escala ordinal
Hemorragia à sondagem	0 – Ausente 1 - Presente
Supuração	0 – Ausente 1 - Presente
Profundidade de sondagem	Escala ordinal
Recessão gengival	Escala ordinal
Mobilidade dentária	0 – Mobilidade fisiológica, medida ao nível da coroa – entre 0,1 e 0,2mm. 1 – Aumento da mobilidade ao nível da coroa do dente no máximo a 1mm no sentido horizontal 2 – Mobilidade da coroa do dente a exceder visivelmente mais de 1mm no sentido horizontal 3 – Mobilidade severa da coroa tanto

	no sentido horizontal como no sentido vertical
Efeitos adversos	Escala ordinal de 0 a 8, por cada efeito adverso observado ou descrito pelo participante
Escala Visual Analógica	Escala ordinal de 0 a 10, conforme descrito pelo participante aos 8 dias e 2 meses
Duração da cirurgia	Escala ordinal em minutos
Cicatrização dos tecidos moles	Escala ordinal de 1 a 5, conforme descrito por Wachtel e cols., 2003 (Ver anexo 8).

Tabela 11 - Variáveis dependentes

III Capítulo – Resultados

Resultados

Análise Descritiva

Alocação dos participantes nos grupos de estudo

De um total de 139 doentes sinalizados para esta investigação, apenas 37 (37 defeitos intraósseos de duas e/ou três paredes) cumpriram com os critérios de inclusão e exclusão, sendo assim registados para participar nesta investigação (Ver anexo 7).

No entanto, o cronograma desta investigação foi cumprido apenas por 30 participantes e, portanto, 30 participantes foram analisados.

Sendo que esse era o objetivo da amostra para o qual se tinha feito a análise do poder estatístico.

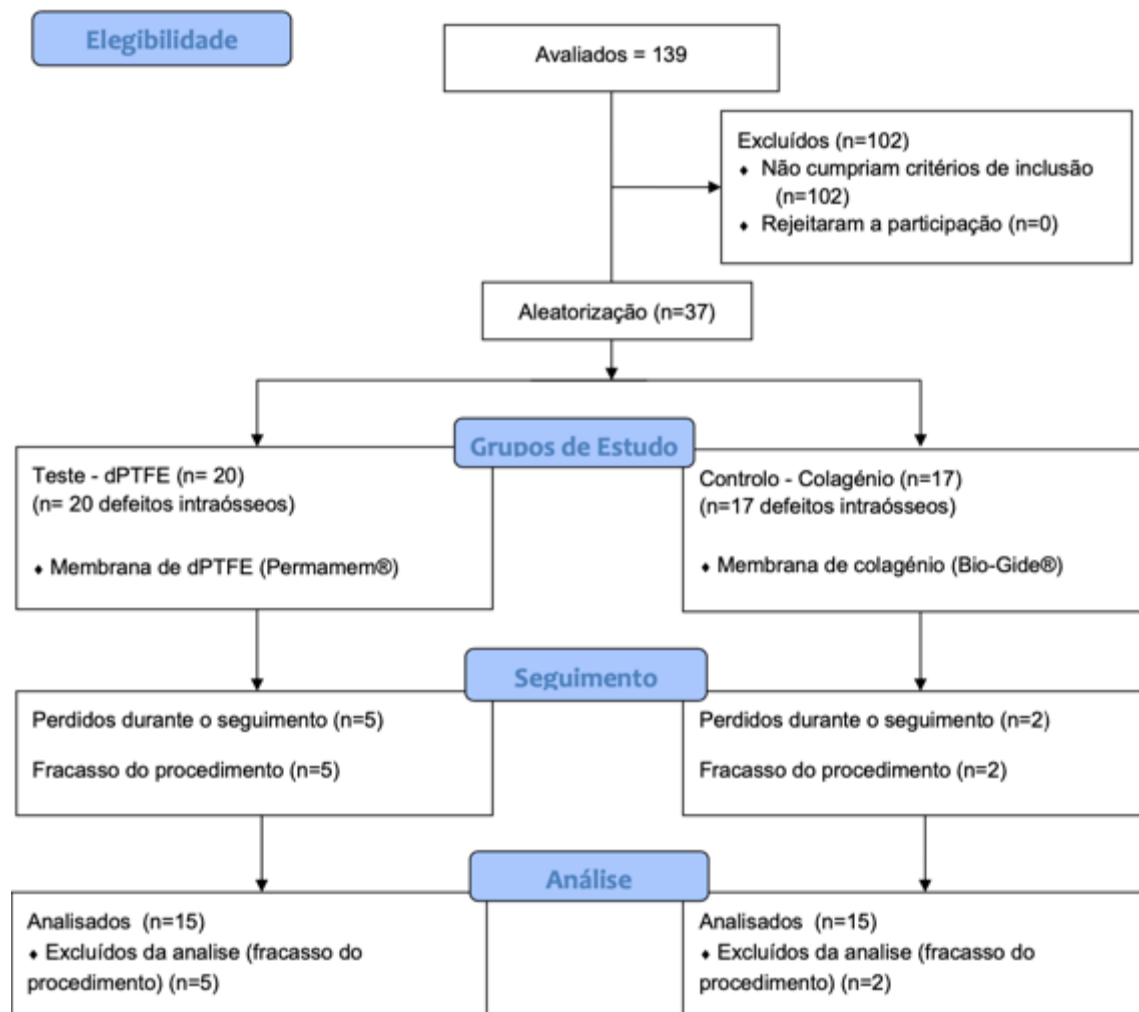


Gráfico 1 - Fluxograma da alocação dos participantes de acordo com o CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

Caracterização demográfica da amostra

De acordo com a análise da idade na amostra total do estudo, podemos afirmar que a média de idades de participantes deste estudo foi de 52,70 anos (Desvio padrão de 9,696), uma idade mínima de 37 anos e máxima de 65 anos (quadro x e z).

Estatísticas		
Idade (anos)		
N	Válido	30
	Omisso	0
Média		52.70
Erro de média padrão		1.770
Erro Desvio		9.696
Mínimo		37
Máximo		65

Quadro 1 – Caracterização da variável idade na amostra total

Relativamente à observação por grupos, podemos verificar que no grupo teste a média de idades foi de $51,53 \pm 9,6$ anos e no grupo controlo a média de idades foi de $53,87 \pm 10,0$ anos (quadro x).

Teste - dPTFE								
Idade (anos)	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Idade (anos)	15	51,53	9,6	37,0	65,0	45,0	50,0	62,0

Quadro 2 – Média, desvio padrão, mínimo e máximos da idade no grupo teste

Controlo - Colagénio								
Idade (anos)	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Idade (anos)	15	53,87	10,0	38,0	65,0	44,0	55,0	63,0

Quadro 3 - Média, desvio padrão, mínimo e máximos da idade no grupo controlo

Para a avaliação da distribuição normal das idades no grupo teste e controlo, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov, que se trata de um teste não paramétrico para observar a distância entre a distribuição empírica de uma amostra e uma distribuição de referência.

Enquanto o teste de Shapiro-Wilk testa a hipótese nula de que a amostra provém de uma população normal.

Descritivas				
Grupo_de_Estudo		Estatística		Estatística do teste Padrão
Teste – dPTFE	Idade	Média		51.53
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	46.22
			Limite superior	56.85
		5% da média aparada		51.59
		Mediana		50.00
		Variância		92.124
		Erro Padrão		9.598
		Mínimo		37
		Máximo		65
		Amplitude		28
		Amplitude interquartil		17
		Assimetria		.202
				.580
		Curtose		-1.242
				1.121
Controlo – Colagénio	Idade	Média		53.87
		95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	48.34
			Limite superior	59.40
		5% da média aparada		54.13
		Mediana		55.00
		Variância		99.695
		Erro Padrão		9.985
		Mínimo		38
		Máximo		65
		Amplitude		27
		Amplitude interquartil		19
		Assimetria		-.399
				.580
		Curtose		-1.482
				1.121

Quadro 4 – Estatística descritiva da idade com a relação entre o grupo teste e controlo, para estudo da normalidade

Testes de Normalidade						
Grupo_de_Estudo		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk	
		Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl
Idade	Teste – dPTFE	.171	15	.200*	.906	15
	Controlo – Colagénio	.229	15	.033	.879	15

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Quadro 5 – Testes de normalidade para a idade do grupo teste e controlo

Pela análise dos testes de normalidade, percebemos que a amostra apresenta uma distribuição normal.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Idade (anos)	15	51,53	9,6	15	53,87	10,0	2,34	0,533

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 6 – Teste de Mann-Whitney para avaliar a diferença entre a média de idades do grupo teste e controlo

Através do teste de Mann-Whitney, observamos que a média de idades entre os grupos não apresentam diferenças estatisticamente significativas.

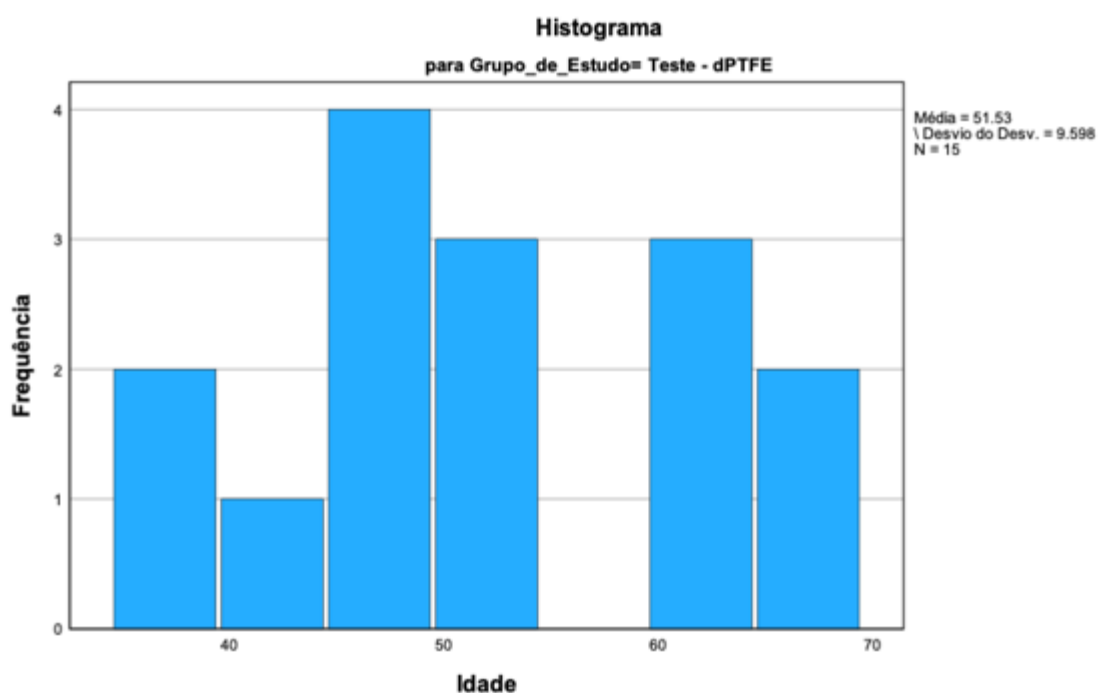


Gráfico 2 - Histograma – Frequência da Distribuição de Idades no grupo teste

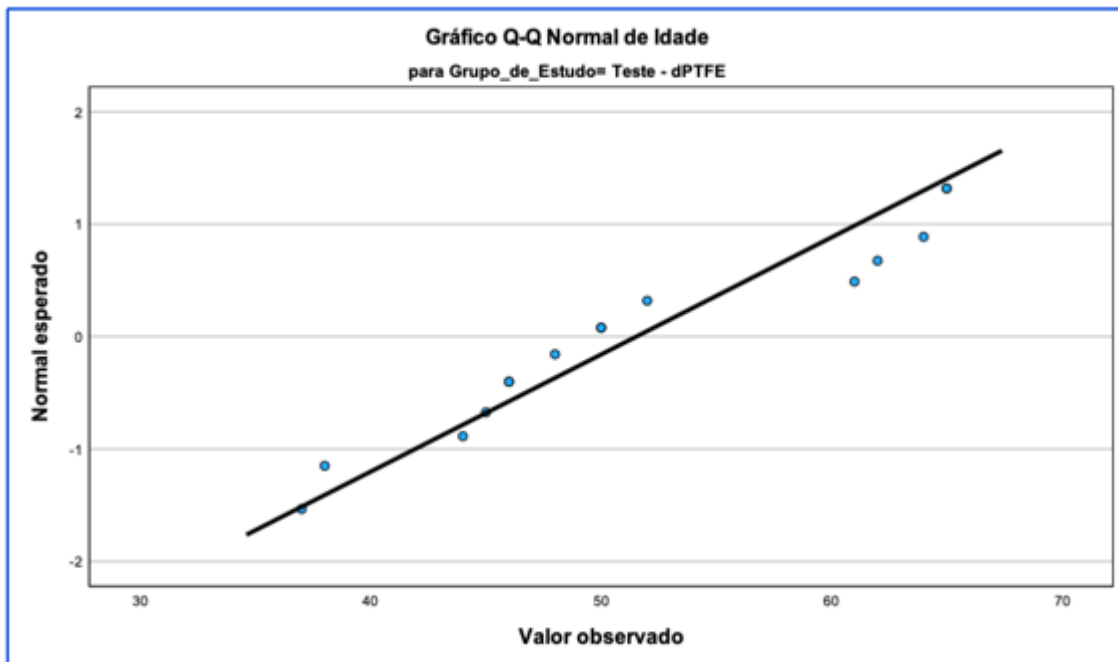


Gráfico 3 - Gráfico Q-Q – Idade do grupo teste

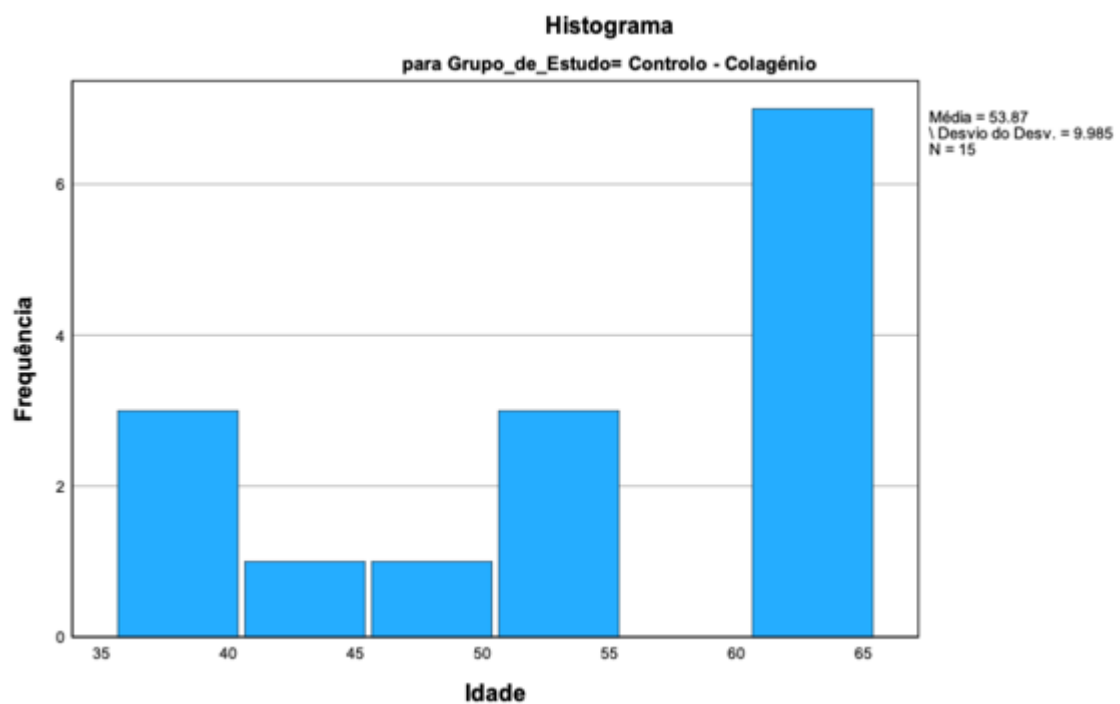


Gráfico 4 - Histograma – Frequência da Distribuição de Idades no grupo controlo

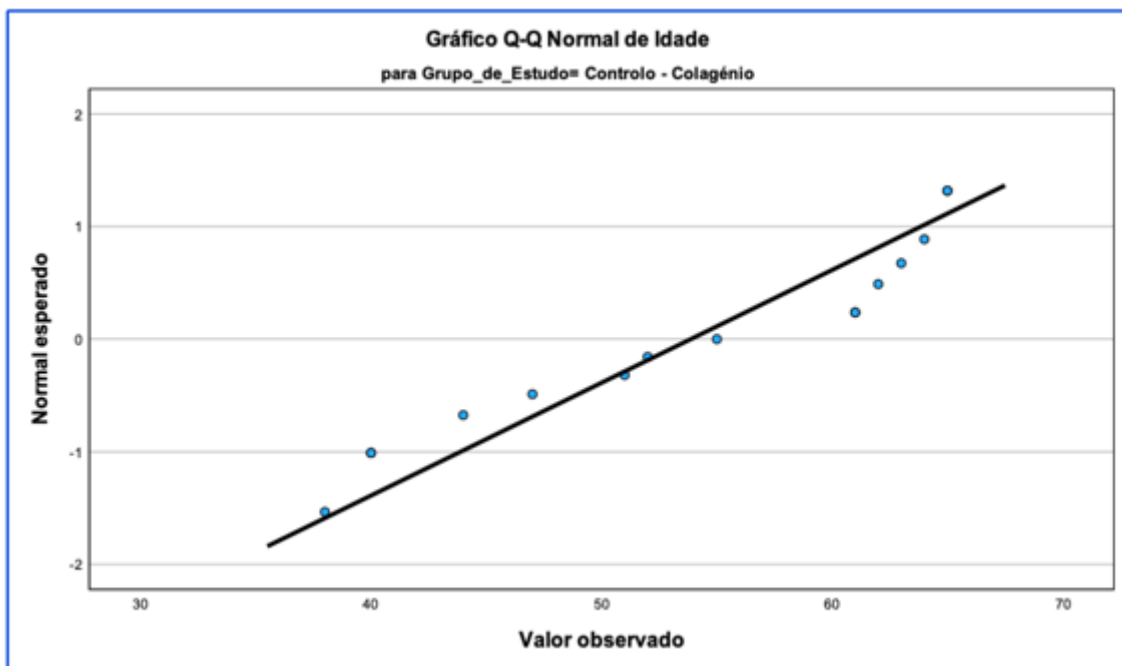


Gráfico 5 - Gráfico Q-Q – Idade do grupo controlo

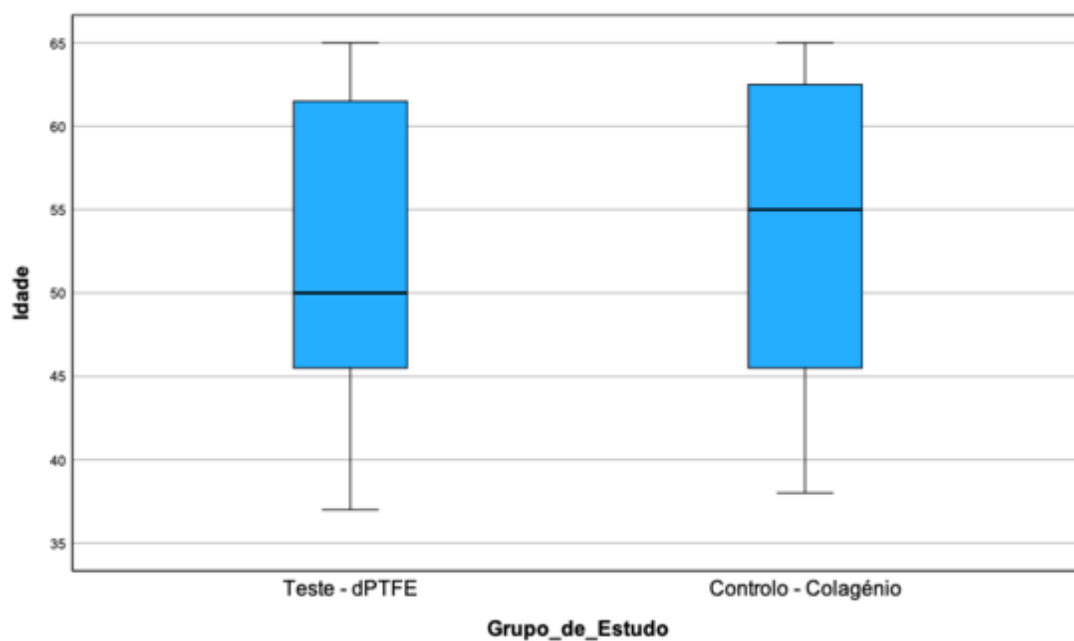


Gráfico 6 – Box-plot - Distribuição demográfica por grupo de estudo

Assim, demonstrou-se que não há uma variação estatisticamente significativa quanto às idades para os grupos estudados.

Concluindo-se que as idades apresentam uma distribuição normal e que os grupos são comparáveis.

No que ao género diz respeito (quadro 7), podemos observar que 46,7% da amostra era constituída por indivíduos do sexo masculino e 53,3% por indivíduos do sexo feminino

		Teste - dPTFE	Controlo - Colagénio	Total	<i>p</i>
Género					
Masculino	N	8	6	14	
	%	57,1%	42,9%	100,0%	
	% Grupo	53,3%	40,0%	46,7%	
Feminino	N	7	9	16	
	%	43,8%	56,3%	100,0%	
	% Grupo	46,7%	60,0%	53,3%	
Total	N	15	15	30	
	%	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	0,715

(*p*=Teste Exato de Fisher)

Quadro 7 - Teste Exato de Fisher – Distribuição do género na amostra populacional em estudo

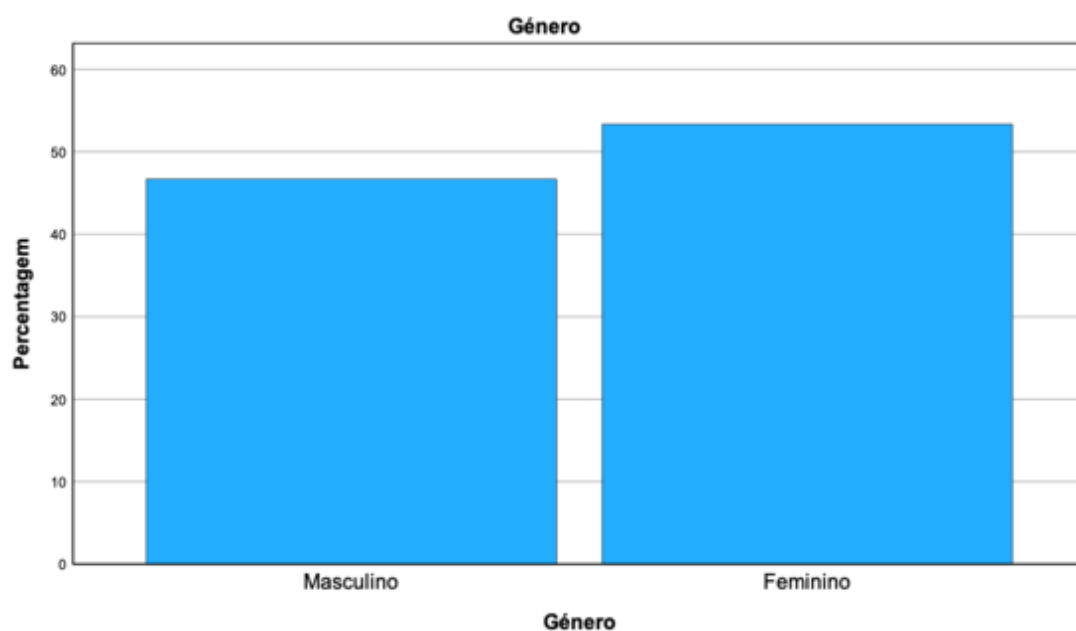


Gráfico 7 - Histograma - Distribuição da percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino na amostra em estudo

Quando a observação é feita por grupo de estudo, percebemos que o grupo teste é constituído em 53,3% de indivíduos do sexo masculino e 46,7% do sexo feminino.

O grupo controlo é constituído por 40% de indivíduos do sexo masculino e 60% do sexo feminino.

O que após análise e de acordo com o teste exato de Fisher, mostrou que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Relativamente à frequência de indivíduos com hábitos tabágicos, não foram incluídos para análise nesta investigação.

Embora o critério, fosse aceitar participantes fumadores de até 10 cigarros por dia, outros critérios acabaram por excluir os participantes que pudessem ter hábitos tabágicos e que fossem toleráveis pelos critérios selecionados.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Número de Cigarros/dia	15	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Quadro 8 - Média de participantes fumadores no grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Número de Cigarros/dia	15	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Quadro 9 - Média de participantes fumadores no grupo controlo

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Número de Cigarros/dia	15	0,00	0,0	15	0,00	0,0	0,0	1,000

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 10 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Média de cigarros por dia

Como nenhum indivíduo era fumador e conforme se pode verificar pela análise realizada, não há diferenças entre os dois grupos para este parâmetro de avaliação.

Relativamente a distribuição do tipo de dente, em toda a amostra, tendo em consideração se se tratava de um monorradicular, pré-molar ou molar:

Grupo_de_dentes				
		Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Válido	Molares	8	26.7	26.7
	Pré-molares	9	30.0	30.0
	Monorradiculares	13	43.3	43.3
	Total	30	100.0	100.0

Quadro 11 – Distribuição do tipo de dentes na amostra estudada

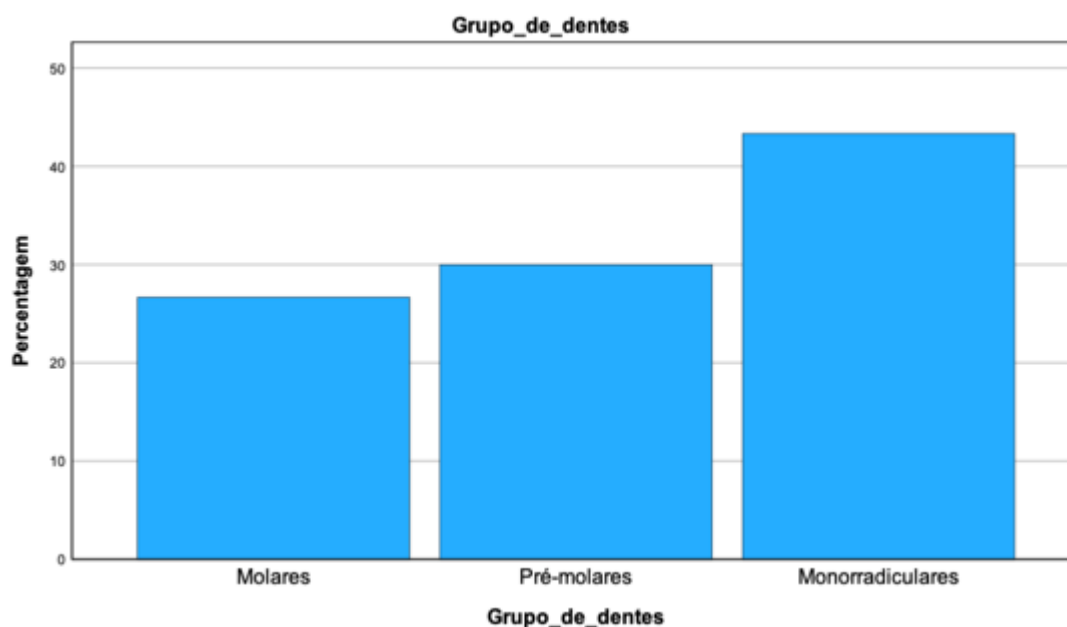


Gráfico 8 - Histograma – Percentagem de tipo de dente na amostra estudada

Neste parâmetro podemos observar que a maior parte dos dentes incluídos, 43,3%, eram dentes monorradiculares.

Se análise for realizada para cada grupo, então, podemos observar as percentagens conforme o quadro 13.

Grupo_de_dentes						
Grupo_de_Estudo			Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Teste - dPTFE	Válido	Molares	4	26.7	26.7	26.7
		Pré-molares	5	33.3	33.3	60.0
		Monorradiculares	6	40.0	40.0	100.0
		Total	15	100.0	100.0	
Controlo - Colagénio	Válido	Molares	4	26.7	26.7	26.7
		Pré-molares	4	26.7	26.7	53.3
		Monorradiculares	7	46.7	46.7	100.0
		Total	15	100.0	100.0	

Quadro 12 - Frequência e percentagem de cada grupo de dentes em cada grupo de estudo.

É importante notar que mesmo quando a avaliação é feita por grupos, não há diferenças significativa para o tipo de dentes incluídos em cada grupo de estudo.

Variáveis Avaliadas nesta Investigação

Variáveis Principais

Nível de Inserção Clínica – Avaliação Inicial

As principais medidas de desfecho estudadas neste tipo de investigações são as alterações do nível de inserção clínico e o ganho ósseo radiográfico.

Assim, para se perceber qual o ganho de inserção que o procedimento estudado poder alcançar com um ano de seguimento, foi necessário avaliar o nível de inserção em dois momentos, antes do procedimento cirúrgico e um ano após o procedimento.

Na avaliação inicial podemos observar um nível médio de inserção clínico de $9,07 \pm 1,3$ mm para o grupo teste e $8,80 \pm 1,4$ mm para o grupo controlo.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Nível Inserção Clínico - Aval. Inicial (mm)	15	9,07	1,3	7,0	11,0	8,0	9,0	10,0

Quadro 13 - Média do Nível de Inserção Clínico na Avaliação Inicial do grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Nível Inserção Clínico - Aval. Inicial (mm)	15	8,80	1,4	6,0	11,0	8,0	9,0	10,0

Quadro 14 - Média do Nível de Inserção Clínico na Avaliação Inicial do grupo controlo

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Nível Inserção Clínica - Aval. Inicial (mm)	15	9,07	1,3	15	8,80	1,4	-0,27	0,625

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 15 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Nível de Inserção Clínica na Avaliação Inicial

Sendo assim importante confirmar que os grupos não apresentam diferenças estatisticamente significativas para este parâmetro.

Nível de Inserção Clínica – Avaliação Final

No seguimento desta avaliação, voltamos a calcular o nível de inserção clínico no momento final desta investigação, 12 meses após o dia da cirurgia e podemos observar que o nível de inserção clínico médio no grupo teste era de $4,27 \pm 1,2$ mm e no grupo controlo era de $4,19 \pm 1,2$ mm.

	Teste - dPTFE					Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Nível Inserção Clínica - Aval. Final (mm)	15	4,27	1,2	3,0	7,0	3,0	4,0	5,0

Quadro 16 - Média do Nível de Inserção Clínica na Avaliação Final do grupo teste

Controlo - Colagénio								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Nível Inserção Clínica - Aval. Final (mm)	15	4,19	1,2	2,0	7,0	4,0	4,0	5,0

Quadro 17 - Média do Nível de Inserção Clínico na Avaliação Final do grupo controlo

Quando se compararam os grupos, através do teste de Mann-Whitney, podemos observar que não havia diferenças entre eles, para o nível de inserção clínico na avaliação final.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Nível Inserção Clínica - Aval. Final (mm)	15	4,27	1,2	15	4,19	1,2	-0,1	0,914

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 18 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Nível de Inserção Clínico na Avaliação Final

Ganho de Inserção Clínica

A diferença entre os níveis de inserção clínicos no momento inicial e no momento final, dá origem ao parâmetro que nos importa para discussão, que é o ganho médio de inserção clínica.

A análise estatística demonstrou um ganho médio de inserção clínica de $4,8 \pm 1,2$ mm para o grupo teste e um ganho de $4,53 \pm 1,6$ mm no grupo controlo.

Teste - dPTFE								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Ganho de Inserção Clínica (mm)	15	4,80	1,2	3,0	7,0	4,0	5,0	6,0

Quadro 19 - Média do Ganho de Inserção Clínica na Avaliação Final do grupo teste

Controlo - Colagénio								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Ganho de Inserção Clínica (mm)	15	4,53	1,6	1,0	8,0	3,0	5,0	5,0

Quadro 20 - Média do Ganho de Inserção Clínica na Avaliação Final do grupo controlo

É então de muito importância observar que as diferenças entre os grupos, apesar de poderem ser clinicamente relevantes, não se demonstraram como estatisticamente significativas, de acordo com o teste de Mann-Whitney.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Ganho de Inserção Clínica (mm)	15	4,80	1,2	15	4,53	1,6	-0,27	0,655

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 21 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Ganho de Inserção Clínica na Avaliação Final

O outro parâmetro de avaliação muito relatado neste tipo de investigação diz respeito ao ganho ósseo radiográfico, os estudos divergem na sua forma de apresentação, com investigações a descrever o ganho ósseo vertical em milímetros e outras a apresentar sobre a forma de percentagem de preenchimento ósseo radiográfico.

Os estudos mais relevantes e mais bem desenhados sobre o tema, que irão ser abordados no capítulo seguinte, apresentam os seus resultados sobre a forma de percentagem de preenchimento ósseo radiográfico.

Assim e por nos parecer mais fidedigno e mais representativo do potencial do tratamento, optamos pela apresentação dos resultados em forma de percentagem.

Sendo assim possível observar um preenchimento ósseo radiográfico médio de $75,85 \pm 13,6\%$ no grupo teste e $72,04 \pm 14,9\%$ no grupo controlo

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Ganho Ósseo Radiográfico - Aval. Final (%)	15	75,85	13,6	43,7	91,8	68,3	78,7	86,9

Quadro 22 – Média de ganho ósseo radiográfico – Avaliação Final do grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Ganho Ósseo Radiográfico - Aval. Final (%)	15	72,04	14,9	32,5	92,4	63,2	76,2	81,4

Quadro 23 - Média de ganho ósseo radiográfico – Avaliação Final do grupo controlo

Quando se executou a comparação entre os grupos, foi possível observar que para o nível de significância (p) não havia diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Ganho Ósseo Radiográfico - Aval. Final (%)	15	75,85	13,6	15	72,04	14,9	-3,81	0,494

(p =Teste Mann-Whitney)

Quadro 24 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Ganho Ósseo Radiográfico - Avaliação Final

Variáveis Secundárias

Índice Percentual de Placa

A primeira avaliação das variáveis secundárias realizada foi referente ao índice percentual de placa e esta demonstrou que o grupo teste apresentava um índice percentual de placa médio de $11,51 \pm 2,41\%$, o grupo controlo apresentava um índice percentual de placa de $11,65 \pm 2,27\%$.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Índice Perc. Placa - Avali. Inicial - Geral (%)	15	11,51	2,4	7,0	16,0	9,6	11,6	13,0

Quadro 25 - Média do índice percentual de placa na avaliação inicial do grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Índice Perc. Placa - Avali. Inicial - Geral (%)	15	11,65	2,3	7,9	14,9	9,7	11,8	13,9

Quadro 26 - Média do índice percentual de placa na avaliação inicial do grupo controlo

Na comparação entre os grupos para o índice percentual de placa no momento de avaliação inicial, percebemos que os grupos são comparáveis e as diferenças existentes não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste de Mann-Whitney.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Índice Perc. Placa - Avali. Inicial - Geral (%)	15	11,51	2,4	15	11,65	2,3	0,14	0,852

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 27 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Índice Percentual de Placa - Avaliação Inicial

Na avaliação do índice percentual de placa, no momento final da investigação, foi possível observar que o grupo teste tinha um índice médio de $12,29 \pm 2,6\%$.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Índice Perc. Placa - Aval. Final - Geral (%)	15	12,29	2,6	7,9	15,5	9,4	12,7	14,8

Quadro 28 - Média do índice percentual de placa na avaliação final do grupo teste

Enquanto o grupo controlo, apresentava um valor médio de $14,13 \pm 2,4\%$.

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Índice Perc. Placa - Aval. Final - Geral (%)	15	14,13	2,4	9,5	17,9	12,6	14,1	16,0

Quadro 29 - Média do índice percentual de placa na avaliação final do grupo controlo

Esta diferença entre os grupos, após a análise com o teste de Mann-Whitney, mostrou que não era estatisticamente significativa.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Índice Perc. Placa - Aval. Final - Geral (%)	15	12,29	2,6	15	14,13	2,4	1,84	0,097

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 30 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Índice Percentual de Placa - Avaliação Final

Nesse sentido, os grupos são comparáveis no que diz respeito ao valor final de índice percentual de placa, tanto no momento inicial como final.

De seguida procedeu-se à avaliação da variação do controlo de placa entre o momento inicial e final na amostra estudada.

Aquilo que percebemos foi que o grupo teste piorou o controlo de placa em $0,77 \pm 2,91\%$ e o grupo controlo piorou em $2,47 \pm 2,71\%$.

De acordo com o teste de amostras emparelhadas, nenhum destes cenários revelou ser estatisticamente significativo.

Teste de amostras emparelhadas										
Grupo de Estudo		Diferenças emparelhadas					Significância			
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença		t	df	Unilateral p	Bilateral p
					Inferior	Superior				
Teste - dPTFE	Índice Percentual de Placa - Avaliação Inicial - Geral (%) - Índice Percentual de Placa - Avaliação Final - Geral (%)	-1,77759	2,91583	,75286	-2,39232	,83715	-1,033	14	,160	,319
Controlo - Colagénio	Índice Percentual de Placa - Avaliação Inicial - Geral (%) - Índice Percentual de Placa - Avaliação Final - Geral (%)	-2,47693	2,71544	,70112	-3,98069	-,97317	-3,533	14	,002	,003

Quadro 31 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para o Índice Percentual de Placa em cada grupo de estudo

Em respeito à hemorragia à sondagem, a avaliação foi realizada apenas nos locais intervencionados, para fins de investigação.

No momento inicial foi possível observar que 96,7% dos locais estudados apresentavam hemorragia à sondagem.

		Teste - dPTFE	Controlo - Colagénio	Total	<i>p</i>
HEMORRAGIA - à Sondagem - Aval. INICAL					
Não	N	0	1	1	
	% Hemorragia	0,0%	100,0%	100,0%	
	% Grupo	0,0%	6,7%	3,3%	
Sim	N	15	14	29	
	% Hemorragia	51,7%	48,3%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	93,3%	96,7%	
<i>Total</i>	N	15	15	30	
	% Hemorragia	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	1,000

(*p*=Teste Exato de Fisher)

Quadro 32 - Teste Exato de Fisher – Presença de hemorragia à sondagem no grupo teste e controlo – Avaliação inicial

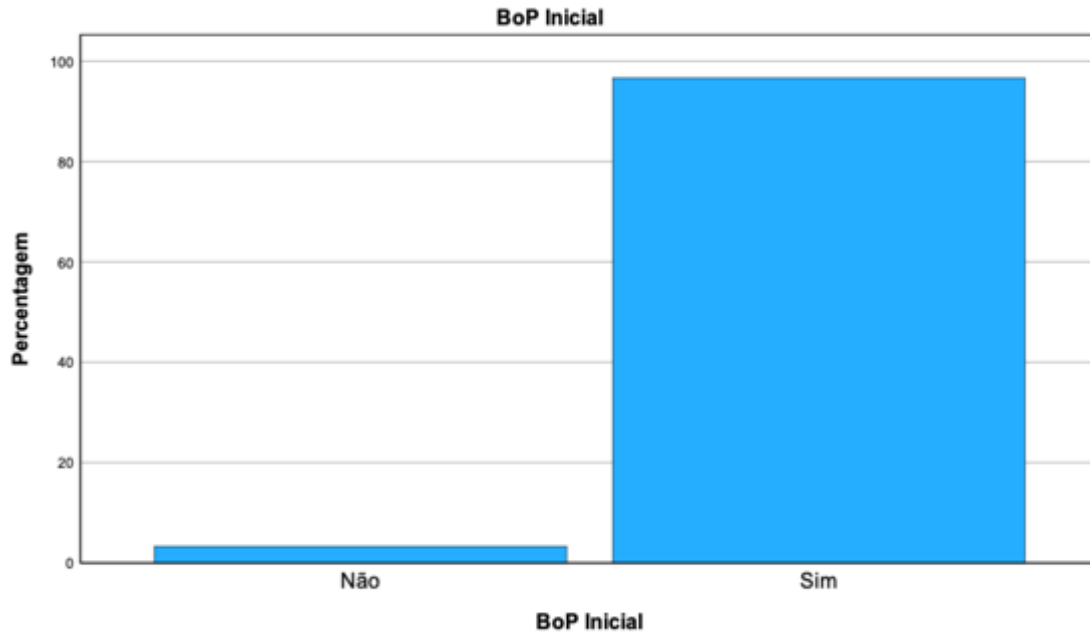


Gráfico 9 - Histograma – Percentagem de Hemorragia à Sondagem na Avaliação Inicial

Quando se faz a análise por grupo, percebe-se que no grupo teste, 100% dos locais apresentavam hemorragia à sondagem e no grupo controle estava presente em 93,3% das localizações estudadas, ou seja, no grupo teste os 15 locais estudados tinham hemorragia à sondagem na avaliação inicial, enquanto no grupo controle, apenas 14 locais apresentaram hemorragia.

Nesse sentido e de acordo com o teste exato de Fisher, é possível observar que essa diferença, não é estatisticamente significativa e que os grupos são comparáveis para este parâmetro de avaliação.

Em relação à presença de hemorragia aquando da sondagem, avaliada apenas nos locais intervencionados, no momento final desta investigação.

		Teste - dPTFE	Controlo - Colagénio	Total	<i>p</i>
HEMORRAGIA - à Sondagem - Aval. FINAL					
Não	N	10	8	18	
	% Hemorragia	55,6%	44,4%	100,0%	
	% Grupo	66,7%	53,3%	60,0%	
Sim	N	5	7	12	
	% Hemorragia	41,7%	58,3%	100,0%	
	% Grupo	33,3%	46,7%	40,0%	
Total	N	15	15	30	
	% Hemorragia	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	0,710

(*p*=Teste Exato de Fisher)

Quadro 33 - Teste Exato de Fisher – Presença de hemorragia à sondagem no grupo teste e controlo – Avaliação final

É possível observar pela análise dos resultados que, 10 locais do grupo teste, ou seja, 66,7% e 8 locais do grupo controlo, ou seja, 53,3% não apresentavam hemorragia à sondagem.

Enquanto, 5 locais do grupo teste, ou seja, 33,3% e 7 locais do grupo controlo, ou seja, 46,7% apresentavam hemorragia à sondagem.

Estas diferenças, de acordo com o teste Exato de Fisher, revelaram que não eram estatisticamente significativas na comparação entre os grupos de estudo.

Contudo, é importante fazer a avaliação entre o momento inicial e final de cada grupo, de forma a perceber o impacto do tratamento no controlo inflamatório da localização estudada.

Assim, observou-se uma redução de hemorragia à sondagem de 66,7%

no grupo teste e de 46,7% no grupo controle.

Estas diferenças foram estatisticamente significativas para ambos os grupos, enfatizando o potencial do tratamento para o controle das condições inflamatórias locais.

Estatísticas de amostras emparelhadas						
Grupo de Estudo			Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Teste – dPTFE	Par 1	Hemorragia à Sondagem – Avaliação Inicial	1.00	15	.000	.000
		Hemorragia à Sondagem – Avaliação Final	.33	15	.488	.126
Controle – Colagénio	Par 1	Hemorragia à Sondagem – Avaliação Inicial	.93	15	.258	.067
		Hemorragia à Sondagem – Avaliação Final	.47	15	.516	.133

Quadro 34 – Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a frequência de Hemorragia à Sondagem em cada grupo de estudo

Teste de amostras emparelhadas											
Grupo de Estudo			Diferenças emparelhadas					Significância			
			Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% intervalo de Confiança da Diferença		t	df	Unilateral p	Bilateral p
						Inferior	Superior				
Teste - dPTFE	Par 1	Hemorragia à Sondagem - Avaliação Inicial - Hemorragia à Sondagem - Avaliação Final	.667	.488	.126	.396	.937	5.292	14	<.001	<.001
Controlo - Colagénio	Par 1	Hemorragia à Sondagem - Avaliação Inicial - Hemorragia à Sondagem - Avaliação Final	.467	.640	.165	.112	.821	2.824	14	.007	.014

Quadro 35 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a presença de Hemorragia à Sondagem em cada grupo de estudo

Supuração

Relativamente à supuração aquando da sondagem, foi avaliada também por local intervencionado e não de forma geral.

Nesta avaliação foi possível observar que o grupo teste e controlo apresentaram 12 dos 15 locais com supuração, no momento da primeira avaliação

		Teste - dPTFE	Controlo - Colagénio	Total	<i>p</i>
SUPURAÇÃO - Avaliação INICAL					
Não	N	3	3	6	
	% Supuração	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	20,0%	20,0%	20,0%	
Sim	N	12	12	24	
	% Supuração	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	80,0%	80,0%	80,0%	
<i>Total</i>	N	15	15	30	
	% Supuração	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	1,000

(*p*=Teste Exato de Fisher)

Quadro 36 - Teste Exato de Fisher – Frequência de Supuração no grupo teste e controlo – Avaliação inicial

Como se pode observar de forma direta ou através da avaliação com recurso ao teste exato de Fisher, os grupos são idênticos para este parâmetro de avaliação.

Assim, a presença de supuração no momento de avaliação inicial não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Quando se estudou a supuração no momento final desta investigação, apenas nos locais intervencionados, observou-se que 14 locais do grupo teste, ou seja, 93,3% e 15 locais do grupo controlo, ou seja, 100%, não apresentavam sinais de supuração aquando da sondagem.

Enquanto 1 local do grupo teste, ou seja, 6,7%, apresentou sinais de supuração, embora muito ligeiro.

		Teste - dPTFE	Controlo - Colagénio	Total	<i>p</i>
SUPURAÇÃO - Avaliação FINAL					
Não	N	14	15	29	
	% Supuração	48,3%	51,7%	100,0%	
	% Grupo	93,3%	100,0%	96,7%	
Sim	N	1	0	1	
	% Supuração	100,0%	0,0%	100,0%	
	% Grupo	6,7%	0,0%	3,3%	
Total	N	15	15	30	
	% Supuração	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	1,000

(*p*=Teste Exato de Fisher)

Quadro 37 - Teste Exato de Fisher – Frequência de Supuração no grupo teste e controlo – Avaliação final

A análise estatística deste parâmetro através do teste exato de Fisher, demonstrou que a diferença encontrada entre os grupos de estudo, não era estatisticamente significativa.

Estatísticas de amostras emparelhadas					
Grupo de Estudo		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Teste – dPTFE	Supuração – Avaliação Inicial	.80	15	.414	.107
	Supuração – Avaliação Final	.07	15	.258	.067
Controlo – Colagénio	Supuração – Avaliação Inicial	.80	15	.414	.107
	Supuração – Avaliação Final	.00	15	.000	.000

Quadro 38 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a frequência de Supuração em cada grupo de estudo

Sendo assim importante, relatar que o procedimento realizado resultou numa redução estatisticamente significativa da supuração nos locais intervencionados.

Foi observada uma redução de 73,3% no grupo teste e de 80% no grupo controlo, aos 12 meses de seguimento.

Teste de amostras emparelhadas										
Grupo de Estudo		Diferenças emparelhadas						Significância		
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença		t	df	Unilateral p	Bilateral p
					Inferior	Superior				
Teste – dPTFE	Supuração – Avaliação Inicial – Supuração – Avaliação Final	.733	.458	.118	.480	.987	6.205	14	<.001	<.001
Controlo – Colagénio	Supuração – Avaliação Inicial – Supuração – Avaliação Final	.800	.414	.107	.571	1.029	7.483	14	<.001	<.001

Quadro 39 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a presença de Supuração em cada grupo de estudo

Um dos principais parâmetros clínicos a ser avaliado rotineiramente é a profundidade de sondagem.

A avaliação da profundidade de sondagem teve em consideração apenas o local central do defeito intraósseo.

No grupo teste foi possível observar uma profundidade de sondagem inicial média de $8,67 \pm 1,1$ mm, enquanto no grupo controle, observou-se uma profundidade de sondagem média de $8,27 \pm 1,4$ mm.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Profundid. Sondagem - Avaliação Inicial (mm)	15	8,67	1,1	7,0	11,0	8,0	9,0	9,0

Quadro 40 - Média da profundidade de sondagem na avaliação inicial do grupo teste

Controle - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Profundid. Sondagem - Avaliação Inicial (mm)	15	8,27	1,4	6,0	11,0	7,0	8,0	9,0

Quadro 41 - Média da profundidade de sondagem na avaliação inicial do grupo controle

Através do teste de Mann-Whitney, fez-se a comparação entre os dois grupos conforme é possível observar no quadro 42.

E os resultados da análise comparativa entre os grupos de estudo, são que é possível afirmar a não existência de diferenças estatisticamente significativas, tornando assim os grupos comparáveis para este parâmetro.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Profundid. Sondagem - Avaliação Inicial (mm)	15	8,67	1,1	15	8,27	1,4	-0,4	0,416

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 42 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Profundidade de Sondagem - Avaliação Inicial

Quando a profundidade de sondagem foi avaliada no momento final do tempo de seguimento desta investigação, observou-se no grupo teste era em média de $3,47 \pm 0,6$ mm e no grupo controlo de $3,27 \pm 0,6$ mm.

Teste - dPTFE								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Profundid. Sondagem - Avaliação Final (mm)	15	3,47	0,6	3,0	5,0	3,0	3,0	4,0

Quadro 43 - Média da profundidade de sondagem na avaliação final do grupo teste

Controlo - Colagénio								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Profundid. Sondagem - Avaliação Final (mm)	15	3,27	0,6	2,0	4,0	3,0	3,0	4,0

Quadro 44 - Média da profundidade de sondagem na avaliação final do grupo controlo

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Profundid. Sondagem - Avaliação Final (mm)	15	3,47	0,6	15	3,27	0,6	-0,2	0,487

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 45 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Profundidade de Sondagem - Avaliação final

Estes resultados são muito importantes, o que aqui designamos de profundidade de sondagem na avaliação final, não é nada mais nem menos do que a profundidade de sondagem residual, parâmetro esse amplamente estudado nos diversos procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos periodontais.

No momento da avaliação comparativa entre os grupos, através do teste de Mann-Whitney, percebemos que a diferença encontrada não era estatisticamente significativa.

Estatísticas de amostras emparelhadas					
Grupo de Estudo		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Teste - dPTFE	Profundidade de Sondagem - Avaliação Inicial (mm)	8.67	15	1.113	.287
	Profundidade de Sondagem - Avaliação Final (mm)	3.47	15	.640	.165
Controlo - Colagénio	Profundidade de Sondagem - Avaliação Inicial (mm)	8.27	15	1.438	.371
	Profundidade de Sondagem - Avaliação Final (mm)	3.27	15	.594	.153

Quadro 46 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a média da profundidade de sondagem em cada grupo de estudo

É assim muito interessante comparar o momento inicial com o momento final e perceber que o grupo teste demonstrou uma redução média de

profundidade de sondagem de $5,2 \pm 1,32$ mm e o grupo controlo uma redução média de $5,0 \pm 1,41$ mm. Valores estatisticamente significativos em ambos os grupos.

Teste de amostras emparelhadas										
Grupo de Estudo		Diferenças emparelhadas					Significância			
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença		t	df	Unilateral p	Bilateral p
					Inferior	Superior				
Teste - dPTFE	Profundidade de Sondagem - Avaliação Inicial (mm) - Profundidade de Sondagem - Avaliação Final (mm)	5.200	1.320	.341	4.469	5.931	15.255	14	<.001	<.001
Controlo - Colagénio	Profundidade de Sondagem - Avaliação Inicial (mm) - Profundidade de Sondagem - Avaliação Final (mm)	5.000	1.414	.365	4.217	5.783	13.693	14	<.001	<.001

Quadro 47 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a Profundidade de sondagem em cada grupo de estudo

Recessão gengival

Através da tabela seguinte pode se observar que a recessão gengival na avaliação inicial era de $0,4\pm0,7\text{mm}$ para o grupo teste e $0,53\pm0,8\text{mm}$ para o grupo controlo.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Recessão Gengival - Avaliação Inicial (mm)	15	0,40	0,7	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0

Quadro 48 - Média da recessão gengival na avaliação inicial do grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Recessão Gengival - Avaliação Inicial (mm)	15	0,53	0,8	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0

Quadro 49 - Média da recessão gengival na avaliação inicial do grupo controlo

Na análise comparativa entre o grupo teste e controlo, para a recessão gengival no momento da avaliação inicial, é possível observar que a diferença não é estatisticamente significativa.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Recessão Gengival - Avaliação Inicial (mm)	15	0,40	0,7	15	0,53	0,8	0,13	0,662

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 50 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Recessão gengival - Avaliação inicial

Portanto, os dois grupos de estudo são comparáveis para este parâmetro clínico ao momento de avaliação inicial.

No que à recessão da margem gengival diz respeito, no momento da avaliação final foi possível observar uma recessão média de $0,8 \pm 0,9$ mm no grupo teste e $1,0 \pm 0,9$ mm no grupo controlo.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Recessão Gengival - Avaliação Final (mm)	15	0,80	0,9	0,0	3,0	0,0	1,0	1,0

Quadro 51 - Média da recessão gengival na avaliação final do grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Recessão Gengival - Avaliação Final (mm)	15	1,00	0,9	0,0	3,0	0,0	1,0	2,0

Quadro 52 - Média da recessão gengival na avaliação final do grupo controlo

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Recessão Gengival - Avaliação Final (mm)	15	0,80	0,9	15	1,00	0,9	0,2	0,494

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 53 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Recessão gengival - Avaliação final

Perante a análise comparativa, através do teste de Mann-Whitney, percebeu-se que a diferença encontrada entre os grupos, não era estatisticamente significativa.

Estatísticas de amostras emparelhadas					
Grupo de Estudo		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Teste - dPTFE	Recessão Gengival - Avaliação Inicial (mm)	.40	15	.737	.190
	Recessão Gengival - Avaliação Final (mm)	.80	15	.941	.243
Controlo - Colagénio	Recessão Gengival - Avaliação Inicial (mm)	.53	15	.834	.215
	Recessão Gengival - Avaliação Final (mm)	1.00	15	.926	.239

Quadro 54 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a média da recessão gengival em cada grupo de estudo

Posteriormente, fez-se a análise das amostras entre o momento inicial e final e aquilo que se percebeu foi que ambos os procedimentos resultaram em aumento de recessão.

Sendo que o grupo teste teve um aumento médio das recessões em $0,4\pm 1,06$ mm e o grupo controlo, um aumento médio de $0,47\pm 0,74$ mm.

O aumento de recessão foi estatisticamente significativo em ambos os grupos, contudo, sem diferenças entre os grupos.

Teste de amostras emparelhadas										
Grupo de Estudo		Diferenças emparelhadas						Significância		
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença		t	df	Unilateral p	Bilateral p
					Inferior	Superior				
Teste - dPTFE	Recessão Gingival - Avaliação Inicial (mm) - Recessão Gingival - Avaliação Final (mm)	-.400	1.056	.273	-.985	.185	-1.468	14	.082	.164
Controle - Colagénio	Recessão Gingival - Avaliação Inicial (mm) - Recessão Gingival - Avaliação Final (mm)	-.467	.743	.192	-.878	-.055	-2.432	14	.015	.029

Quadro 55 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a Recessão gengival em cada grupo de estudo

Quando se realizou o estudo da mobilidade dentária, para a classificar recorreu-se ao uso da classificação de mobilidade dentária de acordo com o proposto por Miller em (1950).

Nos dentes associados aos defeitos intraósseos estudados nesta investigação foi possível observar que a mobilidade era um acontecimento que afetava apenas 23,3% dos casos, enquanto, 76,7% dos dentes não apresentava qualquer mobilidade patológica.

Na avaliação inicial, não havia dentes afetados nem pelo grau II, nem grau III de Miller.

No grupo teste, 3 dentes, ou seja, 20% apresentavam mobilidade grau I, no grupo controlo, 4 dentes apresentavam grau I, ou seja, 26,7%.

		Teste - dPTFE	Controlo - Colagénio	Total	<i>p</i>
MOBILIDADE DENTÁRIA - Avaliação INICAL					
Grau 0	N	12	11	23	
	% Dentes	52,2%	47,8%	100,0%	
	% Grupo	80,0%	73,3%	76,7%	
Grau I	N	3	4	7	
	% Dentes	42,9%	57,1%	100,0%	
	% Grupo	20,0%	26,7%	23,3%	
Total	N	15	15	30	
	% Dentes	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	1,000

(*p*=Teste Exato de Fisher)

Quadro 56 - Teste Exato de Fisher – Mobilidade dentária no grupo teste e controlo – Avaliação inicial

Conforme se demonstra na tabela acima, através do teste exato de Fisher foi possível afirmar que o grau de mobilidade que afetava cada grupo, não está

representado por uma diferença estatisticamente significativa no momento da avaliação inicial.

Quando se realizou o estudo da mobilidade dentária na avaliação final, observamos que os dentes associados aos defeitos intraósseos estudados nesta investigação tinham mobilidade em 16,7% dos casos, enquanto, 83,3% dos dentes não apresentava qualquer mobilidade.

Na avaliação final, não havia dentes afetados nem pelo grau II, nem grau III de Miller.

No grupo teste, 3 dentes, ou seja, 20% continuaram a apresentar mobilidade grau I, no grupo controlo, 2 dentes apresentavam grau I, ou seja, 13,3%.

		Teste - dPTFE	Controlo - Colagénio	Total	<i>p</i>
MOBILIDADE DENTÁRIA - Avaliação FINAL					
Grau 0	N	12	13	25	
	% Dentes	48,0%	52,0%	100,0%	
	% Grupo	80,0%	86,7%	83,3%	
Grau I	N	3	2	5	
	% Dentes	60,0%	40,0%	100,0%	
	% Grupo	20,0%	13,3%	16,7%	
<i>Total</i>	N	15	15	30	
	% Dentes	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	1,000

(p=Teste Exato de Fisher)

Quadro 57 - Teste Exato de Fisher – Mobilidade dentária no grupo teste e controlo – Avaliação final

Conforme se demonstra na tabela acima, através do teste exato de Fisher foi possível afirmar que o grau de mobilidade que afetava cada grupo, não representa uma diferença estatisticamente significativa no momento da avaliação final.

Estatísticas de amostras emparelhadas					
Grupo de Estudo		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Teste - dPTFE	Mobilidade Dentária - Avaliação Inicial - (Miller, 1950)	.20	15	.414	.107
	Mobilidade Dentária Final - Avaliação Final - (Miller, 1950)	.20	15	.414	.107
Controlo - Colagénio	Mobilidade Dentária - Avaliação Inicial - (Miller, 1950)	.27	15	.458	.118
	Mobilidade Dentária Final - Avaliação Final - (Miller, 1950)	.13	15	.352	.091

Quadro 58 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a mobilidade dentária média em cada grupo de estudo

Na análise comparativa entre os momentos de avaliação, percebemos que a mobilidade dentária se manteve no grupo teste, enquanto no grupo controlo, houve uma redução da mobilidade e essa redução não mostrou ser estatisticamente significativa.

Teste de amostras emparelhadas									
Grupo de Estudo		Diferenças emparelhadas						Significância	
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença		t	df	
					Inferior	Superior			
Teste - dPTFE	Mobilidade Dentária - Avaliação Inicial - (Miller, 1950)	.000	.535	.138	-.296	.296	.000	14	.500
	Mobilidade Dentária Final - Avaliação Final - (Miller, 1950)								1.000
Controlo - Colagénio	Mobilidade Dentária - Avaliação Inicial - (Miller, 1950)	.133	.352	.091	-.062	.328	1.468	14	.082
	Mobilidade Dentária Final - Avaliação Final - (Miller, 1950)								.164

Quadro 59 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a média da Mobilidade dentária em cada grupo de estudo

Altura da gengiva queratinizada

Um dos parâmetros avaliados no momento inicial, até porque era do interesse desta investigação para a aplicação da técnica cirúrgica escolhida, foi a medição da altura de gengiva queratinizada.

Aquilo que se observou foi uma altura média de gengiva queratinizada de $4,71 \pm 0,9$ mm no grupo teste e uma altura média de gengiva queratinizada de $4,67 \pm 1,1$ mm no grupo controlo.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Altura de Gengiva Queratinizada (mm)	14	4,71	0,9	3,0	6,0	4,0	5,0	5,3

Quadro 60 - Média da altura da gengiva queratinizada na avaliação inicial do grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Altura de Gengiva Queratinizada (mm)	15	4,67	1,1	3,0	7,0	4,0	5,0	5,0

Quadro 61 - Média da altura da gengiva queratinizada na avaliação inicial do grupo controlo

Quando se aplicou a análise estatística, observamos através do teste de Mann-Whitney que as diferenças encontradas entre os grupos estudados, não era estatisticamente significativa.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	<i>p</i>
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Altura de Gengiva Queratinizada (mm)	14	4,71	0,9	15	4,67	1,1	0,0	0,819

(*p*=Teste Mann-Whitney)

Quadro 62 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Altura média da Gengiva Queratinizada – Avaliação inicial

Número de paredes do defeito

O número de paredes residuais do defeito está muito implicado nos resultados dos tratamentos periodontais regenerativos, nesta investigação objetivamos o estudo da regeneração apenas numa amostra de defeitos contidos, portanto, de acordo com a literatura, procuramos apenas defeitos de duas, três paredes ou as suas combinações.

No grupo teste, observou-se uma média de paredes residuais de $2,4 \pm 0,5$, enquanto no grupo controlo, observou-se uma média de $2,33 \pm 0,5$ paredes residuais.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Número de Paredes Residuais do Defeito	15	2,40	0,5	2,0	3,0	2,0	2,0	3,0

Quadro 63 - Média do número de paredes residuais do defeito intraósseo na avaliação inicial do grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Número de Paredes Residuais do Defeito	15	2,33	0,5	2,0	3,0	2,0	2,0	3,0

Quadro 64 - Média do número de paredes residuais do defeito intraósseo na avaliação inicial do grupo controlo

Quando se estabeleceu a comparação entre os grupos, percebeu-se, de acordo com o teste de Mann-Whitney, que não havia diferenças estatisticamente significativas.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Número de Paredes Residuais do Defeito	15	2,40	0,5	15	2,33	0,5	-0,07	0,710

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 65 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Número médio de paredes residuais dos defeitos intraósseos – Avaliação inicial

Profundidade do defeito avaliada radiograficamente

A profundidade do defeito é uma variável que demonstra associação com os resultados do tratamento, nesse sentido, procurou-se enquadrar defeitos também semelhantes quanto à profundidade.

A média da profundidade do defeito verificada radiograficamente no grupo teste foi de $6,03 \pm 1,0$ mm, enquanto no grupo controlo foi de $6,21 \pm 1,0$ mm.

Teste - dPTFE								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Profundid. Defeito Avaliada Radiograf. (mm)	15	6,03	1,0	4,6	10,9	5,3	5,8	6,9

Quadro 66 - Média da profundidade do defeito intraósseo avaliada radiograficamente no momento da avaliação inicial, no grupo teste

Controlo - Colagénio								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Profundid. Defeito Avaliada Radiograf. (mm)	15	6,21	1,0	4,3	10,8	5,6	6,2	6,9

Quadro 67 - Média da profundidade do defeito intraósseo avaliada radiograficamente no momento da avaliação inicial, no grupo controlo

Aquilo que se concluiu através do teste de Mann-Whitney, foi que a diferença existente entre os grupos não era estatisticamente significativa.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Profundid. Defeito Avaliada Radiograf. (mm)	15	6,03	1,0	15	6,21	1,0	0,18	0,694

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 68 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Profundidade dos defeitos intraósseos avaliados radiograficamente – Avaliação inicial

A largura ao nível coronal do defeito é uma característica que é muitas vezes estudada em conjunto com o ângulo radiográfico do componente intraósseo.

Contudo, porque as investigações mais relevantes na literatura consultada divergem na apresentação dos resultados, escolhemos apresentar as duas características de forma independente, porque o são.

Assim o grupo teste apresentou uma largura média de $4,45 \pm 0,4$ mm e o grupo controlo $4,28 \pm 0,4$ mm.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Largura do Defeito Avaliada Radiograf. (mm)	15	4,45	0,4	1,9	5,2	4,3	4,5	4,9

Quadro 69 - Média da largura do defeito intraósseo avaliada radiograficamente ao nível mais coronal do defeito, no momento da avaliação inicial - grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Largura do Defeito Avaliada Radiograf. (mm)	15	4,28	0,4	2,0	5,0	4,1	4,4	4,8

Quadro 70 - Média da largura do defeito intraósseo avaliada radiograficamente ao nível mais coronal do defeito, no momento da avaliação inicial - grupo controlo

Para se executar a comparação entre os grupos recorreu-se ao uso do teste de Mann-Whitney e verificou-se que a diferença entre os grupos não era estatisticamente significativa.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Largura do Defeito Avaliada Radiograf. (mm)	15	4,45	0,4	15	4,28	0,4	-0,17	0,594

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 71 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Largura dos defeitos intraósseos avaliada radiograficamente – Avaliação inicial

Ângulo do defeito avaliado radiograficamente

Relativamente ao ângulo do defeito intraósseo avaliado radiograficamente, a inclusão dos participantes procurou ser o mais homogênea possível tendo em conta as limitações que isso representaria.

O grupo teste apresentou um ângulo radiográfico médio de $29,15 \pm 5,2^\circ$, o grupo controlo um ângulo radiográfico médio de $28,93 \pm 4,8^\circ$.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Ângulo Radiográfico do Defeito (graus - °)	15	29,15	5,2	18,4	38,5	25,8	30,8	32,8

Quadro 72 - Média do ângulo radiográfico do defeito intraósseo no momento da avaliação inicial - grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Ângulo Radiográfico do Defeito (graus - °)	15	28,93	4,8	21,6	38,2	24,9	28,3	31,9

Quadro 73 - Média do ângulo radiográfico do defeito intraósseo no momento da avaliação inicial - grupo controlo

Tendo em consideração o conhecimento prévio sobre o assunto, foi importante perceber se a diferença encontrada era representativa, para isso, recorreu-se ao teste de Mann-Whitney, que demonstrou não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Ângulo Radiográfico do Defeito (graus - °)	15	29,15	5,2	15	28,93	4,8	-0,23	0,724

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 74 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Ângulo radiográfico dos defeitos intraósseos – Avaliação inicial

Os efeitos adversos foram estudados em dois momentos distintos, aos 8 dias e 2 meses.

Aos 8 dias ambos os grupos foram intervencionados com a mesma técnica cirúrgica, pelo mesmo operador, então procuramos perceber de entre os 7 efeitos adversos demonstrados na tabela seguinte quantos se manifestavam.

A investigação procurou perceber quantos efeitos adversos estavam associados a cada grupo e só depois fazer a análise qualitativa desses efeitos.

Avaliação dos Efeitos Adversos		
	Sim	Não
Dor na região		
Sinais de infeção/supuração		
Exposição da membrana		
Edema		
Eritema		
Instabilidade do retalho		
Morbilidade – Interferências com as atividades do dia a dia		

Tabela 12 - Efeitos adversos monitorizados aos 8 dias e 2 meses

Aquilo que percebemos foi que o grupo teste teve uma média de $0,93 \pm 0,5$ efeitos adversos e o grupo controlo uma média de $1,13 \pm 0,5$ efeitos adversos.

Teste - dPTFE								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Efeitos Adversos - 8 dias	15	0,93	0,5	0,0	2,0	1,0	1,0	1,0

Quadro 75 - Número médio de efeitos adversos relatados pelos participantes aos 8 dias – Grupo teste

Controlo - Colagénio								
						Percentis		
	N	Média	Dp	Min	Max	P25	P50	P75
Efeitos Adversos - 8 dias	15	1,13	0,5	0,0	2,0	1,0	1,0	1,0

Quadro 76 - Número médio de efeitos adversos relatados pelos participantes aos 8 dias – Grupo controlo

Aquilo que se observou aos 8 dias, foi que a diferença entre a média de defeitos adversos ocorridos entre os grupos não era estatisticamente significativa, de acordo com o teste de Mann-Whitney.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Efeitos Adversos - 8 dias	15	0,93	0,5	15	1,13	0,5	0,2	0,262

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 77 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Efeitos adversos aos 8 dias

Procuramos também perceber quantos efeitos adversos estavam presentes aos 2 meses, porque o grupo teste tinha voltado a ser intervencionado para a remoção das membranas não reabsorvíveis às 6 semanas de seguimento.

Aquilo que se verificou foi que o grupo teste teve uma média de $0,13 \pm 0,4$ efeitos adversos, enquanto o grupo controlo não teve qualquer efeito adverso demonstrado nesta avaliação.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Efeitos Adversos - 2 meses	15	0,13	0,4	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0

Quadro 78 - Número médio de efeitos adversos relatados pelos participantes aos 2 meses – Grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Efeitos Adversos - 2 meses	15	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Quadro 79 - Número médio de efeitos adversos relatados pelos participantes aos 2 meses – Grupo controlo

Apesar de sabermos que apenas o grupo teste foi intervencionado nesta fase e de sabermos que evidência científica existente apoia o uso das membranas reabsorvíveis para evitar o segundo momento cirúrgico, observou-

se que o número de efeitos adversos ocorridos foi baixo e, de acordo com o teste de Mann-Whitney, não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Efeitos Adversos - 2 meses	15	0,13	0,4	15	0,00	0,0	-0,1	0,150

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 80 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Efeitos adversos aos 2 meses

No seguimento dessas observações procurou estudar-se a diferença entre os dois momentos de avaliação.

Estatísticas de amostras emparelhadas					
Grupo de Estudo		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Teste - dPTFE	Efeitos Adversos – 8 dias	.93	15	.458	.118
	Efeitos Adversos – 2 meses	.13	15	.352	.091
Controlo - Colagénio	Efeitos Adversos – 8 dias	1.13	15	.516	.133
	Efeitos Adversos – 2 meses	.00	15	.000	.000

Quadro 81 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para o número médio de efeitos adversos relatados por cada grupo de estudo.

No estudo das amostras emparelhadas observamos que a diferença entre o número médio de efeitos adversos aos 8 dias e 2 meses no grupo teste foi de $0,8 \pm 0,56$, diferença essa que demonstrou ser estatisticamente significativa.

O grupo controlo apresentou uma diferença de $1,13 \pm 0,5$, ou seja, revelou

uma ausência total de efeitos adversos aos 2 meses, observação que resultou também numa diferença estatisticamente significativa.

Contudo, na comparação entre os grupos não foram encontradas diferenças significativas para a variação observada em cada um deles.

Teste de amostras emparelhadas										
Grupo de Estudo		Diferenças emparelhadas					Significância			
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença		t	df	Unilateral p	Bilateral p
					Inferior	Superior				
Teste - dPTFE	Efeitos Adversos - 8 dias - Efeitos Adversos - 2 meses	.800	.561	.145	.490	1.110	5.527	14	<.001	<.001
Controlo - Colagénio	Efeitos Adversos - 8 dias - Efeitos Adversos - 2 meses	1.133	.516	.133	.847	1.419	8.500	14	<.001	<.001

Quadro 82 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para o número médio de efeitos adversos relatados por cada grupo de estudo

O efeito adverso mais frequente nesta investigação, em ambos os grupos, foi a dor.

Porque procuramos observar os efeitos adversos aos 8 dias e 2 meses, também houve a necessidade de observar a escala visual analógica nos mesmos tempos de avaliação.

Escala de Dor - VAS										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor	Quase impercetível	Muito ligeira	Ligeira	Tolerável	Desagradável	Intensa	Muito intensa	Horrível	Insuportável	Indiscritível

Tabela 13 - Escala Visual Analógica - VAS - Usada para qualificar a dor

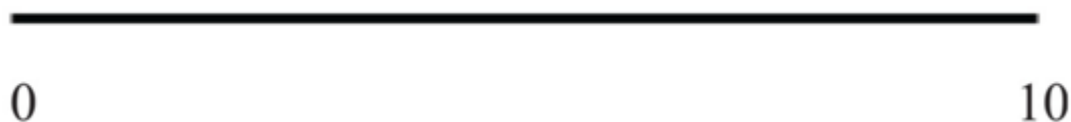


Figura 15 - Figura para o participante identificar entre 0 e 10, qual o nível se aproxima da dor que sente.

A avaliação considerou a medição da dor numa escala entre 0 e 10, em que 0 representou a ausência de dor e 10 uma dor indiscritível conforme se pode observar na figura acima.

O grupo teste apresentou aos 8 dias, uma pontuação média de $1,40 \pm 1,0$ na escala da dor.

Por sua vez, o grupo controlo apresentou uma pontuação média de $1,87 \pm 1,0$ na escala da dor.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Escala Visual Analógica - 8 dias	15	1,40	1,0	0,0	3,0	1,0	1,0	2,0

Quadro 83 - Pontuação média da dor descrita pelos participantes do grupo teste aos 8 dias

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Escala Visual Analógica - 8 dias	15	1,87	1,0	0,0	3,0	1,0	2,0	3,0

Quadro 84 - Pontuação média da dor descrita pelos participantes do grupo controlo aos 8 dias

Quando se fez a comparação entre os grupos através do teste de Mann-Whitney, percebemos que não havia diferenças estatisticamente significativas aos 8 dias para a pontuação na escala visual analógica.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Escala Visual Analógica - 8 dias	15	1,40	1,0	15	1,87	1,0	0,47	0,218

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 85 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Pontuação Média da Escala Visual Analógica aos 8 dias

No seguimento do estudo dos efeitos adversos aos 2 meses, pós remoção das membranas não reabsorvíveis, estudou-se também a escala visual analógica nessa observação.

Importante relatar que o único efeito adverso ocorrido aos dois meses foi a dor.

Procedeu-se assim à análise da dor de acordo com a escala descrita anteriormente e aquilo que se verificou foi que a pontuação média da escala visual analógica foi de $0,13 \pm 0,4$ para o grupo teste e de 0 para o grupo controlo.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Escala Visual Analógica - 2 meses	15	0,13	0,4	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0

Quadro 86 - Pontuação média da dor descrita pelos participantes do grupo teste aos 2 meses

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Escala Visual Analógica - 2 meses	15	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Quadro 87 - Pontuação média da dor descrita pelos participantes do grupo controlo aos 2 meses

Uma vez mais procedemos à comparação entre os dois grupos para o momento de avaliação aos 2 meses e de acordo com o teste de Mann-Whitney, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, apesar do único grupo a ser intervencionado, ter sido o grupo teste.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	p
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Escala Visual Analógica - 2 meses	15	0,13	0,4	15	0,00	0,0	-0,13	0,150

(p=Teste Mann-Whitney)

Quadro 88 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Pontuação Média da Escala Visual Analógica aos 2 meses

Após a observação dos resultados aos 8 dias e 2 meses, fez-se o estudo da variação para ambos os grupos.

Estatísticas de amostras emparelhadas					
Grupo de Estudo		Média	N	Desvio Padrão	Erro de média padrão
Teste - dPTFE	Escala Visual Analógica - 8 dias	1.40	15	.986	.254
	Escala Visual Analógica - 2 meses	.13	15	.352	.091
Controlo - Colagénio	Escala Visual Analógica - 8 dias	1.87	15	.990	.256
	Escala Visual Analógica - 2 meses	.00	15	.000	.000

Quadro 89 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação aos 8 dias e 2 meses para o estudo da pontuação na escala visual analógica por cada grupo de estudo.

Percebemos pelo estudo entre os dois momentos que houve uma redução média da pontuação associada à escala visual analógica de $1,3 \pm 0,96$ para o grupo teste e uma redução de $1,87 \pm 0,99$ para o grupo controlo.

Aquilo que se verificou foi que em ambos os grupos a redução da dor foi estatisticamente significativa.

Contudo, na comparação entre os grupos, não se observaram diferenças estatisticamente significativas para a variação ocorrida.

Teste de amostras emparelhadas										
Grupo de Estudo		Diferenças emparelhadas						Significância		
		Média	Desvio Padrão	Erro de média padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença		t	df	Unilateral p	Bilateral p
					Inferior	Superior				
Teste - dPTFE	Escala Visual Analógica - 8 dias - Escala Visual Analógica - 2 meses	1.267	.961	.248	.734	1.799	5.104	14	<.001	<.001
Controlo - Colagénio	Escala Visual Analógica - 8 dias - Escala Visual Analógica - 2 meses	1.867	.990	.256	1.318	2.415	7.299	14	<.001	<.001

Quadro 90 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação aos 8 dias e 2 meses para o número médio da pontuação na escala visual analógica relatada por cada grupo de estudo

Duração da cirurgia

A duração do procedimento cirúrgico no grupo teste foi em média de 55,47 $\pm$ 4,0 minutos, enquanto no grupo controlo foi de 58,13 $\pm$ 4,5 minutos.

Teste - dPTFE								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Duração Cirúrgica (minutos)	15	55,47	4,0	48,0	62,0	52,0	55,0	58,0

Quadro 91 – Duração média, em minutos, das cirurgias executadas no grupo teste

Controlo - Colagénio								
	N	Média	Dp	Min	Max	Percentis		
						P25	P50	P75
Duração Cirúrgica (minutos)	15	58,13	4,5	49,0	67,0	55,0	58,0	61,0

Quadro 92 - Duração média, em minutos, das cirurgias executadas no grupo controlo

Apesar de estarmos a investigar o mesmo conceito, regeneração tecidual guiada, foi importante perceber que a escolha dos diferentes tipos de membrana não representa uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos em estudo.

	Teste - dPTFE			Controlo - Colagénio			dif.	<i>p</i>
	N	Média	Dp	N	Média	Dp		
Duração Cirúrgica (minutos)	15	55,47	4,0	15	58,13	4,5	2,66	0,095

(*p*=Teste Mann-Whitney)

Quadro 93 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Duração média, em minutos, das cirurgias executadas em cada grupo.

Score	Designação	Descrição
1	EH1 1	Cicatrização de Grau 1 é caracterizada por um encerramento total do retalho sem fibrina aos 5 dias após o encerramento da ferida cirúrgica por primeira intenção.
2	EH1 2	Cicatrização de Grau 2 é caracterizada por um encerramento total do retalho e uma linha de fibrina 5 dias após o encerramento da ferida cirúrgica por primeira intenção.
3	EH1 3	Cicatrização de Grau 3 é caracterizada por um encerramento total do retalho com fibrina a cobrir a linha da incisão e partes adjacentes a esta aos 5 dias após a cirurgia.
4	EH1 4	Cicatrização de Grau 4 é caracterizada por um encerramento incompleto do retalho e necrose parcial das margens da ferida cirúrgica. A cicatrização ocorre por segunda intenção, há dor e edema no local cirúrgico. É possível a existência de tecido cicatricial posteriormente.
5	EH1 5	Cicatrização de Grau 5 é caracterizada por um encerramento incompleto do retalho e necrose das margens da ferida cirúrgica. É possível encontrar supuração a drenar junto à linha da incisão ou do sulco dos dentes adjacentes. Ocorre cicatrização por segunda intenção e é frequentemente acompanhada por sinais inflamatórios marcados.

Tabela 14 - Escala de Cicatrização Proposta por (Wachtel et al., 2003)

Tendo em consideração a escala de cicatrização proposta por Wachtel e cols em 2003, conforme tabela 14, observou-se que no grupo teste 20% dos casos apresentaram um nível EHI 1, 46,7% um nível EHI 2, 26,7% um nível EHI 3 e 6,7% um nível EHI 4.

Enquanto o grupo controlo apresentou 80% de casos com cicatrização nível EHI 1, 6,7% nível EHI 2 e 13,3% nível EHI 3.

		Teste - dPTFE	Controlo - Colagénio	Total	<i>p</i>
ESCALA DE CICATRIZAÇÃO (Wachtel, 2003)					
EHI 1	N	3	12	15	
	% Casos	20,0%	80,0%	100,0%	
	% Grupo	20,0%	80,0%	50,0%	
EHI 2	N	7	1	8	
	% Casos	87,5%	12,5%	100,0%	
	% Grupo	46,7%	6,7%	26,7%	
EHI 3	N	4	2	6	
	% Casos	66,7%	33,3%	100,0%	
	% Grupo	26,7%	13,3%	20,0%	
EHI 4	N	1	0	1	
	% Casos	100,0%	0,0%	100,0%	
	% Grupo	6,7%	0,0%	3,3%	
Total	N	15	15	30	
	% Casos	50,0%	50,0%	100,0%	
	% Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	0,009 (*)

(*p*=Teste Qui-Quadrado)

(*) 6 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 0,50.

Quadro 94 - Teste Qui-Quadrado – Percentagem de casos em cada nível da escala da cicatrização por cada grupo de estudo

De acordo com o teste de Qui-Quadrado foi possível observar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, no que à cicatrização do nível EHI 1 e 2 diz respeito.

Fracasso do procedimento

Na Presente investigação podemos observar que o grupo teste teve 5 casos de falha do procedimento, enquanto o grupo controlo teve 2 casos em que o procedimento falhou.

Esses casos não foram incluídos na análise estatística desta investigação, dado aos critérios obrigarem ao cumprimento total do protocolo do estudo, no entanto, é pertinente a sua menção, uma vez que assim falamos de uma taxa de sucesso de 75% para as membranas não reabsorvíveis e uma taxa de sucesso de 88% para as membranas não reabsorvíveis.

IV Capítulo - Discussão

Discussão

A questão foco desta investigação é “A cirurgia de regeneração tecidual guiada através de membranas não reabsorvíveis de dPTFE alcança ganho adicional de inserção clínica ou mais preenchimento ósseo radiográfico, em defeitos intraósseos contidos, num período de 12 meses, comparativamente às membranas reabsorvíveis de colagénio?”.

Da literatura disponível estudada, esta investigação clínica é a primeira a fazer esta comparação com estes materiais específicos neste tipo de defeitos ósseos.

Metodologia

A presente investigação traduziu-se na realização de um estudo clínico prospetivo randomizado e controlado, sendo esta metodologia considerada o *gold-standard* para testar a eficácia de uma intervenção.

Pela limitação inerente à sinalização de participantes que pudessem ter dois defeitos semelhantes e comparáveis, não foi possível realizar esta investigação em modelo de boca-dividida, sabendo, contudo, que esse seria o cenário ideal, pois era a forma que teríamos para eliminar a influência das características individuais.

Nesta investigação contou-se com a abordagem em dois grupos de tratamento, sendo o grupo teste com recurso às membranas de dPTFE (politetrafluoretileno de alta densidade) e o grupo controlo com as membranas de colagénio, ambos intervencionados com recurso a técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, nomeadamente a técnica *single flap approach* (Leonardo Trombelli et al., 2009).

Cada grupo contou com 15 casos de estudo, randomizados de forma balanceada e seguidos durante um período de 12 meses, para as variáveis clínicas e radiográficas estudadas e de seguida discutidas.

Tanto no desenho como na execução da metodologia deste estudo foram consideradas as diretrizes CONSORT 2010 e procurou-se cumprir com a *checklist* proposta nessas diretrizes.

Neste sentido há outras investigações neste âmbito de estudo que foram realizadas ao longo dos anos e que apresentam metodologias semelhantes, no entanto, não referem o cumprimento de diretrizes gerais para os estudos clínicos.

Como por exemplo o estudo de Cortellini e cols iniciado em 1997, com seguimento até 2017, ou seja, um estudo clínico randomizado e controlado com avaliações a 1 ano após o início e 20 anos, que comparou três modalidades de tratamento em defeitos intraósseos profundos. Contou com 45 participantes, 15 participantes por grupo. O primeiro grupo de teste foi tratado com membranas de ePTFE reforçadas com titânio e com uma técnica modificada de preservação da papila, o segundo grupo teste recebeu uma membrana de ePTFE e a técnica cirúrgica foi um retalho de acesso e o terceiro grupo, grupo controlo, foi tratado com um procedimento de retalho de acesso isolado de acordo com o retalho de Widman modificado. Os resultados clínicos dos três grupos foram acompanhados longitudinalmente por 20 anos. As medições clínicas foram feitas 1 semana antes do procedimento cirúrgico, na consulta a 1 ano e a cada dois anos durante o tratamento periodontal de suporte a longo prazo (Pierpaolo Cortellini et al., 2017b).

Ou então, o mesmo desenho utilizado por Weltman e cols em 1997. Investigação essa onde os autores também procuraram comparar membranas reabsorvíveis com não reabsorvíveis no tratamento de defeitos intraósseos, tendo recrutado 30 participantes, 15 para cada grupo, em ambiente universitário (Weltman et al., 1997).

Um dos estudos de Christgau e cols, iniciado em 1997, em que a metodologia envolveu um estudo randomizado, controlado e de grupos paralelos com um total de 30 doentes. O desenho deste estudo foi de boca dividida, o que significa que cada doente recebeu os dois tipos de membranas em diferentes defeitos intraósseos. Este desenho permitiu a comparação dos dois tipos de membrana no mesmo doente, o que reduziu a influência das características específicas do doente. Tal como na nossa investigação, também na de Christgau e cols., todos os doentes foram submetidos a uma fase de pré-tratamento que consistia em instruções de higiene oral, destartarização e alisamento radicular, ferulização dos dentes com mobilidade quando necessário e ajustes oclusais. Também da mesma forma que na nossa investigação, seis semanas após,

realizaram a remoção das membranas não reabsorvíveis. Os doentes foram aleatorizados para receber uma membrana reabsorvível ou não reabsorvível. Os exames clínicos e radiográficos foram realizados no início do estudo, bem como 12 e 30 meses após o tratamento. Os dados foram analisados por meio de testes não paramétricos baseados em valores medianos, com valores médios e desvios padrão acrescentados às tabelas para comparabilidade com outros estudos (Christgau et al., 1998).

De acordo com a revisão de Needleman e cols em 2005, é possível observar diferenças estatisticamente significativas estatística entre a análise de estudos com metodologia de grupos paralelos, comparativamente a estudos com desenho de boca dividida relativamente ao nível de inserção. Pois estudos realizados com desenho de boca dividida produziram um resultado mais conservador no que ao ganho de inserção diz respeito (Needleman et al., 2005).

Pode ser uma descoberta atribuído ao acaso, mas sabemos que o viés de seleção pode ter um risco menor, pois o participante fornece ambos grupos experimentais. Além disso, pode ser mais fácil para manter a ocultação do tratamento realizado, tanto para o participante como para o examinador.

A nossa investigação desenvolveu-se em ambiente universitário e em ambiente de clínica privada, o que pode representar um ponto positivo uma vez que aumentamos a reprodutibilidade externa.

Dado que estudos realizados apenas em contexto universitário apresentam muitas limitações na extrapolação dos resultados para a prática clínica.

Relativamente à aleatorização e ocultação, a nossa investigação procurou que apenas o investigador principal fosse conhecedor do procedimento usado e da alocação do participante ao grupo. Fez-se a aleatorização através de um sistema informático designado para esse efeito. Christgau e cols., (1997) fizeram a aleatorização por um gerador de números informático e depois colocaram a sequência da alocação em envelopes que o investigador só abria depois de ter o defeito preparado para receber a membrana.

Teparat e cols., (1998), aleatorizaram através do lançamento de uma moeda, Caffesse e cols., (1997), através de um sorteio e Cortellini e cols., (1997) fizeram blocos randomizados.

Mas nem todas estas investigações procuraram que os grupos de estudos

fossem ocultados da mesma forma.

Na nossa investigação, o participante e quem fez a análise dos resultados, nunca souberam a qual intervenção estavam alocados/observar.

Cortellini e cols., 2017, relataram que o investigador não tinha conhecimento do grupo de tratamento, mas não fizeram referência quanto à ocultação relativa ao participante ou a outros profissionais envolvidos na investigação (Pierpaolo Cortellini et al., 2017a).

Da mesma forma que na nossa investigação Teparat e cols., (1998), usaram um modelo de investigação duplamente cego, ou seja, nem os participantes, nem os observadores sabiam qual era a membrana utilizada em cada local de estudo (Teparat et al., 1998).

Esta abordagem permite a redução do risco de vieses de observação e garante que os resultados são confiáveis.

Os diversos estudos citados até agora, maioritariamente, fizeram a comparação entre membranas não reabsorvíveis de ePTFE com membranas reabsorvíveis de colagénio ou ácido poliláctico (Cortellini e cols., 1997; 2017; Caffesse 1997; Weltman 1997; Christgau 1997; Teparat 1998) em defeitos intraósseos.

A nossa investigação procurou seguir o mesmo princípio destes estudos clínicos, só que com recurso a membranas de dPTFE em vez das tradicionais membranas de ePTFE, dado ao reconhecido potencial de cicatrização mesmo em situação eventual de exposição e ao baixo grau de invasão para a sua remoção.

As técnicas cirúrgicas variam entre os estudos anteriores, no entanto, na nossa investigação, dado ao conhecimento já existente avançamos para o uso das técnicas cirúrgicas minimamente invasivas conforme são as *guidelines* para o tratamento periodontal regenerador (Mariano Sanz et al., 2020).

Dois estudos (Trombelli 2012 e Schicaglia 2015), compararam a eficácia das técnicas minimamente invasivas (nomeadamente a técnica *single flap approach* aqui utilizada) com técnicas convencionais com um retalho duplo ou a cirurgia de acesso. Nesses estudos verificou-se que as técnicas minimamente invasivas eram mais eficazes em termos de redução de profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica, mas sem diferenças para as alterações relativas à recessão gengival.

Nos estudos de Weltman e cols., (1997), Caffesse 1997, Christgau 1997, Zybutz e cols 2000, a técnica cirúrgica utilizada foi a cirurgia de acesso, enquanto no estudo de Pretzl e cols em 2009, já se fez recurso à técnica de preservação de papila modificada.

Assim e de acordo com a meta análise realizada por Clementini 2019, os retalhos minimamente invasivos são mais eficazes em termos de redução de profundidade de sondagem e ganho de inserção no tratamento de defeitos intraósseos.

Caracterização demográfica da amostra

De um total de 139 doentes sinalizados para esta investigação, apenas 37 (37 defeitos intraósseos de duas e/ou três paredes) cumpriram com os critérios de inclusão e exclusão, sendo assim registados para participar nesta investigação.

No entanto, apenas 30 participantes cumpriram o cronograma desta investigação, portanto, apenas 30 participantes foram analisados.

Apesar de haver alguma informação sobre os fatores relacionados com os doentes, como a idade, a genética, condições de saúde geral, níveis de stress e os associar a resultados do tratamento periodontal regenerador, ligeiramente inferiores. Atualmente não há informações de qualidade disponíveis na literatura que considerem a idade ou o género como fatores de risco para o tratamento periodontal regenerador.

Assim os 30 participantes foram divididos de forma balanceada entre grupo teste e grupo controlo.

Os participantes incluídos tinham idades compreendidas entre os 37 e os 65 anos de idade.

De acordo com as análises executadas a idade nesta população tinha uma distribuição normal em ambos grupos, de forma comparável.

Relativamente ao género, a população estudada era constituída por 16 mulheres (53,3% da amostra) e 14 homens (46,7% da amostra), distribuição essa também considerada normal para ambos grupos.

A população estudada tinha sido alvo de tratamento periodontal não cirúrgico prévio e tinha recebido instruções profissionais para os cuidados de

higiene oral. Era considerada saudável do ponto de vista sistémico.

De qualquer forma investigações sobre o mesmo tema, apresentaram populações de estudo muito semelhantes à encontrada na nossa investigação, é o exemplo da investigação de Cortellini e cols., (1997; 2017) dividida em três grupos de análise, em que cada grupo era constituído por 15 participantes, dando um total de 45 indivíduos, sendo 21 homens e 24 mulheres, com idades compreendidas entre os 25 e os 61 anos de idade, todos saudáveis. Cada participante contribuiu com um defeito intraósseo tal como na nossa investigação.

O estudo de Caffesse em 1997, contava com uma amostra menos significativa, tendo apenas 12 participantes, 6 mulheres e 6 homens, com uma média de idades de 42 anos. Nessa investigação também excluíram participantes que pudessem ter algum compromisso sistémico.

Assim, tendo em conta a literatura e as análises estatísticas podemos afirmar que o número de participantes na nossa amostra está enquadrado com a restante investigação feita nesta área de conhecimento.

Hábitos Tabágicos

Desde o estudo retrospectivo de Tonetti e cols (1995) que se afirma que o tabaco tem efeitos deletérios nos resultados dos tratamentos regeneradores. Nesse mesmo estudo verificou-se que os hábitos tabágicos estavam associados a menos ganho de inserção clínica.

Nos fumadores de mais de 10 cigarros por dia o ganho de inserção médio era de 2.1 ± 1.2 mm enquanto nos não fumadores, o ganho médio era de 5.2 ± 1.9 mm.

Na presente investigação a quantificação de hábitos tabágicos fez-se através de questionário, no entanto, pela informação auto reportada, não houve a inclusão de nenhum participante com hábitos tabágicos em nenhum dos grupos estudados.

Sabendo, contudo, que os critérios de exclusão, apenas excluíram fumadores pesados, ou seja, de mais de 10 cigarros por dia.

Uma série de investigações confirmou que os efeitos do tabaco no ganho

de inserção em defeitos intraósseos, são dose dependentes (Cortellini 2001, Trombelli 1997, 1998, Stavropoulos 2004).

A meta análise realizada por Patel e cols em 2012 concluiu que fumar afeta a regeneração e que os doentes devem ser avisados que o seu hábito pode traduzir-se num pior resultado do tratamento regenerador.

No estudo de Cortellini 2017, está indicado através do autorrelato, que 2 participantes em cada grupo eram fumadores (<20cigarros/dia) e mesmo assim, a investigação não revelou diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos parâmetros estudados.

Muitas vezes, clinicamente, associamos o aumento da frequência da exposição das membranas aos hábitos tabágicos, no entanto, Caffesse (1997), observou no seu estudo que 6 participantes fumadores e 7 não fumadores expuseram a membrana.

Os investigadores afirmaram que o tabaco não foi uma variável significativa para a exposição da membrana.

Variáveis Avaliadas nesta Investigação

Variáveis Principais

Ganho de Inserção Clínica

A sondagem é o método mais frequente para avaliar os efeitos clínicos dos procedimentos de regeneração periodontal.

Embora saibamos que o aumento da pressão aquando da sondagem vai influenciar os valores da profundidade de sondagem e do nível de inserção, este é um dos métodos mais utilizados.

O efeito da inflamação gengival também é um fator que pode ser uma origem para erros de medição.

De acordo com um estudo clínico randomizado publicado em 2018 por Petsos e cols., os procedimentos de regeneração em defeitos intraósseos com profundidade média de 6mm, superam a abordagem de retalho de acesso, sendo que o estudo feito no modelo de boca dividida, mostra em média um ganho de inserção de 3,50mm e o estudo feito no modelo de grupo paralelo, demonstra um ganho médio de 3,67mm, isto com membranas barreira como abordagem.

Contudo, a maioria dos estudos clínicos demonstra melhores resultados aos 12 meses após tratamento.

Nesta investigação analisou-se o nível de inserção no momento inicial e final e a sua variação, deu origem ao valor de ganho de inserção, variável essa que se trata de uma das variáveis mais estudados nas investigações de regeneração periodontal.

No nosso caso, observamos um ganho de inserção no grupo teste de $4,8 \pm 1,2$ mm e um ganho de inserção de $4,53 \pm 1,6$ mm no grupo controlo.

Sabemos que a diferença entre os resultados obtidos em cada grupo, não foi estatisticamente significativa, mas o ganho de inserção que cada grupo recebeu, foi o suficiente para mudar o prognóstico do dente em causa.

Se olharmos para a investigação que tem sido realizada sobre este assunto, podemos constatar que os valores de ganho de inserção obtidos nesta

investigação estão alinhados com outros já conhecidos.

Por exemplo, o estudo de Cortellini em 1996, com recurso a membranas não reabsorvíveis de ePTFE observou um ganho de inserção de $5,2\pm1,4\text{mm}$ e com membranas reabsorvíveis de ácido polilático um ganho de $4,6\pm1,2\text{mm}$. Esse estudo contou com um tempo de seguimento de 1 ano, em 12 indivíduos em cada grupo.

O estudo de Tonetti e cols em 1996, com 23 participantes, demonstrou um ganho de inserção médio de $5,3\pm1,7\text{mm}$ no grupo que recebeu membranas de ePTFE.

Já por sua vez no estudo de Zybutz e cols., em 2000, demonstraram alcançar valores mais modestos. Tendo sido observado um ganho de inserção de $2,4\pm0,8\text{mm}$ no grupo das membranas de ePTFE e $2,4\pm1,9\text{mm}$ no grupo das membranas de ácido polilático ou no estudo de Eickholz e cols em 2004, que testaram duas membranas reabsorvíveis, encontraram um grupo com um ganho de $3,4\pm1,1\text{mm}$ e outro com $3,7\pm1,5\text{mm}$.

Um dos motivos, que pode justificar a diferença de resultados, estará relacionado com a técnica cirúrgica empregue.

Onde é possível observar melhores resultados, com técnicas cirúrgicas mais conservadoras.

Para além disso, os defeitos estudados na nossa investigação tinham características muito específicas, características essas que são reconhecidas por serem mais favoráveis à regeneração periodontal.

Da análise da literatura científica sabemos que os procedimentos regeneradores periodontais através de membranas não reabsorvíveis ou reabsorvíveis são procedimentos previsíveis e que em cerca de 29% dos defeitos intraósseos resultam num ganho de inserção entre 2 e 3mm, 35% num ganho de 4 a 5mm, 25% das vezes em mais de 6mm e apenas em 11% num ganho inferior a 2mm.

Nibali e cols em 2020, na sua revisão sistemática e meta-análise, concluíram que os procedimentos regenerativos resultaram num ganho de inserção médio de 1,34mm comparativamente ao retalho de acesso, com os procedimentos de regeneração tecidual guiada a demonstrarem um ganho de inserção médio de 1,43mm, contudo, os estudos envolvidos demonstram uma alta heterogeneidade, portanto, a análise desta revisão pode servir de guia

orientador, mas não pode ser usada para comparar com os resultados obtidos na nossa investigação.

Uma mensagem importante a retirar e também estando de acordo com a revisão de Needleman e cols (2005), é que as membranas não reabsorvíveis resultam em mais ganho de inserção, comparativamente às membranas reabsorvíveis, embora sem diferenças estatisticamente significativas, tal como foi comprovado na presente investigação.

Percentagem de Preenchimento Ósseo Radiográfico

Desde o início das modernas abordagens regenerativas que se estuda o potencial regenerativo dos tecidos periodontais sobre circunstâncias favoráveis.

Os estudos de Tonetti e cols em 1993 e 1996, afirmam que defeitos mais profundos, obtém melhorias clínicas mais marcadas. O que leva à questão de se defeitos mais profundos têm mais potencial de regeneração. Para responder a isto, Cortellini e cols em 1998, realizaram um estudo clínico controlado e descreveram o mesmo potencial de regeneração, seja em defeitos com 3mm ou menos, com uma resolução de 76% do defeito e em defeitos com mais de 4mm, encontraram uma resolução de 77% do defeito.

O que indicou o mesmo potencial de regeneração, tanto em defeitos pouco como muito profundos.

Na presente investigação, fez-se a análise imagiológica com recurso a mecanismos de subtração radiográfica, onde se compararam radiografias padronizadas do momento inicial e momento final da investigação em cada grupo investigado.

Aquilo que se observou foi um preenchimento ósseo radiográfico médio de $75,85 \pm 13,6\%$ no grupo teste e $72,04 \pm 14,9\%$ no grupo controlo, embora estes resultados não tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, é possível afirmar as membranas de dPTFE como uma alternativa a opção padrão-ouro que são as membranas de colagénio, conforme está indicado pela literatura atual.

Cortellini e cols em 1993, numa investigação com recurso aos princípios da regeneração tecidual guiada, observaram uma percentagem de preenchimento ósseo de $95 \pm 6,2\%$ em defeitos de 3 paredes, $82 \pm 18,7\%$ em defeitos de duas paredes e $39 \pm 62,4\%$ em defeitos de uma parede, o que acaba por mostrar relação com a presente investigação, pois os defeitos sinalizados são constituídos por 2 a 3 paredes e pelas suas combinações.

Mais recentemente, Cortellini e Tonetti (2011), realizaram um estudo clínico aleatorizado com três grupos para avaliar a combinação entre técnicas minimamente invasivas, com as proteínas derivadas da matriz de esmalte e biomaterial xenogénico, no tratamento de defeitos intraósseos isolados.

O estudo foi realizado em 45 participantes, 15 para o grupo com a técnica de M-MIST isolada, 15 com M-MIST + EMD e 15 com M-MIST + EMD + biomaterial.

Observaram diferenças estatisticamente significativas nos três grupos, entre a avaliação inicial e avaliação final a 1 ano, no entanto, sem diferenças entre os grupos tanto no momento inicial como no final.

A percentagem de ganho ósseo radiográfico foi de $77\pm 19\%$, $71\pm 18\%$ e $78\pm 27\%$, respetivamente com a ordem descrita dos grupos de estudo.

Os valores encontrados nesta investigação são muito próximos do estudo de Cortellini e Tonetti, o que leva à formulação de questões intrínsecas relativas ao real potencial regenerativo dos próprios defeitos.

Por outras palavras, levanta a questão da importância do biomaterial usado para o alcance destes resultados.

Nessa linha de pensamento, há uma investigação do grupo de Trombelli em 2010, com 24 participantes, que compara a abordagem através do Single Flap Approach (a mesma técnica usada nesta investigação) com o SFA + membrana reabsorvível + hidroxiapatita. Onde os autores verificaram que não havia diferenças significativas nos resultados, estatísticas ou clínicas.

Se olharmos para outras investigações, como exemplo o estudo de Aimetti e cols em 2016, em que procuram observar o preenchimento ósseo radiográfico como principal medida de desfecho, na comparação entre técnicas *flapless* com técnicas minimamente invasivas (SFA e MIST), embora tenham realizado as medições em milímetros e não em contagem percentual, se se realizar a conversão, o grupo *flapless* era grupo controlo e teve um preenchimento médio de 31% , enquanto no grupo das técnicas minimamente invasivas esse valor foi de 60% em média, o que resultou num preenchimento significativamente superior.

Quando os molares foram extraídos desta análise, o preenchimento ósseo radiográfico médio foi de 64% no grupo controlo e de 71% no grupo teste, deixando assim de haver diferenças estatisticamente significativas entre as abordagens.

O que acaba por corroborar os achados da presente investigação, apesar de termos envolvido dentes multirradiculares, procuramos apenas os que tinham defeitos contidos e não defeitos mais complexos que envolvessem mais do que

uma parede do dente, o que por sua vez não é tão frequente, especialmente na região molar, mas que torna os defeitos mais semelhantes aos que encontramos nos dentes monorradiculares.

Assim, apesar do material empregue ser diferente, sabemos das revisões sistemáticas e meta-análises, especialmente da já citada, realizada por Nibali e cols em 2020, que muito do resultado do tratamento regenerador vai depender da técnica cirúrgica utilizada e das características morfológicas do defeito, contudo, esta revisão assume as proteínas derivadas da matriz do esmalte ou a regeneração tecidual guiada com membranas reabsorvíveis em associação ou não com enxertos ósseos, como as opções padrão-ouro.

Variáveis Secundárias

Índice Percentual de Placa e Hemorragia

O consenso da AAP do Workshop sobre regeneração periodontal em defeitos intraósseos, descreveu o índice de placa como um fator de risco para a estabilidade do procedimento regenerativo (Reynolds et al, 2015).

A primeira avaliação realizada foi referente ao índice percentual de placa e esta demonstrou que o grupo teste apresentava um índice percentual de placa médio de $11,51\% \pm 2,41\%$, o grupo controlo apresentava um índice percentual de placa de $11,65\% \pm 2,27\%$, resultando assim que do ponto de vista estatístico não foram encontradas diferenças entre os grupos.

Percebemos que a população em estudo tinha um nível de controlo de placa de excelência e só por isso, puderam ser incluídos nesta investigação.

Durante os 12 meses que compuseram o seguimento deste procedimento regenerativo, foi possível garantir que este controlo se mantivesse, chegando à avaliação final com níveis de controlo de placa semelhantes, sendo no grupo teste de $12,29 \pm 2,6\%$ e no grupo controlo de $14,13 \pm 2,4\%$, onde por sua vez, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Percebemos da literatura que o controlo de placa pelo doente tem um efeito dose dependente nos resultados do tratamento periodontal regenerador.

Dos vários estudos de Cortellini e cols e Tonetti e cols, sobre a regeneração em defeitos intraósseos, destaca-se uma conclusão semelhante entre eles, é que participantes com controlo de placa de excelência apresentam melhores resultados no que ao ganho de inserção diz respeito, comparativamente a participantes com controlo de placa mais duvidoso, nomeadamente, doentes com índice de placa inferior a 10%, demonstraram mais 1,89mm de ganho de inserção, do que doentes com índice de placa superior a 20% .

A investigação de Cortellini e Tonetti em 2004, em 175 participantes, observou um índice de placa pré cirurgia de $13,9\% \pm 6,5\%$, um ano após

chegaram aos valores de $9,6\% \pm 3,7\%$, sendo estes valores compatíveis com a presente investigação.

Em respeito à hemorragia à sondagem, na presente investigação, a avaliação foi realizada apenas nos locais intervencionados, enquanto na maior parte dos estudos, fazem a análise geral.

No momento inicial foi possível perceber que 96,7% dos locais estudados apresentavam hemorragia à sondagem.

Quando se faz a análise por grupo, percebeu-se que no grupo teste, 100% dos locais apresentavam hemorragia à sondagem, enquanto no grupo controlo a hemorragia estava presente em 93,3% das localizações estudadas, ou seja, no grupo teste os 15 locais estudados tinham hemorragia à sondagem na avaliação inicial, enquanto no grupo controlo, apenas 14 locais apresentaram hemorragia.

Nesse seguimento foi possível observar que essa diferença, não se revelou estatisticamente significativa.

Já na avaliação final, 60% dos locais não apresentavam hemorragia à sondagem, isto é, 10 locais do grupo teste, ou seja, 66,7% e 8 locais do grupo controlo, ou seja, 53,3% não apresentavam hemorragia à sondagem.

Enquanto, 5 locais do grupo teste, ou seja, 33,3% e 7 locais do grupo controlo, ou seja, 46,7% apresentavam hemorragia à sondagem.

Estas diferenças, entre a avaliação inicial e final, mostraram ser estatisticamente significativas e demonstram o impacto do tratamento periodontal no controlo inflamatório.

Supuração

A presença da supuração aquando da sondagem é uma característica associada a locais com inflamação. A sua emergência costuma ser através de uma fístula, ou mais frequentemente, através do sulco periodontal.

A supuração ocorre de forma espontânea ou quando é aplicada alguma pressão na região.

É frequente associarmos a supuração com locais com maior profundidade de sondagem e na presente investigação não foi diferente.

Avaliou-se a supuração, para análise, apenas nos locais intervencionados e não de forma geral. O grupo teste e controlo apresentaram 12 dos 15 locais com supuração, no momento pré-cirúrgico.

Quando se estudou a supuração no momento final desta investigação, apenas nos locais intervencionados, observou-se que 14 locais do grupo teste, ou seja, 93,3% e 15 locais do grupo controlo, ou seja, 100%, não apresentavam sinais de supuração aquando da sondagem.

Enquanto apenas 1 local do grupo teste, ou seja, 6,7%, apresentou sinais de supuração no momento da avaliação final, embora muito ligeiro.

A diferença entre os grupos também não era significativa estatisticamente.

A existência de supuração, reflete a existência de nichos ecológicos, que podem potenciar a recidiva da doença, especialmente quando observamos esse parâmetro em conjunto com outros, como o aumento da profundidade de sondagem e a presença de hemorragia à sondagem (Badersten,1990; Claffey 1990; Matuliene 2008).

É importante refletir sobre a baixa prevalência de locais com supuração à sondagem, quase clinicamente insignificantes, pois com certeza que o ganho de inserção teve um papel fundamental em criar um ambiente menos anaeróbio e desfavorável ao crescimento de agentes patogénicos, mas o regime de manutenção a que os participantes estiveram sujeitos durante o período de seguimento, à luz dos conhecimentos adquiridos nos estudos de Kaldahl 1988, teve um papel fundamental também, pois de acordo com os autores as reinfeções locais são o resultado de uma fase de manutenção inadequada ou de um mau controlo de placa pelo doente, o que de acordo com a avaliação realizada, não foi o caso.

Profundidade de Sondagem

Um dos objetivos do tratamento periodontal regenerativo é efetivamente a redução da profundidade de sondagem para valores que possam ser mantidos durante a fase de manutenção periodontal, tanto pelo doente como pelo clínico que faz o acompanhamento.

O resultado em ambos os grupos de tratamento indicam uma redução significativa ($p < 0,05$) da profundidade de sondagem durante o período de 12 meses, tendo reduzido no grupo teste de $8,67 \pm 1,4$ mm para $3,47 \pm 0,6$ mm, ou seja, $5,2 \pm 1,32$ mm e no grupo controlo de $8,27 \pm 1,4$ mm para $3,27 \pm 0,6$ mm, ou seja, uma redução de $5,0 \pm 1,41$ mm.

As diferenças entre os grupos, na mesma avaliação, não foram estatisticamente significativas, contudo, quando se fez a comparação entre o momento final e o inicial, foi possível observar que a redução de profundidade de sondagem foi estatisticamente significativa, tanto no grupo teste como no grupo controlo.

Assim, o valor de maior interesse, será a profundidade de sondagem residual após tratamento.

Quando consultamos a literatura disponível sobre o assunto, podemos confirmar que os achados desta investigação para este parâmetro, estão alinhados com os estudos de desenhos semelhantes, como é o caso da investigação de Christgau e cols em 1997, que demonstram uma profundidade de sondagem residual de $3,6 \pm 1,1$ mm no grupo das membranas de ePTFE e uma profundidade de $3,9 \pm 1,1$ mm no grupo das membranas reabsorvíveis.

Por sua vez, Cortellini e cols em 1996, num grupo de estudo com membranas de ePTFE e membranas de ácido polilático, observaram resultados mais favoráveis, com o grupo das membranas não reabsorvíveis a demonstrar profundidades de sondagem residuais de $2,9 \pm 0,9$ mm e o grupo das membranas reabsorvíveis a demonstrar profundidades residuais de $3,3 \pm 0,9$ mm.

Estes dados acerca da redução da profundidade de sondagem são superiores aos encontrados nesta investigação, podendo os critérios de seleção de defeitos intraósseos e participantes ter influenciado, bem como a experiência dos operadores.

Recessão gengival

As abordagens cirúrgicas mais recentes procuram ser cada vez menos invasivas e com isso deixar menos sinais clínicos da sua existência.

No entanto, sabemos dos estudos de Lindhe e cols que as abordagens cirúrgicas periodontais resultam em recessão da margem gengival. Nas abordagens regenerativas não é diferente. Atualmente com as novas técnicas minimamente invasivas, essa marca é cada vez menos significativa.

No momento inicial, pré-cirúrgico, desta investigação podemos observar que o grupo teste tinha uma recessão média de $0,4 \pm 0,7$ mm e o grupo controle uma recessão de $0,53 \pm 0,8$ mm, pela análise estatística, sabemos que essa diferença não tinha significado para a análise estatística dos grupos.

Um ano após a cirurgia, observamos um aumento da recessão em ambos os grupos, passando o grupo teste a apresentar uma recessão média de $0,8 \pm 0,9$ mm e o grupo controle, uma recessão de $1,0 \pm 0,9$ mm, também sem diferenças significativas entre eles.

Nesse sentido, observamos um aumento médio da recessão gengival do grupo teste de 0,4mm e um aumento de 0,47mm no grupo controle, sem diferenças entre os grupos.

A magnitude de recessão gengival encontrada na nossa investigação corrobora com os achados da investigação de Christgau e cols em 1997, que obtiveram mais $0,4 \pm 1,2$ mm, em média, de recessão gengival.

Contudo os nossos resultados mostraram ser superiores aos da investigação de Zybutz e cols (2000), pois estes obtiveram um aumento de recessão de $3,3 \pm 1,2$ mm no grupo das membranas não reabsorvíveis e um aumento de $3,0 \pm 2,0$ mm nas membranas reabsorvíveis, contudo, o desenho da abordagem cirúrgica nesta intervenção não teve por princípio a preservação dos tecidos interproximais.

Se olharmos para a revisão sistemática e meta-análise de Nibali e cols 2019, em que avaliaram os benefícios dos vários tratamentos regenerativos na melhoria dos parâmetros clínicos dos defeitos intraósseos, observamos que não há diferenças estatisticamente significativas entre recorrer a membranas reabsorvíveis e não reabsorvíveis, tal como observamos nesta investigação, mas a técnica cirúrgica mostra influência na recessão gengival, onde técnicas

cirúrgicas mais conservadoras, estão associadas a recessões gengivais menos marcadas, embora, sem diferenças estatisticamente significativas.

Tal como na revisão sistemática de Graziani e cols 2012, em que estudaram a influência do tipo de retalho sem materiais regenerativos, é possível atentar que técnicas cirúrgicas com intuito de preservação da papila, demonstraram menos recessão gengival no período de seguimento até 12 meses.

Mobilidade dentária

A mobilidade dentária há muito que está associada como um fator importante a ter em consideração quando se objetiva um procedimento de regeneração periodontal.

O estudo de Cortellini e cols em 2001, mostra que a mobilidade dentária aumentada está associada negativamente e é dose-dependente para os resultados da regeneração periodontal (Pierpaolo Cortellini et al., 2001).

Nesta investigação, quando se realizou o estudo da mobilidade dentária, para a classificar recorreu-se ao uso da classificação de mobilidade dentária de acordo com o proposto por Miller em (1950).

Nos dentes associados aos defeitos intraósseos estudados nesta investigação foi possível observar que a mobilidade era um acontecimento que afetava 23,3% dos casos, enquanto, 76,7% dos dentes não apresentava qualquer mobilidade.

Esta mobilidade era apenas, mobilidade grau I de Miller, ou seja, até 1 mm no sentido horizontal e o estudo retrospectivo de Trejo e Weltman, diz-nos que é possível realizar tratamentos periodontais regeneradores com sucesso em dentes com mobilidade até 1 mm no sentido horizontal.

Também na avaliação inicial, observou-se que não havia dentes afetados nem pelo grau II, nem grau III de Miller, se fosse o caso, as recomendações clínicas seriam de ferulizar estes dentes, pois a instabilidade do coágulo sanguíneo é influenciada pela instabilidade do dente e essa instabilidade tem especial importância na fase inicial de cicatrização (Pierpaolo Cortellini et al., 2001).

No grupo teste, 3 dentes, ou seja, 20% apresentavam mobilidade grau I, no grupo controlo, 4 dentes apresentavam grau I, ou seja, 26,7%, essa diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

Quando se realizou o estudo da mobilidade dentária na avaliação final foi possível observar que a mobilidade agora só acometia 16,7% dos casos, enquanto, 83,3% dos dentes não apresentava qualquer mobilidade. Uma vez mais, na avaliação final, não havia dentes afetados nem pelo grau II, nem grau III de Miller.

No grupo teste, 3 dentes, ou seja, 20% apresentavam mobilidade grau I, no grupo controlo, 2 dentes apresentavam grau I, ou seja, 13,3%. Uma vez mais, perante a análise estatística observou-se que esta diferença não era estatisticamente significativa.

É possível assim observar que o tratamento periodontal regenerativo resultou na diminuição da mobilidade dentária, embora não tenha sido uma diferença estatisticamente significativa.

Caracterização Morfológica do Defeito Intraósseo

Número de paredes do defeito

Uma série de investigações têm sido concretizadas para relacionar o potencial da regeneração dos defeitos intraósseos de acordo com a sua morfologia.

Desde há muito tempo que se sugere que defeito mais estreitos, rodeados por um maior número de paredes residuais, demonstram mais potencial de regeneração (Ellegaard & Loe, 1971; Selvig et al., 1993; Tsitoura et al., 2004).

No caso da presente investigação para diminuir a heterogeneidade entre os defeitos, só foram selecionados para tratamento defeitos considerados contidos, ou seja, com duas ou três paredes residuais ou a sua combinação.

O grupo teste apresentou uma média de $2,4 \pm 0,5$ paredes residuais, enquanto o grupo controlo $2,33 \pm 0,5$ paredes residuais, diferença essa que não foi estatisticamente significativa.

A revisão de Niballi e cols em 2020, identificou 122 artigos, sobre regeneração em defeitos intraósseos, a descrever a morfologia dos próprios defeitos tratados.

Dentro desses artigos, 19 desenvolveram-se sobre defeitos de 2, 3 paredes ou nas suas combinações.

A revisão acima citada analisou através de uma meta-análise a influência do número de paredes no resultado do tratamento.

O que os autores observaram foi que o ganho ósseo radiográfico aos 12 meses era favorável para os defeitos de 2 paredes, com mais 0,57mm do que o grupo de defeitos com 1 parede residual.

Por sua vez, na comparação entre um grupo de defeitos com duas paredes residuais e um grupo com 3 paredes residuais, esta meta-análise foi favorável ao grupo das 3 paredes residuais, com um ganho adicional de 0,39mm, aos 12 meses.

Já de acordo com o estudo clássico de Rosling e cols (1976), era sugerido

que havia um ganho de inserção adicional de 0,5mm por cada parede residual do defeito, o que não difere muito do observado na meta-análise de Nibali e cols (2020).

É importante também que a categorização dos defeitos quanto ao número de paredes, tenho a consideração de que muitas vezes, há uma associação, ou seja, pode ser observado uma parede residual em coronal, duas no terço médio e 3 paredes no terço apical do defeito intraósseo. O que de acordo com a presente literatura terá influência no resultado.

Christgau e cols em 2002, observaram que a prevalência de defeitos combinados nos estudos sobre regeneração tecidual guiada, era alta. Apresentando uma prevalência compreendida entre 31 e 56% dos casos estudados, o que corrobora com os achados desta investigação.

Profundidade do defeito avaliada radiograficamente

Há fortes evidências que sugerem que defeitos intraósseos mais profundos, estão associados a mais ganho ósseo nos seguimentos até os 12 meses.

Esta magnitude de ganho ósseo adicional foi de 0,7mm para defeitos com profundidade superior a 4mm comparativamente a defeitos com 3 a 4mm, o que corroborou com os achados da presente investigação.

A caracterização quanto à profundidade dos defeitos intraósseos por nós estudados foi semelhante entre os grupos em estudo, com o grupo teste a apresentar uma profundidade média de $6,03 \pm 1,0\text{mm}$ e o grupo controle uma profundidade de $6,21 \pm 1,0\text{mm}$.

É interessante observar que a relação entre a profundidade e o ganho ósseo, parece ser independente do material utilizado (Cortellini et al 2008)

O que por sua vez pode ser uma justificção para os resultados encontrados na presente investigação e na sua semelhança com outras investigações anteriores.

A meta-análise de Nibali e cols em 2020, incluiu 15 publicações numa avaliação o efeito da profundidade inicial do defeito, no ganho ósseo radiográfico

aos 12 meses após a intervenção. Os autores dividiram os casos em profundidade menor ou igual a 4mm e maior que 4mm.

Observou-se nessa meta-análise que locais com profundidade superior a 4mm, tinham significativamente mais ganho ósseo, em média mais 0,75mm, independentemente do tipo de material utilizado (GTR ou EMD (com ou sem adjuvantes)).

Ângulo do defeito avaliado radiograficamente

Desde os finais da década de 1980, que se sugere que a largura do defeito ao nível coronal, ou identificado como ângulo do defeito, se trata de uma característica importante para prever o resultado do tratamento regenerador (Steffensen e Weber, 1989).

De acordo com Tonetti e cols em 1993, defeitos mais largos estão associados a menos ganho de inserção e menos ganho ósseo a 1 ano de seguimento.

Conforme citado na introdução, Cortellini e Tonetti em 1999, demonstraram que ângulos inferiores a 25° ganharam consistentemente mais inserção (1,6mm em média) do que defeitos com ângulo superior a 37°.

Contudo a evidência que sugere que ângulos de defeitos mais estreitos, estarem associados a mais ganho ósseo e mais ganho de inserção, é de acordo com Nibali e cols (2020), de baixa qualidade.

Na presente investigação, observamos defeitos intraósseos muito homogêneos o que do ponto de vista comparativo é muito interessante.

O grupo teste apresentou defeitos com um ângulo radiográfico médio de $29,15 \pm 5,2^\circ$ e o grupo controlo, defeitos com um ângulo radiográfico de $28,93 \pm 4,8^\circ$, sem diferenças estatísticas entre os grupos.

No estudo de Nibali e cols em 2018, foi possível observar que o ângulo radiográfico médio dos defeitos incluídos era de $32,2 \pm 10,5^\circ$, valor esse que se aproxima do ângulo médio dos defeitos que foram incluídos nesta investigação.

Na recente meta-análise de Nibali e cols (2020), apesar da baixa qualidade dos estudos incluídos, há um claro favorecimento de melhores

resultados no que ao ganho de inserção diz respeito, no grupo com defeitos intraósseos com ângulo inferior a 37° , conforme já vinha sendo discutido desde 1993 por Cortellini e cols.

As complicações relacionadas com os procedimentos de regeneração tecidual guiada associam-se a resultados clínicos inferiores. A exposição das membranas é uma ocorrência associada frequentemente ao procedimento, com estudos a demonstrar uma prevalência de 70 a 80%, no entanto, essa prevalência tem diminuído principalmente desde que o desenho do retalho tenha em consideração a preservação dos tecidos interproximais, nomeadamente a papila interdentária.

Contudo, Sanz e cols em 2004, demonstraram numa investigação, que todos os locais tratados com regeneração tecidual guiada obtiveram pelo menos uma complicação pós cirúrgica, no entanto, as técnicas cirúrgicas utilizadas pelo grupo de investigadores, não tiveram em consideração os princípios dos retalhos minimamente invasivos, que por sua vez, é de acordo com Cortellini e Tonetti (2007), o fator chave para a diminuição das complicações pós cirúrgicas e o fator para a melhoria dos resultados, comparativamente a investigações anteriores.

Assim na presente investigação, para além da dor, outras complicações pós cirúrgicas como o edema, eritema, supuração, instabilidade ou perfuração do retalho, foram estudadas aos 8 dias e aos 2 meses.

No estudo de Murphy em 1995, descreveram uma prevalência de dor em 16% dos casos, supuração em 11% dos casos, edema e instabilidade do retalho em 11% dos casos, nos primeiros 10 dias após a cirurgia (K G Murphy, 1995).

No caso da nossa investigação observamos a dor como efeito adverso mais prevalente aos 8 dias, em que afetou 80% dos casos do grupo teste e 73,3% do grupo controlo, o segundo efeito mais prevalente foi o edema que afetou 6,7% dos participantes do grupo teste e 20% dos participantes do grupo controlo, apenas 13,3% dos participantes do grupo teste e 6,7% do grupo controlo não relataram ou não foi observado qualquer efeito adverso.

Embora a dor pós cirúrgica tenha sido um efeito adverso muito frequente, esta conseguiu ser controlada facilmente pela toma de analgésicos.

As diferenças entre os grupos, aos 8 dias, não foram estatisticamente significativas.

Perante a análise dos estudos semelhantes, há muita heterogeneidade,

especialmente no que à avaliação da dor e desconforto pós cirúrgico diz respeito, especialmente porque muitos estudos comparam monoterapias com terapias combinadas para a regeneração periodontal.

De acordo com 4 estudos (P. Cortellini & Tonetti, 2011; Jayakumar et al., 2011; S. Jepsen et al., 2008; Sánchez et al., 2020) o tratamento periodontal regenerador seja em monoterapia ou tratamento combinado, resulta na mesma percepção de dor, de acordo com o relato dos participantes 1 semana após a cirurgia.

Num estudo de Jepsen e cols., foi relatado uma ausência de dor em 43,6% dos casos (S. Jepsen et al., 2008)

Contudo, porque sabemos que a dor é muito subjetiva, foi importante quantificarmos a dor percebida por cada participante, para isso usamos a escala visual analógica.

No estudo de Cortellini e cols., também utilizaram a escala visual analógica, numerada de 0 a 100, para quantificar o nível de dor que os participantes sentiram nos procedimentos regenerativos e em conformidade com as técnicas encontraram valores compreendidos entre $11,5 \pm 0,7$ e $12,3 \pm 3,1$ (P. Cortellini & Tonetti, 2011).

Na presente investigação, utilizamos uma escala com valores entre 1 e 10 e obtivemos $1,40 \pm 1,0$ para o grupo teste e $1,87 \pm 1,0$ para o grupo controle, valores que não fazem diferença significativa nesta avaliação. Se fizemos a comparação, proporcional com a escala do estudo citado anteriormente, observamos que o tratamento realizado na nossa investigação teve mais dor associada, contudo, continuam a ser valores aproximados.

O que corrobora com os achados do estudo de Sipos e cols., (Sipos et al., 2005) em que os autores afirmam que o uso adicional de uma membrana, resulta no aumento da dor pós-operatória, comparativamente aos doentes tratados apenas com as proteínas derivadas da matriz do esmalte, como é o caso do estudo de Cortellini e Tonetti, citado anteriormente.

Sendo assim, os resultados da nossa investigação, são semelhantes aos encontrados na meta-análise de Clementini e cols em 2019, onde avaliaram as técnicas minimamente invasivas do ponto de vista de vários parâmetros e o que observaram foi que a escala visual analógica, destes procedimentos era em média de 1,16.

Também Cortellini e Tonetti (2007), realizaram um estudo da morbidade associada aos procedimentos regeneradores numa população de 40 participantes, tratada com uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva e com uso das proteínas derivadas da matriz de esmalte.

Nenhum dos participantes descreveu dor intraoperatória ou desconforto e 70% não sentiram qualquer dor pós-operatória. Na escala visual analógica, entre 0 e 100, os autores descreveram a dor pós-operatória como 19 ± 10 (muito moderada). Em média, os participantes tomaram 1 comprimido analgésico. Parâmetro esse que não foi estudado na nossa investigação.

Tal como na investigação de Cortellini e cols (2001), não observamos nenhum caso que apresentasse sinais de supuração na primeira após a cirurgia.

Um fator muito importante a considerar no momento da comparação dos estudos é o tipo de intervenção cirúrgica utilizado em cada investigação.

Daquilo que é possível observar na revisão sistemática de Simonelli e cols em 2023, na comparação entre dois grupos, um tratado com *single flap approach* e outro com *double flap approach*, foi possível observar durante um período pós-cirúrgico de 14 dias, que o grupo do *single flap approach* demonstrou sempre menos dor pós cirúrgica, com significado estatístico.

Portanto, é necessária prudência na interpretação destes resultados.

Como na nossa investigação houve um segundo momento cirúrgico para a remoção das membranas não reabsorvíveis, assim houve a necessidade de repetir a avaliação dos efeitos adversos e da escala da dor aos 2 meses.

Aquilo que foi possível observar foi que o grupo teste teve uma média de $0,13 \pm 0,4$ efeitos adversos, enquanto o grupo controlo, não teve qualquer intervenção cirúrgica aos 2 meses e assim não teve qualquer efeito adverso.

Por sua vez, no que à escala visual analógica diz respeito, o grupo teste demonstro também um índice de dor médio de $0,13 \pm 0,4$ e o grupo controlo um valor de 0, sendo importante notar que não houve diferença estatísticas entre os grupos.

O que é um achado muito interessante, pois muitas vezes as recomendações da não utilização das membranas não reabsorvíveis assentam na justificação da morbidade associada ao segundo momento cirúrgico e aquilo que conseguimos observar neste estudo, foi que embora o segundo momento cirúrgico tenha efeitos adversos e morbidade associada, estes eventos não

foram estatisticamente significativos na amostra estudada.

Duração da cirurgia

É frequente associarmos a duração da cirúrgica com o aumento da morbidade e com a necessidade de toma de medicação adicional.

Observamos na literatura referências que relacionam a duração da cirurgia com o tipo e número de dispositivos regeneradores utilizados.

De acordo com Tonetti e cols, o uso das proteínas derivadas da matriz do esmalte, demonstra o menor tempo cirúrgico, embora não seja significativo estatisticamente (M. S. Tonetti, Fourmoussis, et al., 2004).

Aquele que se apresenta como estatisticamente diferente é a abordagem para regeneração de defeitos intraósseos conforme descrito por Aimeti e cols em 2016, onde fizeram uma abordagem *flapless*, abordagem essa que teve a duração média de $23,5 \pm 2,8$ minutos, enquanto a abordagem com retalho minimamente invasivo e proteínas derivadas da matriz de esmalte teve a duração de $54,9 \pm 7,1$ minutos.

Resultado esse que é mais compatível com o encontrado na presente investigação, onde o grupo teste teve uma duração média de $55,47 \pm 4,0$ minutos e o grupo controlo $58,13 \pm 4,5$ minutos.

Resultados que são estatisticamente comparáveis e que estão de acordo com os encontrados por Cortellini e cols em 2011, na investigação que compara uma técnica minimamente invasiva (M-MIST) e proteínas derivadas da matriz de esmalte com uma técnica minimamente invasiva (M-MIST) isolada, que por sua vez foram $54,2 \pm 7,4$ minutos e $52,9 \pm 5,6$ minutos, respetivamente.

Se olharmos para a investigação de Sipos e cols em 2005, onde 1 grupo recebeu proteínas derivadas da matriz de esmalte e outro membranas de dPTFE, podemos confirmar que as cirurgias do grupo das proteínas derivadas da matriz de esmalte demoraram em média $64,8 \pm 26,6$ minutos, enquanto que o grupo das membranas demorou $73,3 \pm 29,0$ minutos, que por sua vez são tempos cirúrgicos superiores aos encontrados na nossa investigação, contudo é importante verificar que as técnicas cirúrgicas utilizadas foram diferentes, nomeadamente técnicas que não foram desenhadas de acordo com os princípios das abordagens minimamente invasivas e sabemos que de acordo com a meta análise de Clementini e cols em 2019, as cirurgias com técnicas

minimamente invasivas demoram, significativamente, menos tempo, conforme foi encontrado neste estudo.

.

Cicatrização dos tecidos moles

A cicatrização pós cirúrgica relaciona-se com o grau de invasão cirúrgico. Na presente investigação e de acordo com as recomendações atuais, selecionou-se uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva para o tratamento dos defeitos intraósseos.

Observamos, aos 8 dias, que 50% dos defeitos tratados, tiveram uma cicatrização grau I de acordo com a classificação de Wachtel e cols (2003), 26,7% grau II, 20% grau III e 3,3% grau IV, não se tendo verificado nenhum caso com cicatrização grau V.

Contudo, as diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas, especialmente no que ao grau I e II de cicatrização diz respeito. Em que 80% dos casos do grupo controlo tiveram uma cicatrização grau I, enquanto apenas 20% dos casos do grupo teste tiveram o mesmo grau de cicatrização.

O grau II, foi observado em 46,7% dos casos do grupo teste e 6,7% do grupo controlo.

Nos restantes graus não se encontraram diferenças significativas entre os grupos.

Aquilo que podemos retirar é que o grupo teste, teve uma cicatrização inicial, que apesar de manter o encerramento por primeira intenção, apresentou também uma linha de fibrina sobre os bordos da ferida cirúrgica, no grupo controlo, essa cicatrização foi menos frequente, onde a maior parte dos casos, apresentaram a cicatrização por primeira intenção, mas sem sinais de fibrina.

Se olharmos para a investigação de Schincaglia e cols em 2015 (Schincaglia et al., 2015), onde o SFA é comparado com o Double Flap Approach (DFA), observamos que 53% dos locais abordados com SFA tiveram uma cicatrização grau I, na mesma classificação, o que por sua vez é muito aproximado do grupo controlo da presente investigação, enquanto que o DFA apresentou uma cicatrização grau I em apenas 23% dos casos, o que se aproxima do nosso grupo teste.

No entanto, os materiais em estudo são diferentes, mas se hipoteticamente, estabelecermos uma comparação, podemos sugerir que utilizar

uma membrana de dPTFE é equivalente a utilizar o retalho dupla para abordar defeitos intraósseos, do ponto de vista de cicatrização inicial.

Uma nota importante, de acordo com a revisão de Simonelli e cols em 2023, é que o tratamento regenerativo em monoterapia ou em combinação, não parece alterar as observações do índice de cicatrização inicial proposto por Wachtel.

Perda de dentes

A informação sobre a perda dentária após procedimentos regenerativos aos 12 meses, é escassa.

Talvez por se tratar também de um acontecimento raro, dado aos resultados encontrados.

Na presente investigação, não houve nenhuma perda dentária.

Outros estudos, como Tonetti e cols em 2004, observaram a perda de um dente, por motivos periodontais num seguimento a 12 meses após procedimentos regenerativos, apontando assim uma taxa de sobrevivência de 98% aos 12 meses (M. S. Tonetti, Cortellini, et al., 2004).

Também o grupo de Cortellini em 2011, realizou um estudo clínico a longo prazo, para comparar os resultados clínicos da abordagem regenerativa em defeitos intraósseos de 25 dentes com prognóstico incorrigível (hopeless), em que os defeitos se estendiam para além do apêx e que o próprio defeito envolvia três das quatro partes da raiz. Destes 25 dentes, 23, obtiveram melhorias clínicas muito significativas, com uma média de ganho de inserção de $7,7 \pm 2,8$ mm e redução de profundidade de sondagem em $8,8 \pm 3$ mm, com uma redução significativa da mobilidade dentária.

Esta investigação resultou na obtenção de saúde e estabilidade periodontal em 92% dos dentes tratados aos 5 anos de seguimento. Concluindo que a abordagem regenerativa pode ser aplicada a dentes com prognóstico incorrigível e assim mudar o seu prognóstico.

Outra investigação também do grupo de Cortellini e cols publicada em 2017 com 20 anos de seguimento, onde os autores observaram que as técnicas regenerativas são previsíveis e superiores à abordagem do retalho de acesso, para o tratamento de defeitos intraósseos, no sentido de permitir condições mais favoráveis para a fase de manutenção periodontal.

Nesse estudo, verificou-se que a abordagem regenerativa teve mais ganho de inserção a curto prazo, mais redução de profundidade de sondagem, ausência de dentes perdidos após tratamento regenerativo, menos progressão de periodontite e menos necessidade de reintervenção ao longo dos 20 anos de seguimento da população estudada.

Estes achados, acerca da estabilidade e capacidade de manter dentes intervencionados com abordagem regenerativa, está de acordo com a restante evidência disponível, nomeadamente o estudo de Cortellini e cols., 1999, Cortellini e Tonetti 2004, Eickholz e cols., 2007, Sculean e cols., 2008, Pretzl e cols., 2009 e Nygaard-Ostby e cols., 2010.

Contudo, é possível perceber pela literatura consultada que a estabilidade destes resultados depende da aplicação de programas de manutenção adequados e do controlo dos fatores de risco ao longo do tempo de seguimento.

V Capítulo - Conclusões

Conclusões

Do presente estudo clínico, randomizado e controlado com um tempo de seguimento de 12 meses, foi possível concluir quantos às variáveis principais:

1. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média do ganho de inserção clínica entre os grupos de estudo (grupo teste=4,80mm; grupo controlo = 4,53mm).
2. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da percentagem do ganho ósseo radiográfico entre os grupos de estudo (grupo teste=75,85%; grupo controlo = 72,04%).

Relativamente às variáveis secundárias:

1. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média do nível de inserção clínica inicial entre os grupos de estudo (grupo teste=9,07mm; grupo controlo = 8,80mm).
2. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média do nível de inserção clínica final entre os grupos de estudo (grupo teste=4,27mm; grupo controlo = 4,19mm).
3. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média do índice percentual de placa na avaliação inicial entre os grupos de estudo (grupo teste=11,51%; grupo controlo = 11,65%).
4. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média do índice percentual de placa na avaliação final entre os grupos de estudo (grupo teste=12,29%; grupo controlo = 14,13%).
5. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da percentagem de locais estudados com hemorragia à sondagem na

avaliação inicial entre os grupos de estudo.

6. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da percentagem de locais estudados com hemorragia à sondagem na avaliação final entre os grupos de estudo.
7. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da percentagem de locais estudados com supuração na avaliação inicial entre os grupos de estudo.
8. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da percentagem de locais estudados com supuração na avaliação final entre os grupos de estudo.
9. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da profundidade de sondagem na avaliação inicial entre os grupos de estudo (grupo teste = 8,67mm; grupo controlo = 8,27mm).
10. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da profundidade de sondagem na avaliação final entre os grupos de estudo (grupo teste = 3,47mm; grupo controlo = 3,27mm).
11. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da recessão gengival na avaliação inicial entre os grupos de estudo (grupo teste = 0,4mm; grupo controlo = 0,53mm).
12. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da recessão gengival na avaliação final entre os grupos de estudo (grupo teste = 0,8mm; grupo controlo = 1,0mm).
13. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a percentagem média de dentes com os diversos graus de mobilidade na avaliação inicial entre os grupos de estudo.

14. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a percentagem média de dentes com os diversos graus de mobilidade na avaliação final entre os grupos de estudo.
15. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a dimensão média da gengiva queratinizada na avaliação inicial entre os grupos de estudo (grupo teste = 4,71mm; grupo controlo = 4,67).
16. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre o número médio de paredes residuais dos defeitos intraósseos entre os grupos de estudo (grupo teste = 2,40 paredes; grupo controlo = 2,33 paredes).
17. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a profundidade do defeito intraósseo avaliada radiograficamente entre os grupos de estudo (grupo teste = 6,03mm; grupo controlo = 6,21mm).
18. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a largura ao nível coronal do defeito intraósseo avaliada radiograficamente entre os grupos de estudo (grupo teste = 4,45mm; grupo controlo = 4,28mm).
19. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre o ângulo do defeito intraósseo avaliado radiograficamente entre os grupos de estudo (grupo teste = 29,15°; grupo controlo = 28,93°).
20. Existem diferenças estatisticamente significativas entre a média de efeitos adversos ocorridos até os 8 dias após a intervenção cirúrgica entre os grupos de estudo (grupo teste = 0,67 situações; grupo controlo = 1,13 situações).
21. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média de efeitos adversos ocorridos até os 2 meses após a segunda intervenção cirúrgica entre os grupos de estudo (grupo teste = 0,13

situações; grupo controlo = 0 situações).

22. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da escala da dor – VAS 8 dias após a intervenção cirúrgica entre os grupos de estudo (grupo teste = 1,40; grupo controlo = 1,87) sendo o equivalente a dizer que ambos os procedimentos são na escala da dor, quase impercetíveis a dor muito ligeira.
23. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a média da escala da dor – VAS 2 meses após a segunda intervenção cirúrgica entre os grupos de estudo (grupo teste = 0,13; grupo controlo = 0) sendo o equivalente a dizer que ambos os procedimentos são na escala da dor, indolores a quase impercetíveis.
24. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre a duração média da intervenção cirúrgica entre os grupos de estudo (grupo teste = 55,47 minutos; grupo controlo = 58,13 minutos).
25. Apesar do teste de qui-quadrado demonstrar diferenças na escala da cicatrização, não podem ser consideradas estatisticamente significativas dado ao número reduzido da amostra. Portanto, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de estudo.

VI Capítulo – Perspetivas Futuras

Perspetivas futuras

Tendo em consideração as vantagens e as limitações da presente investigação, seria interessante complementar alguma informação.

Nomeadamente, realizar este trabalho num modelo boca-dividida, em que cada participante recebe os dois modelos de tratamento, de forma a minimizar a influência das variáveis interindividuais. Sabendo, contudo, que o recrutamento de participantes nesses moldes dificulta ainda mais o processo. Uma forma possível para recrutar uma amostra significativa com tais características seria realizar um estudo multicêntrico, ampliando assim a população investigada.

Na minha opinião, a maior lacuna nesta investigação foi a ausência de uma análise histológica comparativa entre as duas abordagens. Contudo, atualmente não é possível fazer esse tipo de investigação em humanos.

Apesar de na maior parte da análise estatística não terem sido verificadas diferenças estatisticamente significativas, na análise dos resultados pelo teste de qui-quadrado relativamente ao índice de cicatrização, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, contudo, como a amostra era muito reduzida, essa diferença não pode ser comprovada, portanto, realizar esta investigação com uma população de estudo em maior quantidade, pode ser relevante para encontrar diferenças no que à cicatrização após o procedimento diz respeito.

Estudos neste seguimento, especialmente pelos resultados alcançados com as membranas não reabsorvíveis de politetrafluoretileno de alta densidade, poderiam ser mais ousados e fazer a mesma investigação em defeitos com anatomias mais complexas e menos contidos, uma vez que este tipo de membranas demonstrou uma boa capacidade para manutenção do espaço.

Poderá ser uma mais valia acompanhar o grupo de doentes aqui tratados num estudo longitudinal, dentro de um regime de manutenção adequado às características de cada participante. Uma vez que os resultados alcançados na presente investigação são positivos, mas têm um tempo de seguimento de apenas 12 meses, é do interesse saber como é o comportamento dos tecidos periodontais regenerados a longo prazo. Isto é, se o comportamento destes tecidos periodontais e nas respetivas localizações é o mesmo que os tecidos

periodontais das zonas não intervencionadas. Se se conseguem encontrar fatores que possam estar relacionados com a formação dos defeitos intraósseos e no caso, se se conseguem associar esses fatores com a recidiva dos defeitos intraósseos num cenário controlado.

VII Capítulo – Bibliografía

Referências Bibliográficas

- Adriaens, P. A., & Adriaens, L. M. (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontology* 2000, 36, 121–145. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.03676.x>
- Adriaens, P. A., Edwards, C. A., De Boever, J. A., & Loesche, W. J. (1988). Ultrastructural Observations on Bacterial Invasion in Cementum and Radicular Dentin of Periodontally Diseased Human Teeth. *Journal of Periodontology*, 59(8), 493–503. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.8.493>
- Ah, M. K. B., Johnson, G. K., Kaldahl, W. B., Patil, K. D., & Kalkwart, K. L. (1994). The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(2), 91–97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1994.tb00285.x>
- Aimetti, M. (2014). Nonsurgical periodontal treatment. *The International Journal of Esthetic Dentistry*, 9(2), 251–267.
- Ainamo, A., Soikkonen, K., Wolf, J., Siukosaari, P., Erkinjuntti, T., Tilvis, R., & Valvanne, J. (1994). Dental radiographic findings in the elderly in Helsinki, Finland. *Acta Odontologica Scandinavica*, 52(4), 243–249. <https://doi.org/10.3109/00016359409029053>
- Ainamo, J., & Löe, H. (1966). Anatomical Characteristics of Gingiva. A Clinical and Microscopic Study of the Free and Attached Gingiva. *Journal of Periodontology*, 37(1), 5–13. <https://doi.org/10.1902/jop.1966.37.1.5>
- Akizuki, T., Oda, S., Komaki, M., Tsuchioka, H., Kawakatsu, N., Kikuchi, A., Yamato, M., Okano, T., & Ishikawa, I. (2005). Application of periodontal ligament cell sheet for periodontal regeneration: a pilot study in beagle dogs. *Journal of Periodontal Research*, 40(3), 245–251. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2005.00799.x>
- Albandar, J. M., & Tinoco, E. M. B. (2002). Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontology* 2000, 29(1), 153–176. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290108.x>
- Aleo, J. J., De Renzis, F. A., Farber, P. A., & Varboncoeur, A. P. (1974). The Presence and Biologic Activity of Cementum-Bound Endotoxin. *Journal of Periodontology*, 45(9), 672–675. <https://doi.org/10.1902/jop.1974.45.9.672>
- Anderegg, C. R., Metzler, D. G., & Nicoll, B. K. (1995). Gingiva Thickness in Guided Tissue Regeneration and Associated Recession at Facial Furcation Defects. *Journal*

- of *Periodontology*, 66(5), 397–402. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.5.397>
- Armitage, G. C. (1996). Periodontal diseases: diagnosis. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 1(1), 37–215. <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.37>
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 4(1), 1–6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
- Armitage GC. (2002). Classifying periodontal diseases-a long-standing dilemma. *Periodontology 2000*, 30, 9–23.
- Ashley, M. (2003). Manual of clinical periodontics. *British Dental Journal*, 59–195. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4810310>
- Aslan, S., Buduneli, N., & Cortellini, P. (2017). Entire papilla preservation technique in the regenerative treatment of deep intrabony defects: 1-Year results. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(9), 926–932. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12780>
- Aslan, S., Buduneli, N., & Cortellini, P. (2020). Clinical outcomes of the entire papilla preservation technique with and without biomaterials in the treatment of isolated intrabony defects: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(4), 470–478. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13255>
- Attström, R., Graf-de Beer, M., & Schroeder, H. E. (1975). Clinical and histologic characteristics of normal gingiva in dogs. *Journal of Periodontal Research*, 10(3), 115–127. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1975.tb00016.x>
- Axelsson, P., Nyström, B., & Lindhe, J. (2004). The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 749–757. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00563.x>
- Badersten, A., Egelberg, J., & Nilvéus, R. (1990). Score of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 2, pp. 102–107).
- Baelum, V., Fejerskov, O., & Karring, T. (1986). Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *Journal of Periodontal Research*, 21(3), 221–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1986.tb01454.x>
- Bajwa, A., Watts, T. L. P., & Newton, J. T. (2007). Health control beliefs and quality of life considerations before and during periodontal treatment. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 5(2), 101–104.

- Bartold, M. P., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: A host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 203–217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x>
- Bartold, P. M., Gronthos, S., Ivanovski, S., Fisher, A., & Hutmacher, D. W. (2016). Tissue engineered periodontal products. *Journal of Periodontal Research*, 51(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/jre.12275>
- Bartold, P. Mark, Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000*, 24(1), 28–55. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2240103.x>
- Becker, B. E., Becker, W., Caffesse, R. G., Kerry, G. J., Ochsenein, C., & Morrison, E. C. (1990). Three modalities of periodontal therapy 5 year final results ii. *Journal of Dental Research*, 69(Special Issue), 219. <https://eurekamag.com/research/033/993/033993738.php>
- Becker, W., Becker, B., Ochsenein, C., Kerry, G., Caffesse, R., Morrison, E., & Prichard, J. (1988). A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures. Results after one year. *Journal of Periodontology*, 59(6), 351–365. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.6.351>
- Benn, D. (1990). A review of the reliability of radiographic measurements in estimating alveolar bone changes. *Journal of Clinical Periodontology*, Jan; 17(1), 14–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1990.tb01041.x>
- Bernabé, E., Krisdapong, S., Sheiham, A., & Tsakos, G. (2009). Comparison of the discriminative ability of the generic and condition-specific forms of the Child-OIDP index: A study on children with different types of normative dental treatment needs. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 37(2), 155–162. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2008.00456.x>
- Bernick, S. (1959a). Innervation of the Teeth and Periodontium. *Dental Clinics of North America*, 3(2).
- Bernick, S. (1959b). The Innervation of the Teeth and Periodontium of the Rat. *Dental Clinics of North America*, 185–205.
- Biagini, G., Checchi, L., Miccoli, M., Vasi, V., & Castaldini, C. (1988). Root Curettage and Gingival Repair in Periodontitis. *Journal of Periodontology*, Feb 59(2), 124–129. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.2.124>
- Biolcati, E., Carranza, F. J., & Cabrini, R. (1953). Variaciones y alteraciones de la queratinización en encías humanas clínicamente sanas. *Rev Asoc Odontol Argent*,

441–446.

- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of Matrix Metalloproteinases in Human Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology*, 64(5S), 474–484. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.5s.474>
- Boman, U. W., Wennström, A., Stenman, U., & Hakeberg, M. (2012). Oral health-related quality of life, sense of coherence and dental anxiety: An epidemiological cross-sectional study of middle-aged women. *BMC Oral Health*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-14>
- Bosshardt, D. D., & Lang, N. P. (2005). The junctional epithelium: From health to disease. *Journal of Dental Research*, 84(1), 9–20. <https://doi.org/10.1177/154405910508400102>
- Bosshardt, Dieter D. (2008). Biological mediators and periodontal regeneration: A review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(SUPPL. 8), 87–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01264.x>
- Bower, R. C. (1979). Furcation Morphology Relative to Periodontal Treatment: Furcation Entrance Architecture. *Journal of Periodontology*, 50(1), 23–27. <https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.1.23>
- Bowers, G. M. (1963). A Study of the Width of Attached Gingiva - J Periodontol. *Journal of Periodontology*, 201–209.
- Bowers, Gerald M., Chadroff, B., Carnevale, R., Mellonig, J., Corio, R., Emerson, J., Stevens, M., & Romberg, E. (1989a). Histologic Evaluation of New Attachment Apparatus Formation in Humans Part II. *Journal of Periodontology*, 60(12), 683–693. <https://doi.org/10.1902/jop.1989.60.12.683>
- Bowers, Gerald M., Chadroff, B., Carnevale, R., Mellonig, J., Corio, R., Emerson, J., Stevens, M., & Romberg, E. (1989b). Histologic Evaluation of New Attachment Apparatus Formation in Humans Part III. *Journal of Periodontology*, 60(12), 683–693. <https://doi.org/10.1902/jop.1989.60.12.683>
- Bowers, Gerald M., Schallhorn, R. G., McClain, P. K., Morrison, G. M., Morgan, R., & Reynolds, M. A. (2003). Factors Influencing the Outcome of Regenerative Therapy in Mandibular Class II Furcations: Part I. *Journal of Periodontology*, 74(9), 1255–1268. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.9.1255>
- Bral, M. M., & Stahl, S. S. (1977). Keratinizing Potential of Human Crevicular Epithelium. *Journal of Periodontology*, 48(7), 381–387.

<https://doi.org/10.1902/jop.1977.48.7.381>

- Brecx, M. C., Lehmann, B., Siegwart, C. M., Gehr, P., & Lang, N. P. (1988). Observations on the initial stages of healing following human experimental gingivitis A clinical and morphometric study. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(2), 123–129. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1988.tb01005.x>
- Breining, D. R., O’Leary, T. J., & Blumenshine, R. V. H. (1987). Comparative Effectiveness of Ultrasonic and Hand Scaling for the Removal of Subgingival Plaque and Calculus. *Journal of Periodontology*, 58(1), 9–18. <https://doi.org/10.1902/jop.1987.58.1.9>
- Bright, R., Hynes, K., Gronthos, S., & Bartold, P. M. (2015). Periodontal ligament-derived cells for periodontal regeneration in animal models: a systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 50(2), 160–172. <https://doi.org/10.1111/jre.12205>
- Brill, N., & Krasse, B. (1958). The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Journal Acta Odontologica Scandinavica*, 16(3), 233–245.
- Bulkacz, J. (1988). Enzymatic activities in gingival fluid with special emphasis on phospholipases. *The Journal of the Western Society of Periodontology/Periodontal Abstracts*, 36(4), 145–153.
- Burkhardt, R., & Lang, N. P. (2014). Fundamental principles in periodontal plastic surgery and mucosal augmentation - A narrative review. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 41, Número s15, pp. S98–S107). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12193>
- Burkhardt, R., Preiss, A., Joss, A., & Lang, N. P. (2008). Influence of suture tension to the tearing characteristics of the soft tissues: An in vitro experiment. *Clinical Oral Implants Research*, 19(3), 314–319. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01352.x>
- Buset, S., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Ws, B., Are, Z. N. U., Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., & Weiger, R. (2016). Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of Clinical Periodontology*, 43, 333–344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12517>
- Cadosch, J., Zimmermann, U., Ruppert, M., Guindy, J., Case, D., & Zappa, U. (2003). Root surface debridement and endotoxin removal. *Journal of Periodontal Research*, 38(3), 229–236. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00376.x>
- Caffesse, Raul G. (1997). Clinical comparison of resorbable and non-resorbable barriers for guided periodontal tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*,

- 24(10), 747–752. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00192.x>
- Caffesse, Raúl G., Nasjleti, C. E., & Castelli, W. A. (1979). The Role of Sulcular Environment in Controlling Epithelial Keratinization. *Journal of Periodontology*, 1–6.
- Camargo, P. M., Lekovic, V., Weinlaender, M., Nedic, M., Vasilic, N., Wolinsky, L. E., & Kenney, E. B. (2000). A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous bone mineral used in combination with a collagen membrane of porcine origin in the treatment of intrabony defects in humans. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(12), 889–896. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027012889.x>
- Camelo, M., Nevins, M. L., Schenk, R. K., Simion, M., Rasperini, G., Lynch, S. E., & Nevins, M. (1998). Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 18(4), 321–331.
- Carranza, F. A., Itoiz, M. E., Cabrini, R. L., & Dotto, C. A. (1966). A study of periodontal vascularization 10 different laboratory animals. *Journal of Periodontal Research*, 1(2), 120–128. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1966.tb01851.x>
- Caton, J. G., & Zander, H. A. (1979). The Attachment Between Tooth and Gingival Tissues After Periodic Root Planing and Soft Tissue Curettage. *Journal of Periodontology*, 50(9), 462–466. <https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.9.462>
- Caton, J., Nyman, S., & Zander, H. (1980). Histometric evaluation of periodontal surgery. II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *Journal of Clinical Periodontology*, 7(3), 224–231. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1980.tb01965.x>
- Caton, J., Wagener, C., Polson, A., Nyman, S., Frantz, B., Bouwsma, O., & Blieden, T. (1992). Guided tissue regeneration in interproximal defects in the monkey. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 12(4), 266–277.
- Caton, Jack, & Nyman, S. (1980). Histometric evaluation of periodontal surgery I. The modified Widman flap procedure. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 7, Número 3, pp. 212–223). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1980.tb01964.x>
- Caton, JG., DeFuria, E., Polson, A., & Nyman, S. (1987). Periodontal regeneration via selective cell repopulation. *Journal of Periodontology*, 58(8), 546–552. <https://doi.org/10.1902/jop.1987.58.8.546>.
- Chapple, I. L. C., Bouchard, P., Cagetti, M. G., Campus, G., Carra, M. C., Cocco, F.,

- Nibali, L., Hujoel, P., Laine, M. L., Lingstrom, P., Manton, D. J., Montero, E., Pitts, N., Rangé, H., Schlueter, N., Teughels, W., Twetman, S., Van Loveren, C., Van der Weijden, F., ... Schulte, A. G. (2017). Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, S39–S51. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12685>
- Chapple, I. L. C., Van Der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., Madianos, P., Louropoulou, A., Machtei, E., Donos, N., Greenwell, H., Van Winkelhoff, A. J., Eren Kuru, B., Arweiler, N., Teughels, W., Aimetti, M., Molina, A., Montero, E., & Graziani, F. (2015). Primary prevention of periodontitis: Managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(S16), S71–S76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12366>
- Checchi, L., & Pelliccioni, G. A. (1988). Hand Versus Ultrasonic Instrumentation in the Removal of Endotoxins from Root Surfaces in Vitro . *Journal of Periodontology*, 59(6), 398–402. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.6.398>
- Chen, F.-M., Sun, H.-H., Lu, H., & Yu, Q. (2012). Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials*, 33(27), 6320–6344. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.048>
- Chen, F. M., Shelton, R. M., Jin, Y., & Chapple, I. L. C. (2009). Localized delivery of growth factors for periodontal tissue regeneration: Role, strategies, and perspectives. *Medicinal Research Reviews*, 29(3), 472–513. <https://doi.org/10.1002/med.20144>
- Cho, M. Il, & Garant, P. R. (2000). Development and general structure of the periodontium. *Periodontology 2000*, 24(1), 9–27. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2240102.x>
- Cho, M.-I., Lin, W.-L., & Genco, R. J. (1995). Platelet-Derived Growth Factor-Modulated Guided Tissue Regenerative Therapy. *Journal of Periodontology*, 66(6), 522–530. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.6.522>
- Christgau, M., Bader, N., Schmalz, G., Hiller, K. A., & Wenzel, A. (1998). GTR therapy of intrabony defects using 2 different bioresorbable membranes: 12-month results. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(6), 499–509. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02479.x>
- Christgau, M., Schmalz, G., Reich, E., & Wenzel, A. (1995). Clinical and radiographical split-mouth-study on resorbable versus non-resorbable GTR-membranes. *Journal of*

- Clinical Periodontology*, 22(4), 306–315. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1995.tb00153.x>
- Ciancio, S. (1989). Non-surgical periodontal treatment. *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. Chicago: American Academy of Periodontology, II–4.
- Cimasoni, G. (1983). Crevicular fluid updated. *Monographs in Oral Science*, 12, III–VII, 1–152.
- Cobb, C. M. (1996). Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 1(1), 443–490. <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.443>
- Cohen, L. (1960). Further Studies into the Vascular Architecture of the Mandible. *Journal of Dental Research*, 39(5), 936–946. <https://doi.org/10.1177/00220345600390052801>
- Cortelli, S. C., Costa, F. O., Gargioni-Filho, A., Aquino, D. R., Cota, L. O. M., Scherma, A. P., Miranda, T. B., & Cortelli, J. R. (2018). Impact of gingivitis treatment for diabetic patients on quality of life related to periodontal objective parameters: A randomized controlled clinical trial. *Archives of Oral Biology*, 86(February 2016), 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.11.010>
- Cortellini, P., Paolo, G., Prato, P., & Tonetti, M. S. (1996). Long-term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(2), 106–111. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1996.tb00542.x>
- Cortellini, P., Pini-Prato, G., & Tonetti, M. (1994). Periodontal regeneration of infrabony defects (V). Effect of oral hygiene on long-term stability. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(9), 606–610. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1994.tb00751.x>
- Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2007). A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: A novel approach to limit morbidity. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(1), 87–93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01020.x>
- Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2011). Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: A randomized-controlled trial in intra-bony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(4), 365–373. <https://doi.org/10.1111/j.1600->

- Cortellini, P, Prato, G. P., & Tonetti, M. S. (1999). The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*.
<https://doi.org/10.11607/prd.00.0345>
- Cortellini, Pierpaolo, Buti, J., Pini Prato, G., & Tonetti, M. S. (2017a). Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(1), 58–66.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12638>
- Cortellini, Pierpaolo, Buti, J., Pini Prato, G., & Tonetti, M. S. (2017b). Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(1), 58–66.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12638>
- Cortellini, Pierpaolo, Carnevale, G., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (1998). Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(12), 981–987.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02402.x>
- Cortellini, Pierpaolo, Prato, G. P., & Tonetti, M. S. (1995). Periodontal Regeneration of Human Intrabony Defects With Titanium Reinforced Membranes. A Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 66(9), 797–803.
<https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.9.797>
- Cortellini, Pierpaolo, Stalpers, G., Mollo, A., & Tonetti, M. S. (2011). Periodontal regeneration versus extraction and prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: 5-year results of an ongoing randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(10), 915–924.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01768.x>
- Cortellini, Pierpaolo, Stalpers, G., Mollo, A., & Tonetti, M. S. (2020). Periodontal regeneration versus extraction and dental implant or prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: A randomized controlled clinical trial reporting 10-year outcomes, survival analysis and mean cumulative . *Journal of Clinical Periodontology*, 47(6), 768–776.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.13289>

- Cortellini, Pierpaolo, & Tonetti, M. S. (2000). Focus on intrabony defects: Guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000, 22(1), 104–132. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2220108.x>
- Cortellini, Pierpaolo, & Tonetti, M. S. (2001). Microsurgical Approach to Periodontal Regeneration. Initial Evaluation in a Case Cohort. *Journal of Periodontology*, 72(4), 559–569. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.4.559>
- Cortellini, Pierpaolo, & Tonetti, M. S. (2005). Clinical Performance of a Regenerative Strategy for Intrabony Defects: Scientific Evidence and Clinical Experience. *Journal of Periodontology*, 76(3), 341–350. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.3.341>
- Cortellini, Pierpaolo, & Tonetti, M. S. (2007). Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intra-bony defects. I: Clinical outcomes and morbidity. *Journal of Clinical Periodontology*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01144.x>
- Cortellini, Pierpaolo, & Tonetti, M. S. (2009). Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(2), 157–163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01352.x>
- Cortellini, Pierpaolo, & Tonetti, M. S. (2015). Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontology* 2000, 68(1), 282–307. <https://doi.org/10.1111/prd.12048>
- Cortellini, Pierpaolo, Tonetti, M. S., Lang, N. P., Suvan, J. E., Zucchelli, G., Vangsted, T., Silvestri, M., Rossi, R., McClain, P., Fonzar, A., Dubravec, D., & Adriaens, P. (2001). The Simplified Papilla Preservation Flap in the Regenerative Treatment of Deep Intrabony Defects: Clinical Outcomes and Postoperative Morbidity. *Journal of Periodontology*, 72(12), 1702–1712. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.12.1702>
- Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), 481–490. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2337>
- Dastmalchi, R., Poison, A., Bouwsma, O., & Proskin, H. (1990). Cementum thickness and mesial drift. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(10), 709–713. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1990.tb01058.x>
- De Kok, I. J., Drapeau, S. J., Young, R., & Cooper, L. F. (2005). Evaluation of mesenchymal stem cells following implantation in alveolar sockets: a canine safety study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 20(4), 511–518.

- De Ry, S. P., Roccuzzo, A., Lang, N. P., Sculean, A., & Salvi, G. E. (2022). Long-term clinical outcomes of periodontal regeneration with enamel matrix derivative: A retrospective cohort study with a mean follow-up of 10 years. *Journal of Periodontology*, 93(4), 548–559. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0347>
- Delcourt-Debruyne, E. M. C., Boutigny, H. R. A., & Hildebrand, H. F. (2000). Features of Severe Periodontal Disease in a Teenager With Chédiak-Higashi Syndrome. *Journal of Periodontology*, 71(5), 816–824. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.5.816>
- Demolon, I. A., Persson, G. R., Moncla, B. J., Johnson, R. H., & Ammons, W. F. (1993). Effects of Antibiotic Treatment on Clinical Conditions and Bacterial Growth With Guided Tissue Regeneration. *Journal of Periodontology*, 64(7), 609–616. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.7.609>
- Ding, G., Liu, Y., Wang, W., Wei, F., Liu, D., Fan, Z., An, Y., Zhang, C., & Wang, S. (2010). Allogeneic periodontal ligament stem cell therapy for periodontitis in swine. *Stem Cells*, 28(10), 1829–1838. <https://doi.org/10.1002/stem.512>
- Doğan, A., Özdemir, A., Kubar, A., & Oygür, T. (2003). Healing of Artificial Fenestration Defects by Seeding of Fibroblast-Like Cells Derived from Regenerated Periodontal Ligament in a Dog: A Preliminary Study. *Tissue Engineering*, 9(6), 1189–1196. <https://doi.org/10.1089/10763270360728099>
- Drisko, C. L. (2013). Periodontal self-care: Evidence-based support. *Periodontology* 2000, 62(1), 243–255. <https://doi.org/10.1111/prd.12012>
- Du, J., Shan, Z., Ma, P., Wang, S., & Fan, Z. (2014). Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for periodontal regeneration. *Journal of Dental Research*, 93(2), 183–188. <https://doi.org/10.1177/0022034513513026>
- Eick, S., & Pfister, W. (2004). Efficacy of Antibiotics Against Periodontopathogenic Bacteria Within Epithelial Cells: An In Vitro Study. *Journal of Periodontology*, 75(10), 1327–1334. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.10.1327>
- Eickholz, P. (1997). Guided tissue regeneration with non-resorbable and biodegradable barriers: 6 months results. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(2), 92–101. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00473.x>
- Eickholz, P., Kim, T. S., & Holle, R. (1998). Regenerative periodontal surgery with non-resorbable and biodegradable barriers: Results after 24 months. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(8), 666–676. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02504.x>

- Ellegaard, B., & Löe, H. (1971). New Attachment of Periodontal Tissues After Treatment of Intrabony Lesions. *Journal of Periodontology*, 42(10), 648–652. <https://doi.org/10.1902/jop.1971.42.10.648>
- Esposito, M., Grusovin, M. G., Papanikolaou, N., Coulthard, P., & Worthington, H. V. (2009). Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003875.pub3>
- Ezzati, M., & Riboli, E. (2012). Can noncommunicable diseases be prevented? Lessons from studies of populations and individuals. *Science*, 337(6101), 1482–1487. <https://doi.org/10.1126/science.1227001>
- Falk, H., Laurell, L., Ravald, N., Teiwik, A., & Perssons, R. (1997). Guided Tissue Regeneration Therapy of 203 Consecutively Treated Intrabony Defects Using a Bioabsorbable Matrix Barrier. Clinical and Radiographic Findings Clinical studies have demonstrated that considerable gain of clinical attachment and bone can be ach. *J Periodontol*, 68, 571–581.
- Felipe, M. E. M. C., Andrade, P. F., Novaes, A. B., Grisi, M. F. M., Souza, S. L. S., Taba, M., & Palioto, D. B. (2009). Potential of Bioactive Glass Particles of Different Size Ranges to Affect Bone Formation in Interproximal Periodontal Defects in Dogs. *Journal of Periodontology*, 80(5), 808–815. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080583>
- Fleszar, T. J., Knowles, J. W., Morrison, E. C., Burgett, F. G., Nissle, R. R., & Ramfjord, S. P. (1980). Tooth mobility and periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 7(6), 495–505. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1980.tb02156.x>
- Folke, L. E. A., & Stallard, R. E. (1967). Periodontal microcirculation as revealed by plastic microspheres. *Journal of Periodontal Research*, 2(1), 53–63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1967.tb01996.x>
- Fowler, C., Garrett, S., Crigger, M., & Egelberg, J. (1982). Histologic probe position in treated and untreated human periodontal tissues. *Journal of Clinical Periodontology*, 9(5), 373–385. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1982.tb02048.x>
- G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., S. Kornman, K., L. Mealey, B., Papapanou, P. N., Sanz, M., & S. Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical*

- Periodontology*, 45(March), S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Gantés, B. G., Synowski, B. N., Garrett, S., & Egelberg, J. H. (1991). Treatment of Periodontal Furcation Defects. Mandibular Class III Defects. *Journal of Periodontology*, 62(6), 361–365. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.6.361>
- Garcia, R. I., Henshaw, M. H., & Krall, E. A. (2001). Relationship between periodontal disease and systemic diseases. *Periodontology 2000*, 25(2), 21–36.
- Gargiulo, A. W., Wentz, F. M., & Orban, B. (1961). Dimensions and Relations of the Dentogingival Junction in Humans. *Journal of Periodontology*, 32(3), 261–267. <https://doi.org/10.1902/jop.1961.32.3.261>
- Garnick, J. J., Keagle, J. G., Searle, J. R., King, G. E., & Thompson, W. O. (1989). Gingival Resistance to Probing Forces II. The Effect of inflammation and Pressure on Probe Displacement in Beagle Dog Gingivitis. *Journal of Periodontology*, 60(9), 498–505.
- Garrett, J. S. (1983). Effects of nonsurgical periodontal therapy on periodontitis in humans: A review. *Journal of Clinical Periodontology*, 10(5), 515–523. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1983.tb02181.x>
- Garrett, S., Loos, B., Chamberlain, D., & Egelberg, J. (1988). Treatment of intraosseous periodontal defects with a combined adjunctive therapy of citric acid conditioning, bone grafting, and placement of collagenous membranes. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(6), 383–389. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1988.tb01016.x>
- Gemmell, E., Yamazaki, K., & Seymour, G. J. (2007). The role of T cells in periodontal disease: Homeostasis and autoimmunity. *Periodontology 2000*, 43(1), 14–40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00173.x>
- Genco, R. J., Zambon, J. J., & Murray, P. A. (1985). Serum and Gingival Fluid Antibodies as Adjuncts in the Diagnosis of Actinobacillus actinomycetemcomitans Associated Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 56(11S), 41–50. <https://doi.org/10.1902/jop.1985.56.11s.41>
- Giannobile, W. V., & Somerman, M. J. (2003). Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 8(1), 193–204. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.193>
- Gillespie, B. R., Chasens, A. I., Brownstein, C. N., & Alfano, M. C. (1979). The Relationship Between the Mobility of Human Teeth and Their Supracrestal Fiber

- Support. *Journal of Periodontology*, 50(3), 120–124.
<https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.3.120>
- Glickman, I, & Smulow, J. B. (1969). The combined effects of inflammation and trauma from occlusion in periodontitis. *International Dental Journal*, 19(3), 393–407.
- Glickman, Irving, & Smulow, J. (1967). Further Observations on the Effects of Trauma from Occlusion in Humans. *Journal of Periodontology*, 38(4), 280–293.
- Glossary of Periodontal Terms, . (2001). The American Academy of Periodontology. *Journal of periodontology*, 67(2), 177–179.
<https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.2.177>
- Goel, K., & Baral, D. (2017). A Comparison of Impact of Chronic Periodontal Diseases and Nonsurgical Periodontal Therapy on Oral Health-Related Quality of Life. *International Journal of Dentistry*, 2017, 1–7.
<https://doi.org/10.1155/2017/9352562>
- Goldman, H., & Cohen, W. (1958). The Infrabony Pocket: Classification and Treatment. *Journal of Periodontology*, 29(4), 272–291.
<https://doi.org/10.1902/JOP.1958.29.4.272>
- Goodson, J. M., Palys, M. D., Carpino, E., Regan, E. O., Sweeney, M., & Socransky, S. S. (2004). Microbiological changes associated with dental prophylaxis. *Journal of the American Dental Association*, 135(11), 1559–1564.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2004.0082>
- Gottlieb, B. (1942). Biology of the Cementum. *Journal of Periodontology*, 13(1), 13–17.
<https://doi.org/10.1902/jop.1942.13.1.13>
- Gottlieb, B., & Orban, B. (1933). Active and passive continuous eruption of teeth. *Journal of Dental Research*, 213–214. <https://doi.org/10.12968/nrec.2018.20.1.7>
- Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T., & Lindhe, J. (1984). New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 11(8), 494–503. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1984.tb00901.x>
- Grant, D. A., & Orban, B. J. (1960). Leukocytes in the epithelial attachment. *Journal of Periodontology*, 31–87.
- Graziani, F., Karapetsa, D., Alonso, B., & Herrera, D. (2017). Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontology 2000*, 75(1), 152–188. <https://doi.org/10.1111/prd.12201>
- Graziani, F., & Tsakos, G. (2020). Patient-based outcomes and quality of life. *Periodontology 2000*, 83(1), 277–294. <https://doi.org/10.1111/prd.12305>

- Guillemin, M. R., Mellonig, J. T., & Brunsvold, M. A. (1993). Healing in periodontal defects treated by decalcified freeze-dried bone allografts in combination with ePTFE membranes (I). Clinical and scanning electron microscope analysis. *J Clin Periodontol*, 20(7), 528–536. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1993.tb00402.x>
- Guo, R., Wan, F., Morimatsu, M., Xu, Q., Feng, T., Yang, H., Gong, Y., Ma, S., Chang, Y., Zhang, S., Jiang, Y., Wang, H., Chang, D., Zhang, H., Ling, Y., & Lan, F. (2021). Cell sheet formation enhances the therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on myocardial infarction as a bioactive material. *Bioactive Materials*, 6(9), 2999–3012. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.036>
- Hammarström, L., Heijl, L., & Gestrelus, S. (1997). Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(9), 669–677. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.1997.00669.x>
- Hamp, S. -E, Nyman, S., & Lindhe, J. (1975). Periodontal treatment of multi rooted teeth. Results after 5 years. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 2, Número 3, pp. 126–135). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1975.tb01734.x>
- Haney, J. M., Nilvéus, R. E., Mcmillan, P. J., & Wikesjö, U. E. (1993). Repair in Dogs : Expanded Polytetrafluoroethylene Barrier Regeneration. *J Periodontol*, 883–890.
- Harrel, S. K. (1998). A minimally invasive surgical approach for periodontal bone grafting. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 18(2), 161–169.
- Harrel, S. K., & Rees, T. D. (1995). Granulation tissue removal in routine and minimally invasive procedures. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 16(9), 960, 962, 964 passim.
- Heden, G., Wennström, J., & Lindhe, J. (1999). Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*, 26(1996), 855–860. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.1997.00855.x>.
- Heden, G. (2000). A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after 1 year. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 20(2), 127–139.
- Heden, Gunnar, & Wennström, J. L. (2006). Five-Year Follow-Up of Regenerative Periodontal Therapy With Enamel Matrix Derivative at Sites With Angular Bone Defects. *Journal of Periodontology*, 77(2), 295–301.

<https://doi.org/10.1902/jop.2006.050071>

- Heijl, L., Heden, G., Svärdröm, G., & Östgren, A. (1997). Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 24, 705–714. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00253.x>
- Heins, P. J., Ronald, G., & Newton, J. W. (1987). The Relationship of Interradicular Width and Alveolar Study of a Periodontitis Population. *J. Periodontol.*, 59(2), 73–79.
- Heitz-Mayfield, L. J. A., Trombelli, L., Heitz, F., Needleman, I., & Moles, D. (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(SUPPL. 3), 92–102. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.29.s3.5.x>
- Hellström, M. K. (1996). The effect of supragingival plaque control on the subgingival microflora in human periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(10), 934–940. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00514.x>
- Herrera, D., Sanz, M., Kebschull, M., Jepsen, S., Sculean, A., Berglundh, T., Papapanou, P. N., Chapple, I., & Tonetti, M. S. (2022). Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 49, Número S24, pp. 4–71). <https://doi.org/10.1111/jcpe.13639>
- Hiatt, W. H. (1975). Incomplete crown-root fracture in pulpal-periodontal disease. *Journal of the Colorado Dental Association*, 53(3), 4–15. <https://doi.org/10.1902/jop.1973.44.6.369>
- Hibi, H., Yamada, Y., Ueda, M., & Endo, Y. (2006). Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(6), 551–555. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.12.007>
- Hill, R. W., Ramfjord, S. P., Morrison, E. C., Appleberry, E. A., Caffesse, R. G., Kerry, G. J., & Nissle, R. R. (1981). Four Types of Periodontal Treatment Compared Over Two Years. *Journal of Periodontology*, 52(11), 655–662. <https://doi.org/10.1902/jop.1981.52.11.655>
- Hou, X., Yuan, J., Aisaiti, A., Liu, Y., & Zhao, J. (2016). The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 16(1), 71. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a31538>
- Hu, J., Cao, Y., Xie, Y., Wang, H., Fan, Z., Wang, J., Zhang, C., Wang, J., Wu, C., & Wang, S. (2016). Periodontal regeneration in swine after cell injection and cell sheet

- transplantation of human dental pulp stem cells following good manufacturing practice. *Stem Cell Research & Therapy*, 7(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0362-8>
- Hugoson, A., & Norderyd, O. (2008). Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *Journal of Clinical Periodontology*, 35(SUPPL. 8), 338–345. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01279.x>
- Hynes, K., Menicanin, D., Gronthos, S., & Bartold, P. M. (2012). Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. *Periodontology 2000*, 59(1), 203–227. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00443.x>
- Iacono, V. J., Boldt, P. R., Mackay, B. J., Cho, M. Il, & Pollock, J. J. (1983). Lytic sensitivity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 to lysozyme. *Infection and Immunity*, 40(2), 773–784. <https://doi.org/10.1128/iai.40.2.773-784.1983>
- Ishikawa, I., Iwata, T., Washio, K., Okano, T., Nagasawa, T., Iwasaki, K., & Ando, T. (2009). Cell sheet engineering and other novel cell-based approaches to periodontal regeneration. *Periodontology 2000*, 51(1), 220–238. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00312.x>
- Isidor, F., Attström, R., & Karring, T. (1985). Regeneration of alveolar bone following surgical and non-surgical periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 12(8), 687–696. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1985.tb00940.x>
- Isidor, F., & Karring, T. (1986). Long-term effect of surgical and non-surgical periodontal treatment. A 5-year clinical study. *Journal of Periodontal Research*, 21(5), 462–472. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1986.tb01482.x>
- Isidor, F., Karring, T., & Attström, R. (1984). The effect of root planing as compared to that of surgical treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 11(10), 669–681. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1984.tb01315.x>
- Ivanovic, A., Nikou, G., Miron, R. J., Nikolidakis, D., & Sculean, A. (2014). Which biomaterials may promote periodontal regeneration in intrabony periodontal defects? A systematic review of preclinical studies. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 45(5), 385–395. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a31538>
- Ivanovski, S. (2009). Periodontal regeneration. *Australian Dental Journal*, 54, S118–S128. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01150.x>
- Iwata, T., Yamato, M., Tsuchioka, H., Takagi, R., Mukobata, S., Washio, K., Okano, T., & Ishikawa, I. (2009). Periodontal regeneration with multi-layered periodontal ligament-derived cell sheets in a canine model. *Biomaterials*, 30(14), 2716–2723.

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.01.032>

- Jayakumar, A., Rajababu, P., Rohini, S., Butchibabu, K., Naveen, A., Reddy, P. K., Vidyasagar, S., Satyanarayana, D., & Pavan Kumar, S. (2011). Multi-centre, randomized clinical trial on the efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor with β -tricalcium phosphate in human intra-osseous periodontal defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(2), 163–172. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01639.x>
- Jepsen, K., Falk, W., Brune, F., Cosgarea, R., Fimmers, R., Bekerredjian-Ding, I., & Jepsen, S. (2022). Prevalence and Antibiotic Susceptibility Trends of Selected Enterobacteriaceae, Enterococci, and *Candida albicans* in the Subgingival Microbiota of German Periodontitis Patients: A Retrospective Surveillance Study. *Antibiotics*, 11(3), 385. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030385>
- Jepsen, K., Sculean, A., & Jepsen, S. (2023). Complications and treatment errors involving periodontal tissues related to orthodontic therapy. In *Periodontology 2000* (Vol. 92, Número 1, pp. 135–158). <https://doi.org/10.1111/prd.12484>
- Jepsen, K., Tietmann, C., Kutschera, E., Wüllenweber, P., Jäger, A., Cardaropoli, D., Gaveglia, L., Sanz Sanchez, I., Martin, C., Fimmers, R., & Jepsen, S. (2021). The effect of timing of orthodontic therapy on the outcomes of regenerative periodontal surgery in patients with stage IV periodontitis: A multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(10), 1282–1292. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13528>
- Jepsen, S., Topoll, H., Rengers, H., Heinz, B., Teich, M., Hoffmann, T., Al-Machot, E., Meyle, J., & Jervøe-Storm, P. M. (2008). Clinical outcomes after treatment of intra-bony defects with an EMD/synthetic bone graft or EMD alone: A multicentre randomized-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(5), 420–428. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01217.x>
- Jepsen, Søren, Blanco, J., Buchalla, W., Carvalho, J. C., Dietrich, T., Dörfer, C., Eaton, K. A., Figuero, E., Frencken, J. E., Graziani, F., Higham, S. M., Kocher, T., Maltz, M., Ortiz-Vigon, A., Schmoekel, J., Sculean, A., Tenuta, L. M. A., van der Veen, M. H., & Machiulskiene, V. (2017). Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, S85–S93. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12687>

- Jepsen, Søren, Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20), S219–S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- Jepsen, Søren, Gennai, S., Hirschfeld, J., Kalemaj, Z., Buti, J., & Graziani, F. (2020). Regenerative surgical treatment of furcation defects: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Em Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 47, Número S22, pp. 352–374). <https://doi.org/10.1111/jcpe.13238>
- Jin, L. (2013). The global call for oral health and general health. *International Dental Journal*, 63(6), 281–282. <https://doi.org/10.1111/idj.12085>
- Jin, L. (2015). Journal of the International Academy of Periodontology. *Journal of the international academy of Periodontology*, 17(1), 1–90.
- Jin, L. J., Lamster, I. B., Greenspan, J. S., Pitts, N. B., Scully, C., & Warnakulasuriya, S. (2016). Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Diseases*, 22(7), 609–619. <https://doi.org/10.1111/odi.12428>
- Johnson, J. D., Chen, R., Lenton, P. A., Zhang, G., Hinrichs, J. E., & Rudney, J. D. (2008). Persistence of Extracrevicular Bacterial Reservoirs After Treatment of Aggressive Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 79(12), 2305–2312. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080254>
- Johnson, R. B. (1983). A new look at the mineralized and unmineralized components of intraosseous fibers of the interdental bone of the mouse. *The Anatomical Record*, 206(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/ar.1092060102>
- Jones, M. L., Aldred, M. J., & Hardy, P. (1983). Tooth resorption in the two-stage transplantation technique-a case report. *British journal of orthodontics*, 10(3), 157–158. <https://doi.org/10.1179/bjo.10.3.157>
- Jones, M. R., & Simonton, F. V. (1928). Mineral metabolism in relation to alveolar atrophy in dogs. *J Am Dent Assoc.* 1928;15:881. *Journal of American Dental Association*, 15, 881.

- Kaddas, C., & Dereka, X. (2022). Minimally invasive surgical techniques for the treatment of different types of isolated intrabony defects: A narrative review. *Em Dental and Medical Problems* (Vol. 59, Número 2, pp. 309–318). <https://doi.org/10.17219/dmp/146540>
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., & Patil, K. D. (1993). A Review of Longitudinal Studies That Compared Periodontal Therapies. *Journal of Periodontology*, 64(4), 243–253. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.4.243>
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Dyer, J. K., Dj, P., & Bates, R. E. (1988). Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *Journal of Periodontology*, 59(12), 783–793. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.12.783>
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., & Molvar, M. P. (1990a). Responses of Four Tooth and Site Groupings to Periodontal Therapy. *Journal of Periodontology*, 61(3), 173–179. <https://doi.org/10.1902/jop.1990.61.3.173>
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Molvar, M. P., & Dyer, J. K. (1996a). Long-Term Evaluation of Periodontal Therapy: I. Response to 4 Therapeutic Modalities. *Journal of Periodontology*, 67(2), 93–102. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.2.93>
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Molvar, M. P., & Dyer, J. K. (1996b). Long-Term Evaluation of Periodontal Therapy: II. Incidence of Sites Breaking Down. *Journal of Periodontology*, 67(2), 103–108. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.2.103>
- Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K., Patil, K., & Molvar, M. (1990b). Evaluation of gingival suppuration and supragingival plaque following 4 modalities of periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(9), 642–649.
- Kao, R. T., Nares, S., & Reynolds, M. A. (2015). Periodontal Regeneration – Intrabony Defects: A Systematic Review From the AAP Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, 86(2-s), S77–S104. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.130685>
- Karring, T., Isidor, F., Nyman, S., & Lindme, J. (1985). New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament. *Em Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 12, Número 1, pp. 51–60). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1985.tb01353.x>
- Karring, T., Nyman, S., & Lindhe, J. (1980). Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *Em Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 7, Número 2, pp. 96–105). <https://doi.org/10.1111/j.1600->

- Kawaguchi, H., Hirachi, A., Hasegawa, N., Iwata, T., Hamaguchi, H., Shiba, H., Takata, T., Kato, Y., & Kurihara, H. (2004). Enhancement of Periodontal Tissue Regeneration by Transplantation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Periodontology*, 75(9), 1281–1287. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.9.1281>
- Kerry, G., Becker, W., Morrison, E., Ochsenein, B., Becker, B., & Caffesse, R. T. (1990). Three modalities of periodontal therapy. I. 5 year final results. *Journal of Dental Research*, 69(special issue), 246–269.
- Kerry, G. J., Morrison, E. C., Ramfjord, S. P., Hill, R. W., Caffesse, R. G., Nissle, R. R., & Appleberry, E. A. (1982). Effect of Periodontal Treatment on Tooth Mobility. *Journal of Periodontology*, 53(10), 635–638. <https://doi.org/10.1902/jop.1982.53.10.635>
- Khoshkam, V., Chan, H. L., Lin, G. H., Mailoa, J., Giannobile, W. V., Wang, H. L., & Oh, T. J. (2015). Outcomes of regenerative treatment with rhPDGF-BB and rhFGF-2 for periodontal intra-bony defects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(3), 272–280. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12354>
- Kigure, T., Saito, A., Seida, K., Yamada, S., Ishihara, K., & Okuda, K. (1995). Distribution of Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola in human subgingival plaque at different periodontal pocket depths examined by immunohistochemical methods. In *Journal of Periodontal Research* (Vol. 30, Número 5, pp. 332–341). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1995.tb01284.x>
- Kinane, D. (1998). *The role of interdental cleaning in effective plaque control: need for interdental cleaning in primary and secondary prevention.*
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25(1), 8–20. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x>
- Kitamura, M., Akamatsu, M., MacHigashira, M., Hara, Y., Sakagami, R., Hirofujii, T., Hamachi, T., Maeda, K., Yokota, M., Kido, J., Nagata, T., Kurihara, H., Takashiba, S., Sibutani, T., Fukuda, M., Noguchi, T., Yamazaki, K., Yoshie, H., Ioroi, K., ... Murakami, S. (2011). FGF-2 stimulates periodontal regeneration: Results of a multi-center randomized clinical trial. *Journal of Dental Research*, 90(1), 35–40. <https://doi.org/10.1177/0022034510384616>
- Kitamura, M., Nakashima, K., Kowashi, Y., Fujii, T., Shimauchi, H., Sasano, T., Furuuchi, T., Fukuda, M., Noguchi, T., Shibutani, T., Iwayama, Y., Takashiba, S.,

- Kurihara, H., Ninomiya, M., Kido, J. I., Nogata, T., Hamachi, T., Maeda, K., Hara, Y., ... Murakami, S. (2008). Periodontal tissue regeneration using fibroblast growth factor -2: Randomized controlled phase II clinical trial. *PLoS ONE*, 3(7), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002611>
- Knowles, J., Burgett, F. G., Nissle, R. R., Shick, R. A., Morrison, E. C., & Ramfjord, S. P. (1979). Results of Periodontal Treatment Related to Pocket Depth and Attachment Level. Eight Years. *Journal of Periodontology*, 50(5), 225–233. <https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.5.225>
- Knowles, J., Burgett, F., Morrison, E., Nissle, R., & Ramfjord, S. (1980). Comparison of results following three modalities of periodontal therapy related to tooth type and initial pocket depth. *Journal of Clinical Periodontology*, 7(1), 32–47. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1980.tb01947>
- Kolenbrander, P. E., Palmer, R. J., Rickard, A. H., Jakubovics, N. S., Chalmers, N. I., & Diaz, P. I. (2006). Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontology* 2000, 42(1), 47–79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00187.x>
- Kornman, K. S. (2008). Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. *Journal of Periodontology*, 79(8s), 1560–1568. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080213>
- Kronfeld, R. (1931). Histologic Study of the Influence of Function on the Human Periodontal Membrane**From the Research Department of the Chicago College of Dental Surgery, Dental Department of Loyola University.Read before the Section on Periodontia at the Seventy-Second Ann. *The Journal of the American Dental Association* (1922), 18(7), 1242–1274. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1931.0191>
- Lamont, R. J., & Jenkinson, H. F. (1998). Life Below the Gum Line: Pathogenic Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 62(4), 1244–1263. <https://doi.org/10.1128/mmbr.62.4.1244-1263.1998>
- Lamont, R. J., & Yilmaz, Ö. (2002). In or out: The invasiveness of oral bacteria. *Periodontology* 2000, 30(1), 61–69. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.03006.x>
- Lang, N. P. (2000). Focus on intrabony defects - Conservative therapy. *Periodontology* 2000, 22(1), 51–58. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2220105.x>
- Lang, N. P., Cumming, B. R., & Löe, H. (1973). Toothbrushing Frequency as It Relates to Plaque Development and Gingival Health. *Journal of Periodontology*, 44(7), 396–

405. <https://doi.org/10.1902/jop.1973.44.7.396>
- Lang, N. P., & Tonetti, M. S. (2003). Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health & Preventive Dentistry*, 1(1), 7–16.
- Laugisch, O., Cosgarea, R., Nikou, G., Nikolidakis, D., Donos, N., Salvi, G. E., Stavropoulos, A., Jepsen, S., & Sculean, A. (2019). Histologic evidence of periodontal regeneration in furcation defects: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 23(7), 2861–2906. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02964-3>
- Laurell, L., Gottlow, J., Persson, R., Zytz, M., & Persson, R. (1998). Treatment of Intrabony Defects by Literature Review. *Journal of Clinical Periodontology*, 69, 303–313.
- Levine, R. A., Saleh, M. H. A., Dias, D. R., Ganeles, J., Araújo, M. G., Renouard, F., Pinsky, H. M., Miller, P. D., & Wang, H. (2023). Periodontal regeneration risk assessment in the treatment of intrabony defects. *Clinical Advances in Periodontics*, March, 1–10. <https://doi.org/10.1002/cap.10254>
- Lin, N. H., Gronthos, S., & Mark Bartold, P. (2009). Stem cells and future periodontal regeneration. *Periodontology 2000*, 51(1), 239–251. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00303.x>
- Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. (2013). Periodontal systemic associations: Review of the evidence. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 8–19. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12064>
- Lindhe, J., Lang, N. P., & T., K. (2008). *Clinical periodontology and implant dentistry (5th ed.)*. Blackwell Munksgaard.
- Lindhe, J., Socransky, S., Nyman, S., Haffajee, A., & Westfelt, E. (1982). «Critical probing depths» in periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 9(4), 323–336. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1982.tb02099.x>
- Lindhe, J., Westfelt, E., Nyman, S., Socransky, S., & Haffajee, A. (1984). Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 11(7), 448–458. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1984.tb01344.x>
- Lindhe, Jan, & Nyman, S. (1975). The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 2, Número 2, pp. 67–79).

- <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1975.tb01727.x>
- Lindmark, U., & Abrahamsson, K. (2015). Oral health-related resources - a salutogenic perspective on Swedish 19-year-olds. *International Journal of Dental Hygiene*, 13(1), 56–64. <https://doi.org/10.1111/idh.12099>
- Listgarten, M. (1970). Changing concepts about the dento-epithelial junction. *Journal of the Canadian Dental Association*, 36(2), 70–75.
- Listgarten, M. A. (1965). Electron microscopic observations on the bacterial flora of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *The Journal of Periodontology*, 36, 328–339. <https://doi.org/10.1902/jop.1965.36.4.328>
- Listgarten, M., & Rosenberg, M. (1979). Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *Journal of Periodontology*, 50(7), 333–344. <https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.7.333>
- Listgarten, M.A. (1986). Pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(5), 418–425. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1986.tb01485.x>
- Listgarten, Max A. (1966). Electron microscopic study of the gingivo-dental junction of man. *American Journal of Anatomy*, 119(1), 147–177. <https://doi.org/10.1002/aja.1001190109>
- Liu, D., Xu, J., Liu, O., Fan, Z., Liu, Y., Wang, F., Ding, G., Wei, F., Zhang, C., & Wang, S. (2012). Mesenchymal stem cells derived from inflamed periodontal ligaments exhibit impaired immunomodulation. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(12), 1174–1182. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12009>
- Löe, H., & Holm-Pedersen, P. (1965). Absence and Presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 3, 171–177.
- Löe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental Gingivitis in Man. *The Journal of periodontology*, 36, 177–187. <https://doi.org/10.1902/jop.1965.36.3.177>
- Löe, Harald, Anurud, Åg., Boysen, H., & Smith, M. (1978). The natural history of periodontal disease in man: Tooth mortality rates before 40 years of age. *Journal of Periodontal Research*, 13(6), 563–572. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1978.tb00210.x>
- Lundgren, D., & Slotte, C. (1999). Reconstruction of anatomically complicated periodontal defects using a bioresorbable GTR barrier supported by bone mineral. A 6-month follow-up study of 6 cases. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(1), 56–62. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.1999.260110.x>

- Ma, Z., Li, S., Song, Y., Tang, L., Ma, D., Liu, B., & Jin, Y. (2008). The Biological Effect of Dentin Noncollagenous Proteins (DNCPs) on the Human Periodontal Ligament Stem Cells (HPDLSCs) In Vitro and In Vivo. *Tissue Engineering Part A*, 14(12), 2059–2068. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2008.0021>
- Machtei, E. E., Cho, M. I., Dunford, R., Norderyd, J., Zambon, J. J., & Genco, R. J. (1994). Clinical, Microbiological, and Histological Factors Which Influence the Success of Regenerative Periodontal Therapy. *Journal of Periodontology*, 65(2), 154–161. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.2.154>
- Machtei, E. E., Oettinger-Barak, O., & Peled, M. (2003). Guided Tissue Regeneration in Smokers: Effect of Aggressive Anti-Infective Therapy in Class II Furcation Defects. *Journal of Periodontology*, 74(5), 579–584. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.5.579>
- Madianos, P. N., Papapanou, P. N., & Sandros, J. (1997). Porphyromonas gingivalis infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. *Infection and Immunity*, 65(10), 3983–3990. <https://doi.org/10.1128/iai.65.10.3983-3990.1997>
- Magalhães, F. D., Sarra, G., Carvalho, G. L., Pedroni, A. C. F., Marques, M. M., Chambrone, L., Gimenez, T., & Moreira, M. S. (2021). Dental tissue-derived stem cell sheet biotechnology for periodontal tissue regeneration: A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 129(March), 105182. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105182>
- Magnusson, I., Lindhe, J., Yoneyama, T., & Liljenberg, B. (1984). Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *Journal of Clinical Periodontology*, 11(3), 193–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1984.tb01323.x>
- Makino-Oi, A., Ishii, Y., Hoshino, T., Okubo, N., Sugito, H., Hosaka, Y., Fukaya, C., Nakagawa, T., & Saito, A. (2016). Effect of periodontal surgery on oral health-related quality of life in patients who have completed initial periodontal therapy. *Journal of Periodontal Research*, 51(2), 212–220. <https://doi.org/10.1111/jre.12300>
- Manor, A., Lebediger, M., Shifter, A., & Tovel, H. (1984). Bacterial Invasion of Periodontal Tissues in Advanced Periodontitis in Humans. *Journal of Periodontology*, 55(10), 567–573. <https://doi.org/10.1902/jop.1984.55.10.567>
- Mardam-Bey, W., Majzoub, Z., & Kon, S. (1991). Anatomic considerations in the etiology and management of maxillary and mandibular molars with furcation

- involvement. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 11(5), 398–409.
- Marsh, P. D., & Devine, D. A. (2011). How is the development of dental biofilms influenced by the host? *Journal of Clinical Periodontology*, 38(SUPPL. 11), 28–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01673.x>
- Marshall, D., & Haskard, D. O. (2002). Clinical overview of leukocyte adhesion and migration: Where are we now? *Seminars in Immunology*, 14(2), 133–140. <https://doi.org/10.1006/smim.2001.0350>
- Matuliene, G., Studer, R., Lang, N. P., Schmidlin, K., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Brägger, U., & Zwahlen, M. (2010). Significance of periodontal risk assessment in the recurrence of periodontitis and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(2), 191–199. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01508.x>
- Matuliene, Giedre, Pjetursson, B. E., Salvi, G. E., Schmidlin, K., Brägger, U., Zwahlen, M., & Lang, N. P. (2008). Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), 685–695. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x>
- McCulloch, C. A. G., Lekic, P., & McKee, M. D. (2000). Role of physical forces in regulating the form and function of. *Periodontology 2000*, 24, 56–72.
- McKee, M. D., Zalzal, S., & Nanci, A. (1996). Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: Localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *Anatomical Record*, 245(2), 293–312. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199606\)245:2<293::AID-AR13>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<293::AID-AR13>3.0.CO;2-K)
- Melcher, A. H. (1976). On the Repair Potential of Periodontal Tissues. *Journal of Periodontology*, 47(5), 256–260. <https://doi.org/10.1902/jop.1976.47.5.256>
- Melcher, A. H., McCulloch, C. A. G., Cheong, T., Nemeth, E., & Shiga, A. (1987). Cells from bone synthesize cementum-like and bone-like tissue in vitro and may migrate into periodontal ligament in vivo. *Journal of Periodontal Research*, 22(3), 246–247. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1987.tb01579.x>
- Mellonig, J. T. (1999). Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 19(1), 8–19.
- Mellonig, J. T. (2000). Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft

- in the treatment of periodontal osseous defects. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 20(1), 19–29.
- Minabe, M., Kodama, T., Kogou, T., Takeuchi, K., Fushimi, H., Sugiyama, T., & Mitarai, E. (2002). A comparative study of combined treatment with a collagen membrane and enamel matrix proteins for the regeneration of intraosseous defects. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 22(6), 595–605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12516831>
- Miron, R. J., Moraschini, V., Fujioka-Kobayashi, M., Zhang, Y., Kawase, T., Cosgarea, R., Jepsen, S., Bishara, M., Canullo, L., Shirakata, Y., Gruber, R., Ferenc, D., Calasans-Maia, M. D., Wang, H. L., & Sculean, A. (2021). Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 25(5), 2461–2478. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03825-8>
- Mizutani, K., Shioyama, H., Matsuura, T., Mikami, R., Takeda, K., Izumi, Y., Aoki, A., & Iwata, T. (2021). Periodontal regenerative therapy in patients with type 2 diabetes using minimally invasive surgical technique with enamel matrix derivative under 3-year observation: A prospective cohort study. *Journal of Periodontology*, 92(9), 1262–1273. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0590>
- Mombelli, A., Casagni, F., & Madianos, P. N. (2002). Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 29 Suppl 3, 10–38. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=12787203>
- Mooney, D. J., & Vandenburgh, H. (2008). Cell Delivery Mechanisms for Tissue Repair. *Cell Stem Cell*, 2(3), 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.02.005>
- Moreau, J. L., Caccamese, J. F., Coletti, D. P., Sauk, J. J., & Fisher, J. P. (2007). Tissue Engineering Solutions for Cleft Palates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2503–2511. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.06.648>
- Morrison, E., Ramfjord, S., & Hill, R. (1980). Short- term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase).pdf. *Em J Clin Periodontol* (Vol. 7, pp. 199–211).
- Moskow, B., & Canut, P. (1990). Studies on root enamel (2). Enamel pearls. A review of their morphology, localization, nomenclature, occurrence, classification,

- histogenesis and incidence. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(May), 275–281.
doi: 10.1111/j.1600-051x.1990.tb01089.x.
- Mousquès, T., Listgarten, M., & Phillips, R. (1980). Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *Journal of Periodontal Research*, 15(2), 144–151. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1980.tb00268.x>.
- Muhlemann, H. R., Zander, H. A., & Halberg, F. (1954). Mitotic Activity in the Periodontal Tissues of the Rat Molar. *Journal of Dental Research*, 33(4), 459–467.
<https://doi.org/10.1177/00220345540330040401>
- Muller, C. J., & van Wyk, C. W. (1984). The amelo-cemental junction. *Journal of the Dental Association of South Africa*, 39(12), 799–803.
- Murphy, K. G. (1995). Postoperative healing complications associated with Gore-Tex Periodontal Material. Part I. Incidence and characterization. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 15(4), 363–375.
- Murphy, Kevin G., & Gunsolley, J. C. (2003). Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 8(1), 266–302. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.266>
- Nagy, R. J., Otomo-Corgel, J., & Stambaugh, R. (1992). The Effectiveness of Scaling and Root Planing With Curets Designed for Deep Pockets. *Journal of Periodontology*, 63(12), 954–959. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.12.954>
- Nakamura, M., & Slots, J. (1983). Salivary enzymes: Origin and relationship to periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 18(6), 559–569.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1983.tb00393.x>
- Nammontri, O., Robinson, P. G., & Baker, S. R. (2013). Enhancing oral health via sense of coherence: A cluster-randomized trial. *Journal of Dental Research*, 92(1), 26–31.
<https://doi.org/10.1177/0022034512459757>
- Needleman, I., Tucker, R., Giedrys-Leeper, E., & Worthington, H. (2005). Guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects - A Cochrane systematic review. *Periodontology* 2000, 37, 106–123. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.37101.x>
- Nevins, M., Giannobile, W. V., McGuire, M. K., Kao, R. T., Mellonig, J. T., Hinrichs, J. E., McAllister, B. S., Murphy, K. S., McClain, P. K., Nevins, M. L., Paquette, D. W., Han, T. J., Reddy, M. S., Lavin, P. T., Genco, R. J., & Lynch, S. E. (2005). Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Bone Fill and Rate of Attachment Level

- Gain: Results of a Large Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Periodontology*, 76(12), 2205–2215. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.12.2205>
- Nibali, L., Buti, J., Barbato, L., Cairo, F., Graziani, F., & Jepsen, S. (2022). Adjunctive effect of systemic antibiotics in regenerative/reconstructive periodontal surgery—a systematic review with meta-analysis. *Antibiotics*, 11(1), 8. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010008>
- Nibali, L., Koidou, V. P., Nieri, M., Barbato, L., Pagliaro, U., & Cairo, F. (2020). Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 47, Número S22). <https://doi.org/10.1111/jcpe.13237>
- Nielsen, I., Glavind, L., & Karring, T. (1980). Interproximal periodontal intrabony defects. Prevalence, localization and etiological factors. *Journal of Clinical Periodontology*, Jun; 7(3), 187–198. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1980.tb01962.x>.
- Nishimine, D., & O’Leary, T. (1978). Hand Instrumentation Versus Ultrasonics in the Removal of Endotoxins From Root Surfaces. *J Periodontol.*, 50, 345–349.
- Noiri, Y., Ozaki, K., Nakae, H., Matsuo, T., & Ebisu, S. (1997). An immunohistochemical study on the localization of Porphyromonas gingivalis, Campylobacter rectus and Actinomyces viscosus in human periodontal pockets. Em *Journal of Periodontal Research* (Vol. 32, Número 7, pp. 598–607). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1997.tb00937.x>
- Nordland, P., Garrett, S., Kiger, R., Vanooteghem, R., Hutchens, L. H., & Egelberg, J. (1987). The effect of plaque control and root debridement in molar teeth. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 14, Número 4, pp. 231–236). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1987.tb00972.x>
- Novaes, A. B. J., Ruben, M. P., & Kramer, G. M. (1979). Proteins of the gingival exudate: a review and discussion of the literature. *The Journal of the Western Society of Periodontology/Periodontal Abstracts*, 27(1), 12–17.
- Nowzari, H., & Slots, J. (1994). Microorganisms in polytetrafluoroethylene barrier membranes for guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(3), 203–210. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1994.tb00305.x>
- Nuñez, J., Sanz-Blasco, S., Vignoletti, F., Muñoz, F., Arzate, H., Villalobos, C., Nuñez, L., Caffesse, R. G., & Sanz, M. (2012). Periodontal regeneration following implantation of cementum and periodontal ligament-derived cells. *Journal of*

- Periodontal Research*, 47(1), 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01402.x>
- Nuñez, Javier, Sanchez, N., Vignoletti, F., Sanz-Martin, I., Caffesse, R., Santamaria, S., Garcia-Sanz, J. A., & Sanz, M. (2018). Cell therapy with allogenic canine periodontal ligament-derived cells in periodontal regeneration of critical size defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(4), 453–461. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12863>
- Nuñez, Javier, Vignoletti, F., Caffesse, R. G., & Sanz, M. (2019). Cellular therapy in periodontal regeneration. *Periodontology 2000*, 79(1), 107–116. <https://doi.org/10.1111/prd.12250>
- Nyman, S., Gottlow, J., Karring, T., & Lindhe, J. (1982). The regenerative potential of the periodontal ligament: An experimental study in the monkey. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 9, Número 3, pp. 257–265). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1982.tb02065.x>
- Nyman, S., Gottlow, J., Lindhe, J., Karring, T., & Wennstrom, J. (1987). New attachment formation by guided tissue regeneration. *Journal of Periodontal Research*, 22(3), 252–254. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1987.tb01581.x>
- Nyman, S., Karring, T., Lindhe, J., & Plantén, S. (1980). Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 7, Número 5, pp. 394–401). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1980.tb02012.x>
- Nyman, S., Lindhe, J., Karring, T., & Rylander, H. (1982). New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 9, Número 4, pp. 290–296). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1982.tb02095.x>
- Nyman, S., Lindhe, J., & Rosling, B. (1977). Periodontal surgery in plaque-infected dentitions. *Journal of Clinical Periodontology*, 4(4), 240–249. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1977.tb01896.x>
- Nyman, S., Rosling, B., & Lindhe, J. (1975). Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 2, Número 2, pp. 80–86). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1975.tb01728.x>
- Olsen, C. T., Ammons, W. F., & van Belle, G. (1985). A longitudinal study comparing apically repositioned flaps, with and without osseous surgery. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 5(4), 10–33.

- Orban, B. (1928). Tissue changes in traumatic occlusion. *Journal of American Dental Association*, 15.
- Ozcelik, O., Haytac, M. C., & Seydaoglu, G. (2007). Immediate post-operative effects of different periodontal treatment modalities on oral health-related quality of life: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(9), 788–796. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01120.x>
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 34(3), 235–249.
- Palmer, R. M., & Cortellini, P. (2008). Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(SUPPL. 8), 83–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01262.x>
- Panduawala, C. P., Zhan, X., Dissanayaka, W. L., Samaranayake, L. P., Jin, L., & Zhang, C. (2017). In vivo periodontal tissue regeneration by periodontal ligament stem cells and endothelial cells in three-dimensional cell sheet constructs. *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 408–418. <https://doi.org/10.1111/jre.12405>
- Paolantonio, M., Scarano, A., Di Placido, G., Tumini, V., D'Archivio, D., & Piattelli, A. (2001). Periodontal healing in humans using anorganic bovine bone and bovine peritoneum-derived collagen membrane: a clinical and histologic case report. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 21(5), 505–515.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89(S1), S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Papapanou, P. N., & Tonetti, M. S. (2000). Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontology 2000*, 22(1), 8–21. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2220102.x>
- Papapanou, P. N., & Wennström, J. L. (1989). Radiographic and clinical assessments of destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(9), 609–612. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1989.tb02146.x>

- Papapanou, P. N., & Wennström, J. L. (1991). The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(5), 317–322. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1991.tb00435.x>
- Papapanou, P. N., Wennström, J. L., & Gröndahl, K. (1988). Periodontal status in relation to age and tooth type: A cross-sectional radiographic study. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(7), 469–478. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1988.tb01602.x>
- Park, J.-B., Matsuura, M., Han, K.-Y., Norderyd, O., Lin, W.-L., Genco, R. J., & Cho, M.-I. (1995). Periodontal Regeneration in Class III Furcation Defects of Beagle Dogs Using Guided Tissue Regenerative Therapy With Platelet-Derived Growth Factor. *Journal of Periodontology*, 66(6), 462–477. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.6.462>
- Paster, B. J., Boches, S. K., Galvin, J. L., Ericson, R. E., Lau, C. N., Levanos, V. A., Sahasrabudhe, A., & Dewhirst, F. E. (2001). Bacterial diversity in human subgingival plaque. *Journal of Bacteriology*, 183(12), 3770–3783. <https://doi.org/10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001>
- Patur, B., & Glickman, I. (1962). Clinical and Roentgenographic Evaluation of the Post Treatment Healing of Infrabony Pockets. *Journal of Periodontology*, 33(2), 164–171. <https://doi.org/10.1902/jop.1962.33.2.164>
- Perry, D. A., & Newman, M. G. (1990). Occurrence of Periodontitis in an Urban Adolescent Population. *Journal of Periodontology*, 61(3), 185–188. <https://doi.org/10.1902/jop.1990.61.3.185>
- Pietruska, M. (2001). A comparative study on the use of Bio-Oss and enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal bone defects. *Eur J Oral Sci*, 109(3), 178–181. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2001.00007.x>
- Pihlstrom, B., McHugh, R., Oliphant, T., & Ortiz-Campos, C. (1983). Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 6½ years. *Journal of Clinical Periodontology*, 10(5), 524–541. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1983.tb02182.x>
- Pihlstrom, B., Oliphant, T. H., & McHugh, R. B. (1984). Molar and Nonmolar Teeth Compared Over 6½ Years Following Two Methods of Periodontal Therapy. *Journal of Periodontology*, 55(9), 499–504. <https://doi.org/10.1902/jop.1984.55.9.499>
- Pihlstrom, B., Ortiz-campos, C., & Richard, B. (1981). A randomized four-years study of periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, 52(5), 227–242.

<https://doi.org/10.1902/jop.1981.52.5.227>

- Pittenger, M. F., Discher, D. E., Péault, B. M., Phinney, D. G., Hare, J. M., & Caplan, A. I. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine*, 4(1), 22. <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>
- Polimeni, G., Koo, K., Qahash, M., Xiropaidis, A., Albandar, J., & Wikesjö, U. (2004). Prognostic factors for alveolar regeneration : effect of a space- providing biomaterial on guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 725–729. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00542.x>
- Pöllänen, M., Salonen, J. I., & Uitto, V.-J. (2003). Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontology 2000*, 31(0906–6713), 12–31.
- Quirynen, M., Teughels, W., Haake, S. K., & Newman, M. G. (2006). Microbiology of periodontal diseases. Em *Carranza's clinical periodontology. 10th ed.* (pp. 134–169). Philadelphia: WB Saunders Company,.
- Rabbani, G., Ash, M. J., & Caffesse, R. (1981). The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal. *Journal of Periodontology*, Mar, 52(3), 119–123. <https://doi.org/10.1902/jop.1981.52.3.119>
- Raju, R., Oshima, M., Inoue, M., Morita, T., Huijiao, Y., Waskitho, A., Baba, O., Inoue, M., & Matsuka, Y. (2020). Three-dimensional periodontal tissue regeneration using a bone-ligament complex cell sheet. *Scientific Reports*, 10(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58222-0>
- Rakhmatia, Y. D., Ayukawa, Y., Furuhashi, A., & Koyano, K. (2013). Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *Journal of Prosthodontic Research*, 57(1), 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2012.12.001>
- Ramfjord, S. P., Knowles, J. W., Nissle, R. R., Burgett, F. G., & Shick, R. A. (1975). Results Following Three Modalities of Periodontal Therapy. *Journal of Periodontology*, 46(9), 522–526. <https://doi.org/10.1902/jop.1975.46.9.522>
- Ramfjord, S. P., Knowles, J. W., Nissle, R. R., Shick, R. A., & Burgett, F. G. (1973). Longitudinal Study of Periodontal Therapy. *Journal of Periodontology*, 44(2), 66–77. <https://doi.org/10.1902/jop.1973.44.2.66>
- Ramfjord, S. P., Nissle, R. R., Shick, R. A., & Cooper, H. (1968). Subgingival Curettage Versus Surgical Elimination of Periodontal Pockets. *Journal of Periodontology*, 39(3), 167–175. <https://doi.org/10.1902/jop.1968.39.3.167>

- Rao, L. G., Wang, H. M., Kalliecharan, R., Heersche, J. N. M., & Sodek, J. (1979). Specific immunohistochemical localization of Type I collagen in porcine periodontal tissues using the peroxidase-labelled antibody technique. *The Histochemical Journal*, 11(1), 73–82. <https://doi.org/10.1007/BF01041266>
- Reddy, M. S., & Jeffcoat, M. K. (1999). Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontology* 2000, 19(1), 87–103. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1999.tb00149.x>
- Renggli, H. H., & Regolati, B. (1972). Intracrevicular sampling of leukocytes using plastic strips. *Helvetica Odontologica Acta*, 16(2), 93–99.
- Renouard, F., & Amalberti, R. (2017). Are “Human Factors” the Primary Cause of Complications in the Field of Implant Dentistry? *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(2), e55–e61. <https://doi.org/10.11607/jomi.2017.2.e>
- Renvert, S., & Persson, G. (2004). Supportive periodontal therapy. *Periodontology* 2000, 36, 179–195. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.03680.x>
- Retzepi, M., Tonetti, M., & Donos, N. (2007). Comparison of gingival blood flow during healing of simplified papilla preservation and modified Widman flap surgery: A clinical trial using laser Doppler flowmetry. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(10), 903–911. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01119.x>
- Reynolds, M. A., Aichelmann-Reidy, M. E., Branch-Mays, G. L., & Gunsolley, J. C. (2003). The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 227–265. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.227>
- Reynolds, N. J., & Meikle, M. C. (1997). Mechanisms tissue matrix of connective destruction in periodontitis. *Periodontology* 2000, 14, 144–157.
- Roncati, M. (2018). Nonsurgical Periodontal Therapy Indications, Limits and Clinical Protocols with the Adjunctive Use of Diode Laser. *Stomatology Edu Journal*, 5(1), 62. [https://doi.org/10.25241/stomaeduj.2018.5\(1\).bookreview.4](https://doi.org/10.25241/stomaeduj.2018.5(1).bookreview.4)
- Rosling, B., Nyman, S., Lindhe, J., & Jern, B. (1976). The healing potential of the periodontal tissues following different techniques of periodontal surgery in plaque-free dentitions: A 2-year clinical study. *Em Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 3, Número 4, pp. 233–250). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1976.tb00042.x>
- Rudney, J. D., Chen, R., & Sedgewick, G. J. (2005). Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Tannerella forsythensis are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells. *Journal*

- of *Dental Research*, 84(1), 59–63. <https://doi.org/10.1177/154405910508400110>
- Rudolph, C. E. (1940). An Evaluation of Root Resorption Occurring During Orthodontic Treatment. *Journal of Dental Research*, 19(4), 367–371. <https://doi.org/10.1177/00220345400190040301>
- Rylev, M., & Kilian, M. (2008). Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(SUPPL. 8), 346–361. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01280.x>
- Sallum, E. A., Sallum, A. W., Nociti, F. H. J., Marcantonio, R. A., & de Toledo, S. (1998). New attachment achieved by guided tissue regeneration using a bioresorbable polylactic acid membrane in dogs. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 18(5), 502–510.
- Sam, G., & Pillai, B. (2014). Evolution of Barrier Membranes in Periodontal Regeneration - «Are the third Generation Mmembranes really here?» *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), 14–17.
- Sánchez, N., Fierravanti, L., Núñez, J., Vignoletti, F., González-Zamora, M., Santamaría, S., Suárez-Sancho, S., Fernández-Santos, M. E., Figuero, E., Herrera, D., García-Sanz, J. A., & Sanz, M. (2020). Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(11), 1391–1402. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13368>
- Sano, K., Nakao, M., Shiba, A., & Kobayashi, K. (1984). An ultramicro-assay for proteins in biological fluids other than blood using a combination of agarose gel isoelectric focusing and silver staining. *Clinica Chimica Acta*, 137(2), 115–122. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(84\)90171-2](https://doi.org/10.1016/0009-8981(84)90171-2)
- Santuchi, C. C., Cortelli, J. R., Cortelli, S. C., Cota, L. O. M., Fonseca, D. C., Alencar, C. O., & Costa, F. O. (2016). Scaling and Root Planing per Quadrant Versus One-Stage Full-Mouth Disinfection: Assessment of the Impact of Chronic Periodontitis Treatment on Quality of Life — A Clinical Randomized, Controlled Trial. *Journal of Periodontology*, 87(2), 114–123. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150105>
- Sanz, I., Alonso, B., Carasol, M., Herrera, D., & Sanz, M. (2012). Nonsurgical treatment of periodontitis. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3 SUPPL.), 76–86. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70019-2](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70019-2)
- Sanz, M., & Meyle, J. (2010). Scope, competences, learning outcomes and methods of periodontal education within the undergraduate dental curriculum: A Consensus

- report of the 1st European workshop on periodontal education - position paper 2 and consensus view 2. *European Journal of Dental Education*, 14(SUPPL. 1), 25–33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0579.2010.00621.x>
- Sanz, Mariano, Beighton, D., Curtis, M. A., Cury, J. A., Dige, I., Dommisch, H., Ellwood, R., Giacaman, R., Herrera, D., Herzberg, M. C., Könönen, E., Marsh, P. D., Meyle, J., Mira, A., Molina, A., Mombelli, A., Quirynen, M., Reynolds, E. C., Shapira, L., & Zaura, E. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, S5–S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>
- Sanz, Mariano, Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., Merete Aass, A., Aimetti, M., Kuru, B. E., Belibasakis, G., Blanco, J., Bol-van den Hil, E., Bostanci, N., Bozic, D., Bouchard, P., Buduneli, N., Cairo, F., ... Wennström, J. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22), 4–60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Sanz, Mariano, Tonetti, M. S., Zabalegui, I., Sicilia, A., Blanco, J., Rebelo, H., Rasperini, G., Merli, M., Cortellini, P., & Suvan, J. E. (2004). Treatment of Intrabony Defects With Enamel Matrix Proteins or Barrier Membranes: Results From a Multicenter Practice-Based Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 75(5), 726–733. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.5.726>
- Sanz, Mariano, Van Der Velden, U., Van Steenberghe, D., & Baehni, P. (2006). Periodontology as a recognized dental speciality in Europe. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 33, Número 6, pp. 371–375). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00932.x>
- Saygin, N. E., Giannobile, W. V., & Somerman, M. J. (2000). Molecular and cell biology of cementum. *Periodontology 2000*, 24(1), 73–98. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2240105.x>
- Schallhorn, R. G., & McClain, P. K. (1988). Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 8(4), 8–31.
- Schätzle, M., Löe, H., Lang, N. P., Bürgin, W., Ånerud, Å., & Boysen, H. (2004). The clinical course of chronic periodontitis: IV. Gingival inflammation as a risk factor

- in tooth mortality. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(12), 1122–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00634.x>
- Schincaglia, G. Pietro, Hebert, E., Farina, R., Simonelli, A., & Trombelli, L. (2015). Single versus double flap approach in periodontal regenerative treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(6), 557–566. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12409>
- Schroeder, H. (1991). *Oral structural biology*. Time Medical Publishers: New York;
- Schroeder, H. E. (1986). Cementum. In: Schroeder H.E., editor. *The periodontium*. Springer, 23–127.
- Schroeder, H. E., & Listgarten, M. A. (1971). Fine structure of the developing epithelial attachment of human teeth. *Monographs in Developmental Biology*, 2, 1–134.
- Schwartz, Z., Goultschin, J., Dean, D. D., & Boyan, B. D. (1997). Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 158–172. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00196.x>
- Sculean, A., Berakdar, M., Chiantella, G., Donos, N., Arweiler, N., & Brex, M. (2003). Healing of intrabony defects following treatment with a bovine-derived xenograft and collagen membrane. A controlled clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(1), 73–80. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.10192.x>
- Sculean, A., Donos, N., Windisch, P., Brex, M., Gera, I., Reich, E., & Karring, T. (1999). Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *Journal of Periodontal Research*, 34(6), 310–322. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1999.tb02259.x>.
- Sculean, A., Kiss, A., Miliauskaite, A., Schwarz, F., Arweiler, N. B., & Hannig, M. (2008). Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(9), 817–824. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01295.x>
- Sculean, A., Windisch, P., Chiantella, G. C., Donos, N., Brex, M., & Reich, E. (2001). Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration: A prospective controlled clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(5), 397–403. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028005397.x>
- Sculean, Anton, Chiantella, G. C., Arweiler, N. B., Becker, J., Schwarz, F., & Stavropoulos, A. (2008). Five-year clinical and histologic results following treatment of human intrabony defects with an enamel matrix derivative combined with a natural bone mineral. *The International Journal of Periodontics &*

- Restorative Dentistry*, 28(2), 153–161.
- Sculean, Anton, Nikolidakis, D., Nikou, G., Ivanovic, A., Chapple, I. L. C., & Stavropoulos, A. (2015). Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: A systematic review. *Periodontology 2000*, 68(1), 182–216. <https://doi.org/10.1111/prd.12086>
- Seo, B.-M., Miura, M., Gronthos, S., Mark Bartold, P., Batouli, S., Brahimi, J., Young, M., Gehron Robey, P., Wang, C. Y., & Shi, S. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *The Lancet*, 364(9429), 149–155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16627-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16627-0)
- Seymour, G. J., Powell, R. N., & Aitken, J. F. (1983). Experimental Gingivitis in Humans: A Clinical and Histologic Investigation. *Journal of Periodontology*, 54(9), 522–528. <https://doi.org/10.1902/jop.1983.54.9.522>
- Shanbhag, S., Dahiya, M., & Croucher, R. (2012). The impact of periodontal therapy on oral health-related quality of life in adults: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(8), 725–735. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01910.x>
- Sharawy, A. M., Sabharwal, K., Socransky, S. S., & Lobene, R. R. (1966). A Quantitative Study of Plaque and Calculus Formation in Normal and Periodontally Involved Mouths. *Journal of Periodontology*, 37(6), 495–501. <https://doi.org/10.1902/jop.1966.37.6.495>
- Sheiham, A., & Netuveli, G. S. (2002). Periodontal diseases in Europe. *Periodontology 2000*, 29(1), 104–121. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290106.x>
- Sherman, P. R., Hutchens, L. H., Jewson, L. G., Moriarty, J. M., Greco, G. W., & McFall, W. T. (1990). The Effectiveness of Subgingival Scaling and Root Planing I. Clinical Detection of Residual Calculus. *Journal of Periodontology*, 61(1), 3–8. <https://doi.org/10.1902/jop.1990.61.1.3>
- Siciliano, V. I., Andreuccetti, G., Siciliano, A. I., Blasi, A., Sculean, A., & Salvi, G. E. (2011). Clinical Outcomes After Treatment of Non-Contained Intrabony Defects With Enamel Matrix Derivative or Guided Tissue Regeneration: A 12-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 82(1), 62–71. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100144>
- Sigurdsson, T., Hardwick, R., Bogle, G., & Wikesjö, U. (1994). Periodontal repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects. *Journal of Periodontology*,

- 65(4), 350–356. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.4.350>
- Silvestri, M., Ricci, G., Rasperini, G., Sartori, S., & Cattaneo, V. (2000). Comparison of treatments of infrabony defects with Enamel Matrix Derivative, Guided Tissue Regeneration with a nonresorbable membrane and Widman Modified Flap: A pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(8), 603–610. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027008603.x>
- Silvestri, M., Sartori, S., Rasperini, G., Ricci, G., Rota, C., & Cattaneo, V. (2003). Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane: A multicenter controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(5), 386–393. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.10146.x>
- Simonelli, A., Severi, M., Trombelli, L., & Farina, R. (2023). Minimal invasiveness in the surgical treatment of intraosseous defects: A systematic review. *Em Periodontology 2000* (Vol. 91, Número 1, pp. 20–44). <https://doi.org/10.1111/prd.12467>
- Simpson, H. E. (1965). The Degeneration of the Rests of Malassez With Age As Observed By the Apoxestic Technique. *The Journal of periodontology*, 36, 288–291. <https://doi.org/10.1902/jop.1965.36.4.288>
- Sipos, P. M., Loos, B. G., Abbas, F., Timmerman, M. F., & Van Der Velden, U. (2005). The combined use of enamel matrix proteins and a tetracycline-coated expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane in the treatment of intra-osseous defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(7), 765–772. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00754.x>
- Skougaard, M. R., Bay, I., & Klinkhamer, J. M. (1969). Correlation Between Gingivitis and Orogranulocytic Migratory Rate. *Journal of Dental Research*, 48(5), 716–718. <https://doi.org/10.1177/00220345690480051801>
- Smith, D., Ammons, W. J., & Van Belle, G. (1980). A longitudinal study of peridental status comparing osseous recontouring with flap curettage. I. Results after 6 months. *Journal of Periodontology*, 51(7), 367–375. <https://doi.org/10.1902/jop.1980.51.7.367>
- Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C., & Kent, R. J. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, Feb, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419>
- Socransky, S., Haffajee, A., Smith, C., & Dibart, S. (1991). Relation of counts of

- microbial species to clinical status at the sampled site. *Journal of Clinical Periodontology*, Nov; 18(10), 766–775. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1991.tb00070.x>
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000, 38, 135–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>
- Söder, B., Jin, L. J., Söder, P. O., & Wikner, S. (1995). Clinical characteristics of destructive periodontitis in a risk group of Swedish urban adults. *Swedish Dental Journal*, 19(1–2), 9–15.
- Squier, C. A., & Johnson, N. W. (1975). Permeability of oral mucosa. *British Medical Bulletin*, 31(2), 169–175. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071275>
- Stahl, S. S., Slavkin, H. C., Yamada, L., & Levine, S. (1972). Speculations about Gingival Repair. *Journal of Periodontology*, 43(7), 395–402. <https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.7.395>
- Stambaugh, R. V. (2002). A clinician's 3-year experience with perioscopy. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 23(11A), 1061–1070.
- Stambaugh, R. V, Dragoo, M., Smith, D. M., & Carasali, L. (1981). The limits of subgingival scaling. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 1(5), 30–41.
- Stavropoulos, A., Karring, E. S., Kostopoulos, L., & Karring, T. (2003). Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: A randomized controlled clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(6), 486–495. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.00258.x>
- Stavropoulos, Andreas, Bertl, K., Spineli, L. M., Sculean, A., Cortellini, P., & Tonetti, M. (2021). Medium- and long-term clinical benefits of periodontal regenerative/reconstructive procedures in intrabony defects: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled clinical studies. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(3), 410–430. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13409>
- Stavropoulos, Andreas, Mardas, N., Herrero, F., & Karring, T. (2004). Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: A retrospective analysis of intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(11), 945–950. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00589.x>
- Stavropoulos, Andreas, & Wikesjö, U. M. E. (2010). Influence of defect dimensions on

- periodontal wound healing/regeneration in intrabony defects following implantation of a bovine bone biomaterial and provisions for guided tissue regeneration: an experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(6), 534–543. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01566.x>
- Steiner, S., Crigger, M., & Egelberg, J. (1981). Connective tissue regeneration to periodontally diseased teeth. II. Histologic observations of cases following replaced flap surgery. *Journal of Periodontal Research*, 16(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1980.tb00256.x>
- Susin, C., Fiorini, T., Lee, J., De Stefano, J. A., Dickinson, D. P., & Wikesjö, U. M. E. (2015). Wound healing following surgical and regenerative periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 68(1), 83–98. <https://doi.org/10.1111/prd.12057>
- Suvan, J. E. (2005). Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontology 2000*, 37(25), 48–71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.03794.x>
- Svårdström, G., & Wennström, J. L. (1996). Prevalence of furcation involvements in patients referred for periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(12), 1093–1099. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb01809.x>
- Takei, H. H., Han, T. J., Carranza, F. A., Kenney, E. B., & Lekovic, V. (1985). Flap Technique for Periodontal Bone Implants: Papilla Preservation Technique. *Journal of Periodontology*, 56(4), 204–210. <https://doi.org/10.1902/jop.1985.56.4.204>
- Tal, H. (1984). Relationship Between the Interproximal Distance of Roots and the Prevalence of Intrabony Pockets. *Journal of Periodontology*, 55(10), 604–607. <https://doi.org/10.1902/jop.1984.55.10.604>
- Tanwar, J., Hungund, S. A., & Dodani, K. (2003). Nonsurgical periodontal therapy reviewed. *Dentistry today*, 22(1), 32. <https://doi.org/10.4103/2249-4987.182490>
- Tarnow, D., & Fletcher, P. (1984). Classification of the Vertical Component of Furcation Involvement. *Journal of Periodontology*, 55(5), 283–284.
- Tatakis, D. N., Promsudthi, A., & Wikesjö, U. M. E. (1999). Devices for periodontal regeneration. *Periodontology 2000*, 19(1), 59–73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1999.tb00147.x>
- Teparat, T., Solt, C. W., Claman, L. J., & Beck, F. M. (1998). Clinical Comparison of Bioabsorbable Barriers With Non-Resorbable Barriers in Guided Tissue Regeneration in the Treatment of Human Intrabony Defects. *Journal of Periodontology*, 69(6), 632–641. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.6.632>

- Thomas, M., & Mealey, B. (2004). *Formulating a periodontal diagnosis and prognosis* (Rose L, Me). St. Louis: Elsevier Mosby.
- Tietmann, C., Jepsen, S., Heibrok, H., Wenzel, S., & Jepsen, K. (2023). Long-term stability of regenerative periodontal surgery and orthodontic tooth movement in stage IV periodontitis: 10-year data of a retrospective study. *Journal of Periodontology*, 94(10), 1176–1186. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0081>
- Tonetti, M. (1996). Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *Em Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 23, Número 6, pp. 548–556). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb01823.x>
- Tonetti, M., Pini-Prato, G., & Cortellini, P. (1993). Periodontal Regeneration of Human Intrabony Defects. IV. Determinants of Healing Response. *Journal of Periodontology*, 64(10), 934–940. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.10.934>
- Tonetti, M., Pini-Prato, G., & Cortellini, P. (1995). Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(1), 229–234. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1990.tb01098.x>
- Tonetti, M. S., Cortellini, P., Lang, N. P., Suvan, J. E., Adriaens, P., Dubravec, D., Fonzar, A., Fourmoussis, I., Rasperini, G., Rossi, R., Silvestri, M., Topoll, H., Wallkamm, B., & Zybutz, M. (2004). Clinical outcomes following treatment of human intrabony defects with GTR/bone replacement material or access flap alone: A multicenter randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 770–776. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00562.x>
- Tonetti, M. S., Fourmoussis, I., Suvan, J., Cortellini, P., Brägger, U., & Lang, N. P. (2004). Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(12), 1092–1098. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00615.x>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(January), S149–S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>
- Tonetti, M. S., Imboden, M. A., & Lang, N. P. (1998). Neutrophil Migration Into the Gingival Sulcus Is Associated With Transepithelial Gradients of Interleukin-8 and ICAM-1. *Journal of Periodontology*, 69(10), 1139–1147.

<https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.10.1139>

- Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- Tonetti, M. S., Lang, N. P., Cortellini, P., Suvan, J. E., Adriaens, P., Dubravec, D., Fonzar, A., Fourmoussis, I., Mayfield, L., Rossi, R., Silvestri, M., Tiedemann, C., Topoll, H., Vangsted, T., & Wallkamm, B. (2002). Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(4), 317–325. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290407.x>
- Trejo, P.M., Weltman, R., & Caffesse, R. (2000). Treatment of Intraosseous Defects with Bioabsorbable Barriers Alone or in Combination With Decalcified Freeze-Dried Bone Allograft: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 71(12), 1852–1861. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.12.1852>
- Trejo, Pedro M., & Weltman, R. L. (2004). Favorable Periodontal Regenerative Outcomes From Teeth With Presurgical Mobility: A Retrospective Study. *Journal of Periodontology*, 75(11), 1532–1538. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.11.1532>
- Tribble, G. D., & Lamont, R. J. (2010). Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontology* 2000, 52(1), 68–83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00323.x>
- Trombelli, L., Simonelli, A., Quaranta, A., Tu, Y. K., Li, H., Agosto, M., Jiao, X. J., & Farina, R. (2021). Effect of Flap Design for Enamel Matrix Derivative Application in Intraosseous Defects. *JDR Clinical and Translational Research*, 6(2), 184–194. <https://doi.org/10.1177/2380084420934731>
- Trombelli, Leonardo, & Farina, R. (2008). Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(SUPPL. 8), 117–135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01265.x>
- Trombelli, Leonardo, Farina, R., Franceschetti, G., & Calura, G. (2009). Single-Flap Approach With Buccal Access in Periodontal Reconstructive Procedures. *Journal of Periodontology*, 80(2), 353–360. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080420>
- Trombelli, Leonardo, Heitz-Mayfield, L. J. A., Needleman, I., Moles, D., & Scabbia, A. (2002). A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(SUPPL. 3), 117–135.

- <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.29.s3.7.x>
- Trounson, A., & McDonald, C. (2015). Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Cell Stem Cell*, 17(1), 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.06.007>
- Tsakos, G., Bernabé, E., D’Aiuto, F., Pikhart, H., Tonetti, M., Sheiham, A., & Donos, N. (2010). Assessing the minimally important difference in the Oral Impact on Daily Performances index in patients treated for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(10), 903–909. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01583.x>
- Tsumanuma, Y., Iwata, T., Washio, K., Yoshida, T., Yamada, A., Takagi, R., Ohno, T., Lin, K., Yamato, M., Ishikawa, I., Okano, T., & Izumi, Y. (2011). Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials*, 32(25), 5819–5825. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.04.071>
- Van der Velden, U., & Sanz, M. (2010). Postgraduate periodontal education. Scope, competences, proficiencies and learning outcomes: Consensus report of the 1st European workshop on periodontal education - position paper 3 and consensus view 3. *European Journal of Dental Education*, 14(SUPPL. 1), 34–40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0579.2010.00622.x>
- Van der Weijden, G., & Timmerman, M. (2002). A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(SUPPL. 3), 72–81. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.29.s3.4.x>
- Van Dyke, T. E. (1984). Neutrophil Receptor Modulation in the Pathogenesis of Periodontal Diseases. *Journal of Dental Research*, 63(3), 452–454. <https://doi.org/10.1177/00220345840630031701>
- Van Winkelhoff, A. J., Loos, B. G., Van Der Reijden, W. A., & Van Der Velden, U. (2002). Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(11), 1023–1028. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2002.291107.x>
- Vitkov, L., Krautgartner, W. D., & Hannig, M. (2005). Bacterial internalization in periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 20(5), 317–321. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00233.x>

- Wachtel, G., S., S., B., D., W., O., Z., & M.B., H. (2003). Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *Journal of clinical periodontology*, 30(6), 496–504. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L37043779>
- Waerhaug, J. (1952). The gingival pocket; anatomy, pathology, deepening and elimination. *Odontologisk Tidskrift*, 60(Suppl 1), 1–186; 70 figures.
- Waerhaug, J. (1978). Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. I. As observed in human biopsy material. *Journal of Periodontology*, Jan 49(1), 1–8. <https://doi.org/10.1902/jop.1978.49.1.1>.
- Waerhaug, Jens. (1978). Healing of the Dento-Epithelial Junction Following Subgingival Plaque Control: II: As Observed on Extracted Teeth. *Journal of Periodontology*, 49(3), 119–134. <https://doi.org/10.1902/jop.1978.49.3.119>
- Waerhaug, Jens. (1979). The infrabony pocket and its relationship to trauma from occlusion and subgingival plaque. *J Periodontology*, 50, 355–365.
- Waerhaug, Jens. (1980). The furcation problem: Etiology, pathogenesis, diagnosis, therapy and prognosis. *Journal of Clinical Periodontology*, 7(2), 73–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1980.tb01951.x>
- Walsh, L. J. (1995). Mast cells and oral inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med*, 14(3), 188–198. <https://doi.org/10.1177/154411130301400304>.
- Wang, H., Greenwell., H., Fiorellini, J., Giannobile, W., Offenbacher, S., Salkin, L., Townsend, C., Sheridan, P., & Genco, R. (2005). Research, Science and Therapy Committee. Periodontal regeneration. *Journal of Periodontology*, 76(9)(September), 1601–1622. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.9.1601>
- Wang, H. L., & Greenwell, H. (2001). Surgical periodontal therapy. *Periodontology* 2000, 25(1), 89–99. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.22250107.x>
- Wang, J., Zhang, R., Shen, Y., Xu, C., Qi, S., Lu, L., Wang, R., & Xu, Y. (2014). Recent advances in cell sheet technology for periodontal regeneration. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 9(3), 162–173. <https://doi.org/10.2174/1574888x09666140213150218>
- Wang, X., Chen, J., & Tian, W. (2022). Strategies of cell and cell-free therapies for periodontal regeneration: the state of the art. *Stem Cell Research and Therapy*, 13(1), 536. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03225-z>
- Weinmann, J. P., & Meyer, J. (1959). Types of keratinization in the human gingiva. *The*

- Journal of investigative dermatology*, 32(2, Part 1), 87–94.
<https://doi.org/10.1038/jid.1959.19>
- Weinmann, J., & Sicher, H. (1955). *Bone and bones: fundamentals of bone biology*. ed 2. Mosby: St Louis.
- Weltman, R., Trejo, P. M., Morrison, E., & Caffesse, R. (1997). Assessment of Guided Tissue Regeneration Procedures in Intrabony Defects with Bioabsorbable and Non-Resorbable Barriers. *Journal of Periodontology*, 68(6), 582–590.
<https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.6.582>
- Weng, Y., Wang, M., Liu, W., Hu, X., Chai, G., Yan, Q., Zhu, L., Cui, L., & Cao, Y. (2006). Repair of Experimental Alveolar Bone Defects by Tissue-Engineered Bone. *Tissue Engineering*, 12(6), 1503–1513. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.1503>
- Werfully, S., Areibi, G., Toner, M., Bergquist, J., Walker, J., Renvert, S., & Claffey, N. (2002). Tensile strength, histological and immunohistochemical observations of periodontal wound healing in the dog. *Journal of Periodontal Research*, 37(5), 366–374. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2002.01375.x>
- Wikesjö, U. M. E., & Nilvéus, R. (1990). Periodontal Repair in Dogs: Effect of Wound Stabilization on Healing. *Journal of Periodontology*, 61(12), 719–724.
<https://doi.org/10.1902/jop.1990.61.12.719>
- Wikesjö, U. M. E., Sorensen, R. G., Kinoshita, A., Li, X. J., & Wozney, J. M. (2004). Periodontal repair in dogs: Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-12 (rhBMP-12) on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment: A pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(8), 662–670.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00541.x>
- Wilton, J. M. A., Renggli, H. H., & Lehner, T. (1976). The isolation and identification of mononuclear cells from the gingival crevice in man. *Journal of Periodontal Research*, 11(5), 262–268. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1976.tb00080.x>
- Windisch, P., Sculean, A., Klein, F., Tóth, V., Gera, I., Reich, E., & Eickholz, P. (2002). Comparison of Clinical, Radiographic, Histometric Measurements Following Treatment With Guided Tissue Regeneration or Enamel Matrix Proteins in Human Periodontal Defects. *Journal of Periodontology*, 73(4), 409–417.
<https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.4.409>
- Wong, R. M. S., Ng, S. K. S., Corbet, E. F., & Keung Leung, W. (2012). Non-surgical periodontal therapy improves oral health-related quality of life. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(1), 53–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01797.x>

- Wouters, F. R., Satonen, L. E., Helldén, L. B., & Frithiof, L. (1989). Prevalence of interproximal periodontal intrabony defects in an adult population in Sweden: A radiographic study. Em *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 16, Número 3, pp. 144–149). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1989.tb01631.x>
- Wu, R.-X., Xu, X.-Y., Wang, J., He, X.-T., Sun, H.-H., & Chen, F.-M. (2018). Biomaterials for endogenous regenerative medicine: Coaxing stem cell homing and beyond. *Applied Materials Today*, 11, 144–165. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2018.02.004>
- Yamada, Y., Ueda, M., Hibi, H., & Nagasaka, T. (2004). Translational Research for Injectable Tissue-Engineered Bone Regeneration Using Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma: From Basic Research to Clinical Case Study. *Cell Transplantation*, 13(4), 343–356. <https://doi.org/10.3727/000000004783983909>
- Yang, Z., Jin, F., Zhang, X., Ma, D., Han, C., Huo, N., Wang, Y., Zhang, Y., Lin, Z., & Jin, Y. (2009). Tissue engineering of cementum/periodontal-ligament complex using a novel three-dimensional pellet cultivation system for Human periodontal ligament stem cells. *Tissue Engineering - Part C: Methods*, 15(4), 571–581. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2008.0561>
- Yoshida, T., Washio, K., Iwata, T., Okano, T., & Ishikawa, I. (2012). Current Status and Future Development of Cell Transplantation Therapy for Periodontal Tissue Regeneration. *International Journal of Dentistry*, 2012, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/307024>
- Yukna, R., Bowers, G., Lawrence, J., & Fedi, P. J. (1976). A clinical study of healing in humans following the excisional new attachment procedure. *Journal of Periodontology*, 47(12), 696–700. <https://doi.org/10.1902/jop.1976.47.12.696>
- Zaky, S. H., & Cancedda, R. (2009). Engineering craniofacial structures: Facing the challenge. *Journal of Dental Research*, 88(12), 1077–1091. <https://doi.org/10.1177/0022034509349926>
- Zander, H. A., & Hurzeler, B. (1958). Continuous Cementum Apposition Introduction and Review of Literature. *Journal of Dental Research*, 37(6), 1035–1044.
- Zhai, Q., Dong, Z., Wang, W., Li, B., & Jin, Y. (2019). Dental stem cell and dental tissue regeneration. *Frontiers of Medicine*, 13(2), 152–159. <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0628-x>
- Zhang, H., Liu, S., Zhu, B., Xu, Q., Ding, Y., & Jin, Y. (2016). Composite cell sheet for periodontal regeneration: crosstalk between different types of MSCs in cell sheet

- facilitates complex periodontal-like tissue regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*, 7(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0417-x>
- Zhang, J., Chan, H. F., Wang, H., Shao, D., Tao, Y., & Li, M. (2021). Stem cell therapy and tissue engineering strategies using cell aggregates and decellularized scaffolds for the rescue of liver failure. *Journal of Tissue Engineering*, 12, 204173142098671. <https://doi.org/10.1177/2041731420986711>
- Zhu, W., & Liang, M. (2015). Periodontal ligament stem cells: Current status, concerns, and future prospects. *Stem Cells International*, 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/972313>
- Zhuang, W. Z., Lin, Y. H., Su, L. J., Wu, M. S., Jeng, H. Y., Chang, H. C., Huang, Y. H., & Ling, T. Y. (2021). Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *Journal of Biomedical Science*, 28(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00725-7>

VIII Capítulo - Anexos

Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama sobre as marcas anatômicas da gengiva (Adaptado de (P. Mark Bartold et al., 2000)).....	7
Figura 2 - Variações na morfologia da junção Esmalte Cimento (Adaptado de (Muller & van Wyk, 1984)).....	15
Figura 3 – Componentes do Biofilme – Adaptado de (S. S. Socransky & Haffajee, 2005).....	21
Figura 4 – Abundância das espécies subgengivais – Adaptado de (S. S. Socransky & Haffajee, 2005)	25
Figura 5 - Representação da relação entre os complexos microbianos do biofilme subgengival. Alteração de <i>B. forsythus</i> para <i>T. forsythia</i> – Adaptado de (S. Socransky et al., 1998).....	26
Figura 6 – Secção Histológica de placa subgengival dentária, corada com azul de toluidina – Adaptado de (Kigure et al., 1995).....	27
Figura 7 – Regressão Analítica – Levou à Profundidade de Sondagem Crítica – Adaptado de (J. Lindhe et al., 1982).....	49
Figura 8 – Imagem A – Defeito de 1 Parede; Imagem B – Defeito de 2 Paredes; Imagem C – Defeito de 3 Paredes; Imagem D - Cratera – Adaptada de (Papapanou & Tonetti, 2000).....	91
Figura 9 – Envolvimento horizontal das lesões de furca - Adaptada de (Papapanou & Tonetti, 2000).....	92
Figura 10 – Envolvimento vertical das lesões de furca - Adaptada de (Papapanou & Tonetti, 2000).....	93
Figura 11 - Considerações estatísticas para cálculo da amostra necessária para ser possível observar diferenças entre as variáveis estudadas.	142
Figura 12 - Sequência de aleatorização gerada antes do início da investigação para alocação de tratamentos.....	143
Figura 13 - Linha para sinalização da dor pelo participante aos 8 dias - Escala VAS.....	173
Figura 14 - Linha para sinalização da dor pelo participante aos 2 meses - Escala VAS.....	178

Figura 15 - Figura para o participante identificar entre 0 e 10, qual o nível se aproxima da dor que sente. 252

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Fluxograma da alocação dos participantes de acordo com o CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).....	199
Gráfico 2 - Histograma – Frequência da Distribuição de Idades no grupo teste	202
Gráfico 3 - Gráfico Q-Q – Idade do grupo teste	203
Gráfico 4 - Histograma – Frequência da Distribuição de Idades no grupo controle	203
Gráfico 5 - Gráfico Q-Q – Idade do grupo controle	204
Gráfico 6 – Box-plot - Distribuição demográfica por grupo de estudo.....	204
Gráfico 7 - Histograma - Distribuição da percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino na amostra em estudo	206
Gráfico 8 - Histograma – Percentagem de tipo de dente na amostra estudada	208
Gráfico 9 - Histograma – Percentagem de Hemorragia à Sondagem na Avaliação Inicial	220

Lista de Imagens

Imagem 1 - Defeito Intraósseo associado ao primeiro molar inferior esquerdo (36).....	146
Imagem 2 - Colocação da membrana de dPTFE sobre o defeito intraósseo – Grupo Teste.....	147
Imagem 3 – Avaliação do defeito intraósseo associado ao dente 22.....	147
Imagem 4 - Colocação da membrana de colagénio - Grupo controlo	148
Imagem 5 - Embalagem das membranas - Superior membrana de colagénio (Bio-Gide®), inferior membrana de dPTFE (Permamem®).....	149
Imagem 6 - Membrana de dPTFE (Permamem®, Botiss)	149
Imagem 7 - Membrana de Colagénio (Bio-Gide®, Geistlich).....	150
Imagem 8 - Seleção do diâmetro do escovilhão interdentário	153
Imagem 9 - Supuração aquando da medição da profundidade de sondagem	155
Imagem 10 - Altura da gengiva queratinizada na região a ser intervencionada cirurgicamente	156
Imagem 11 - Silicone utilizado (Henry Schein®) para formar as chaves para o posicionador radiográfico	157
Imagem 12 - Técnica paralelométrica para aquisição de imagens radiográficas - Vista coronal	158
Imagem 13 - Técnica paralelométrica para aquisição de imagens radiográficas - Vista lateral	158
Imagem 14 - Informação apresentada no monitor do equipamento radiográfico em todas as aquisições de imagem.....	159
Imagem 15 – Exemplo de radiografia apical adquirida.	159
Imagem 16 - Mesa Cirúrgica utilizada em todos os procedimentos	160
Imagem 17 - Profundidade de Sondagem no defeito intraósseo a ser abordado cirurgicamente	160
Imagem 18 - Incisão intrasulcular em vestibular da zona cirúrgica	161
Imagem 19 - Incisão intrasulcular em interproximal do defeito intraósseo.....	161
Imagem 20 - Incisão na base da papila interdentária associada ao defeito	

intraósseo	162
Imagem 21 - Elevação do retalho em espessura total por vestibular	162
Imagem 22 - Instrumentação do defeito, tanto das paredes ósseas como radiculares, através do uso de curetas manuais.....	163
Imagem 23 - Instrumentação do defeito, através do polimento da superfície radicular com instrumentos de alta rotação.....	164
Imagem 24 - Avaliação da largura do defeito intraósseo ao nível mais coronal do defeito	164
Imagem 25 - Avaliação da dimensão vestibulo-palatina/lingual do defeito intraósseo ao nível mais coronal do defeito	165
Imagem 26 - Profundidade clínica do defeito intraósseo avaliada intracirurgicamente.....	165
Imagem 27 - Membrana de colagénio (Esquerda) e modelo/template (direita)	166
Imagem 28 - Membrana de dPTFE (direita) e modelo/template (esquerda)..	166
Imagem 29 - Adaptação do template à região do defeito intraósseo para posterior colocação de membrana de colagénio.....	167
Imagem 30 - Adaptação do template à região do defeito intraósseo para posterior colocação de membrana de dPTFE.....	167
Imagem 31 - Modelos (Templates) para auxiliar no corte e adaptação das membranas a serem utilizadas	168
Imagem 32 – Fios de sutura utilizados em ambos os grupos.....	169
Imagem 33 - Pré-sutura da membrana.....	169
Imagem 34 - Colocação da membrana de dPTFE (Permamem®).....	170
Imagem 35 – Colocação da membrana de Colagénio (Bio-Gide®).....	170
Imagem 36 - Sutura do retalho com encerramento por 1ª intenção	171
Imagem 37 – Incisão na base da papila, com o mesmo princípio do SFA (Leonardo Trombelli et al., 2009).....	174
Imagem 38 - Elevação do retalho com exposição da membrana de dPTFE.	175
Imagem 39 - Remoção da membrana de dPTFE com uma pinça clínica.	175
Imagem 40 - Membrana de dPTFE após a sua remoção.	176
Imagem 41 – Através da elevação do retalho é possível a observação dos tecidos periodontais recém-formados.....	176
Imagem 42 - Encerramento do retalho por 1º intenção com pontos interrompidos	

simples.....	177
Imagem 43 - Medição da profundidade radiográfica do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®	181
Imagem 44 - Medição da profundidade radiográfica do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®	182
Imagem 45 - Medição da largura radiográfica ao nível mais coronal do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®.....	183
Imagem 46 - Medição da largura radiográfica ao nível mais coronal do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®.....	184
Imagem 47 - Medição do ângulo radiográfico do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®.....	185
Imagem 48 - Medição do ângulo radiográfico do defeito intraósseo por meio do software ImageJ®.....	186
Imagem 49 – Cálculo da área do defeito intraósseo na avaliação inicial (Esquerda) e final (Direita) por meio do software ImageJ®.....	187
Imagem 50 - Sobreposição da área do defeito intraósseo na avaliação inicial (Esquerda) e final (Direita) por meio do software ImageJ®.....	188
Imagem 51 – Cálculo da área do defeito intraósseo na avaliação inicial (Esquerda) e final (Direita) por meio do software ImageJ®.....	189
Imagem 52 - Sobreposição da área do defeito intraósseo na avaliação inicial (Esquerda) e final (Direita) por meio do software ImageJ®.....	190
Imagem 53 – Subtração radiográfica para cálculo da área do defeito intraósseo regenerado por meio do software ImageJ®	191

Lista de Quadros

Quadro 1 – Caracterização da variável idade na amostra total	200
Quadro 2 – Média, desvio padrão, mínimo e máximos da idade no grupo teste	200
Quadro 3 - Média, desvio padrão, mínimo e máximos da idade no grupo controle	200
Quadro 4 – Estatística descritiva da idade com a relação entre o grupo teste e controle, para estudo da normalidade	201
Quadro 5 – Testes de normalidade para a idade do grupo teste e controle ..	201
Quadro 6 – Teste de Mann-Whitney para avaliar a diferença entre a média de idades do grupo teste e controle.....	202
Quadro 7 - Teste Exato de Fisher – Distribuição do gênero na amostra populacional em estudo	205
Quadro 8 - Média de participantes fumadores no grupo teste.....	207
Quadro 9 - Média de participantes fumadores no grupo controle.....	207
Quadro 10 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Média de cigarros por dia.....	207
Quadro 11 – Distribuição do tipo de dentes na amostra estudada.....	208
Quadro 12 - Frequência e percentagem de cada grupo de dentes em cada grupo de estudo.	209
Quadro 13 - Média do Nível de Inserção Clínico na Avaliação Inicial do grupo teste	210
Quadro 14 - Média do Nível de Inserção Clínico na Avaliação Inicial do grupo controle	210
Quadro 15 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Nível de Inserção Clínico na Avaliação Inicial	211
Quadro 16 - Média do Nível de Inserção Clínico na Avaliação Final do grupo teste	211
Quadro 17 - Média do Nível de Inserção Clínico na Avaliação Final do grupo controle	212
Quadro 18 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Nível de	

Inserção Clínica na Avaliação Final.....	212
Quadro 19 - Média do Ganho de Inserção Clínica na Avaliação Final do grupo teste	213
Quadro 20 - Média do Ganho de Inserção Clínica na Avaliação Final do grupo controlo	213
Quadro 21 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Ganho de Inserção Clínica na Avaliação Final.....	213
Quadro 22 – Média de ganho ósseo radiográfico – Avaliação Final do grupo teste	214
Quadro 23 - Média de ganho ósseo radiográfico – Avaliação Final do grupo controlo	214
Quadro 24 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Ganho Ósseo Radiográfico - Avaliação Final	215
Quadro 25 - Média do índice percentual de placa na avaliação inicial do grupo teste	216
Quadro 26 - Média do índice percentual de placa na avaliação inicial do grupo controlo	216
Quadro 27 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Índice Percentual de Placa - Avaliação Inicial.....	217
Quadro 28 - Média do índice percentual de placa na avaliação final do grupo teste	217
Quadro 29 - Média do índice percentual de placa na avaliação final do grupo controlo	217
Quadro 30 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Índice Percentual de Placa - Avaliação Final	218
Quadro 31 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para o Índice Percentual de Placa em cada grupo de estudo	218
Quadro 32 - Teste Exato de Fisher – Presença de hemorragia à sondagem no grupo teste e controlo – Avaliação inicial	219
Quadro 33 - Teste Exato de Fisher – Presença de hemorragia à sondagem no grupo teste e controlo – Avaliação final.....	221
Quadro 34 – Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a frequência de Hemorragia à Sondagem em cada grupo de estudo	222

Quadro 35 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a presença de Hemorragia à Sondagem em cada grupo de estudo	222
Quadro 36 - Teste Exato de Fisher – Frequência de Supuração no grupo teste e controlo – Avaliação inicial	223
Quadro 37 - Teste Exato de Fisher – Frequência de Supuração no grupo teste e controlo – Avaliação final	224
Quadro 38 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a frequência de Supuração em cada grupo de estudo.....	225
Quadro 39 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a presença de Supuração em cada grupo de estudo.....	225
Quadro 40 - Média da profundidade de sondagem na avaliação inicial do grupo teste	226
Quadro 41 - Média da profundidade de sondagem na avaliação inicial do grupo controlo	226
Quadro 42 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Profundidade de Sondagem - Avaliação Inicial.....	227
Quadro 43 - Média da profundidade de sondagem na avaliação final do grupo teste	227
Quadro 44 - Média da profundidade de sondagem na avaliação final do grupo controlo	227
Quadro 45 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Profundidade de Sondagem - Avaliação final	228
Quadro 46 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a média da profundidade de sondagem em cada grupo de estudo	228
Quadro 47 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a Profundidade de sondagem em cada grupo de estudo ..	229
Quadro 48 - Média da recessão gengival na avaliação inicial do grupo teste	230
Quadro 49 - Média da recessão gengival na avaliação inicial do grupo controlo	230
Quadro 50 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Recessão gengival - Avaliação inicial	231
Quadro 51 - Média da recessão gengival na avaliação final do grupo teste..	231

Quadro 52 - Média da recessão gengival na avaliação final do grupo controlo	231
Quadro 53 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Recessão gengival - Avaliação final.....	232
Quadro 54 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a média da recessão gengival em cada grupo de estudo..	232
Quadro 55 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a Recessão gengival em cada grupo de estudo.....	233
Quadro 56 - Teste Exato de Fisher – Mobilidade dentária no grupo teste e controlo – Avaliação inicial.....	234
Quadro 57 - Teste Exato de Fisher – Mobilidade dentária no grupo teste e controlo – Avaliação final	235
Quadro 58 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para a mobilidade dentária média em cada grupo de estudo.....	236
Quadro 59 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para a média da Mobilidade dentária em cada grupo de estudo	236
Quadro 60 - Média da altura da gengiva queratinizada na avaliação inicial do grupo teste.....	237
Quadro 61 - Média da altura da gengiva queratinizada na avaliação inicial do grupo controlo.....	237
Quadro 62 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Altura média da Gengiva Queratinizada – Avaliação inicial	238
Quadro 63 - Média do número de paredes residuais do defeito intraósseo na avaliação inicial do grupo teste.....	239
Quadro 64 - Média do número de paredes residuais do defeito intraósseo na avaliação inicial do grupo controlo.....	239
Quadro 65 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Número médio de paredes residuais dos defeitos intraósseos – Avaliação inicial.....	240
Quadro 66 - Média da profundidade do defeito intraósseo avaliada radiograficamente no momento da avaliação inicial, no grupo teste.....	241
Quadro 67 - Média da profundidade do defeito intraósseo avaliada radiograficamente no momento da avaliação inicial, no grupo controlo	241
Quadro 68 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Profundidade dos defeitos intraósseos avaliados radiograficamente – Avaliação inicial.....	242

Quadro 69 - Média da largura do defeito intraósseo avaliada radiograficamente ao nível mais coronal do defeito, no momento da avaliação inicial - grupo teste	243
Quadro 70 - Média da largura do defeito intraósseo avaliada radiograficamente ao nível mais coronal do defeito, no momento da avaliação inicial - grupo controlo	243
Quadro 71 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Largura dos defeitos intraósseos avaliada radiograficamente – Avaliação inicial.....	244
Quadro 72 - Média do ângulo radiográfico do defeito intraósseo no momento da avaliação inicial - grupo teste.....	245
Quadro 73 - Média do ângulo radiográfico do defeito intraósseo no momento da avaliação inicial - grupo controlo.....	245
Quadro 74 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Ângulo radiográfico dos defeitos intraósseos – Avaliação inicial.....	246
Quadro 75 - Número médio de efeitos adversos relatados pelos participantes aos 8 dias – Grupo teste	248
Quadro 76 - Número médio de efeitos adversos relatados pelos participantes aos 8 dias – Grupo controlo	248
Quadro 77 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Efeitos adversos aos 8 dias.....	248
Quadro 78 - Número médio de efeitos adversos relatados pelos participantes aos 2 meses – Grupo teste	249
Quadro 79 - Número médio de efeitos adversos relatados pelos participantes aos 2 meses – Grupo controlo.....	249
Quadro 80 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Efeitos adversos aos 2 meses	250
Quadro 81 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação inicial e final para o número médio de efeitos adversos relatados por cada grupo de estudo.....	250
Quadro 82 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação inicial e final para o número médio de efeitos adversos relatados por cada grupo de estudo	251
Quadro 83 - Pontuação média da dor descrita pelos participantes do grupo teste aos 8 dias.....	253

Quadro 84 - Pontuação média da dor descrita pelos participantes do grupo controlo aos 8 dias	253
Quadro 85 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Pontuação Média da Escala Visual Analógica aos 8 dias	253
Quadro 86 - Pontuação média da dor descrita pelos participantes do grupo teste aos 2 meses	254
Quadro 87 - Pontuação média da dor descrita pelos participantes do grupo controlo aos 2 meses	254
Quadro 88 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Pontuação Média da Escala Visual Analógica aos 2 meses	255
Quadro 89 - Estatística de amostras emparelhadas – Descrição da avaliação aos 8 dias e 2 meses para o estudo da pontuação na escala visual analógica por cada grupo de estudo.....	255
Quadro 90 - Teste de amostras emparelhadas – Variação entre a avaliação aos 8 dias e 2 meses para o número médio da pontuação na escala visual analógica relatada por cada grupo de estudo	256
Quadro 91 – Duração média, em minutos, das cirurgias executadas no grupo teste	257
Quadro 92 - Duração média, em minutos, das cirurgias executadas no grupo controlo	257
Quadro 93 - Teste de Mann-Whitney - Comparação entre grupos – Duração média, em minutos, das cirurgias executadas em cada grupo.....	258
Quadro 94 - Teste Qui-Quadrado – Percentagem de casos em cada nível da escala da cicatrização por cada grupo de estudo	260

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Estudos sobre a prevalência de defeitos intraósseos em diferentes amostras populacionais.....	89
Tabela 2 - Fatores e análise de risco pré-tratamento periodontal regenerador - Adaptado de (Levine et al., 2023).....	106
Tabela 3 - Cronograma do Estudo (Anexo 3)	152
Tabela 4 - Escala de cicatrização proposta por (Wachtel et al., 2003).....	173
Tabela 5 - Efeitos adversos mais frequentes - 8 dias.....	173
Tabela 6 - Escala da Dor - VAS - 8 dias	173
Tabela 7 - Efeitos adversos mais frequentes - 2 meses	178
Tabela 8 - Escala da Dor - VAS - 2 meses	178
Tabela 9 - Variáveis de identificação	194
Tabela 10 - Variáveis independentes.....	195
Tabela 11 - Variáveis dependentes.....	196
Tabela 12 - Efeitos adversos monitorizados aos 8 dias e 2 meses	247
Tabela 13 - Escala Visual Analógica - VAS - Usada para qualificar a dor.....	252
Tabela 14 - Escala de Cicatrização Proposta por (Wachtel et al., 2003)	259

Lista de Estrangeirismos

Bite-wings

Bundle bone

Cell sheet – técnica cell sheet

Checklists

Drop-outs

Feedback

Free gingival groove

Full-mouth disinfection

Gold-standard

Hopeless

Loops

New attachment

Reattachment

Rete-pegs

Scaffolds

Single Flap Approach

Software

Split-mouth

Standard

Template

World Workshop in Periodontics



Comissão de Ética

Emissão de parecer

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (CE-FMDUL), em reunião de 10 de Dezembro de 2020, apreciou o seguinte pedido de parecer:

Código	Título do Estudo
202014	"Regeneração Periodontal com Membrana de Colagénio versus Membrana de Politetrafluoretileno (PTFE) de Alta Densidade"
Âmbito	Doutoramento
Investigador principal / Estudante	Pedro Manuel Lopes Otão
Pertinência do estudo e da sua conceção	Adequados
Benefícios e riscos previsíveis	Avaliação favorável
Avaliação do protocolo	Positiva
Aptidão do investigador principal e restantes membros da equipa	Adequados
Condições materiais e humanas necessárias	Adequadas
Retribuições ou compensações financeiras a investigadores e participantes	Não se aplica
Modalidades de recrutamento dos participantes	Adequadas
Conflito de interesses do promotor ou do investigador	Não referidas
Acompanhamento clínico dos participantes após a conclusão do estudo	Não se aplica
Procedimento de obtenção do consentimento aos participantes	Adequado

Estudo clínico com intervenção	Sim
Brochura do investigador	Adequada
Qualidade das instalações	Adequada
Disposições sobre indemnização por danos patrimoniais e não patrimoniais	Adequado
Seguro de responsabilidade para promotor e investigador.	Dispensado
Participação de menores ou maiores incapazes de prestar consentimento	Fundamentado

Assinado por: **JOÃO MANUEL DE AQUINO**

MARQUES

Num. de Identificação: [REDACTED]

Data: 2020.12.28 17:02:35+00'00'



CARTÃO DE CIDADÃO



Comissão de Ética

A CE-FMDUL deliberou e decidiu emitir **parecer favorável**.

Lisboa, 28 Dezembro de 2020.

O presidente da CE-FMDUL

Assinado por: **JOÃO MANUEL DE AQUINO**

MARQUES

Num. de identificação: [REDACTED]

Data: 2020.12.28 17:01:04+00'00'



CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações contidas neste formulário foram fornecidas e esclarecidas ao participante e têm por objetivo firmar um acordo escrito, mediante o qual o indivíduo no estudo autoriza a sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de decidir livremente.

Parte 1: Informações

I – Título do trabalho:

Regeneração Periodontal com Membrana de Colagénio *versus* Membrana de Politetrafluoretileno (PTFE) de Alta Densidade

II – Investigadores Responsáveis:

Dr. Pedro Lopes Otão

Professor Doutor Paulo Mascarenhas

Professor Doutor Ricardo Faria e Almeida

III – Endereço para Contacto e Informações:

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

Av. Prof. Gama Pinto - Cidade Universitária

1600 Lisboa

Telefone: 21 792 2600

Correio Eletrónico: geral@fmd.ulisboa.pt

IV - Introdução

O meu nome é Pedro Lopes Otão, sou aluno do Doutoramento em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa e estou a desenvolver esta investigação para avaliar qual a técnica de regeneração dos tecidos periodontais (em volta do dente) que garante melhores resultados.

Vou dar agora toda a informação sobre a investigação e convidá-lo(a) a participar neste estudo. Antes de se decidir, se quer ou não fazer parte deste estudo, pode falar com quem quer que seja que o deixe confortável em relação a esta investigação.

Este consentimento pode contar algumas palavras que pode não compreender, se for o caso, por favor, pergunte-me e eu tomarei o tempo necessário para fazer as devidas

explicações. Se tiver alguma outra questão mais tarde, pode perguntar-me em qualquer momento posterior.

V – Objetivo

Determinar qual a técnica cirúrgica de regeneração periodontal garante os melhores resultados clínicos e imagiológicos.

VI – Tipo de Intervenção Necessária para a Investigação

Esta investigação irá necessitar da realização de uma cirurgia minimamente invasiva à zona do defeito (ausência) ósseo que o paciente possui.

VII – Seleção dos Participantes

Está a ser convidado(a) para fazer parte desta investigação, pois foi lhe diagnosticada a presença de um defeito (ausência) ósseo em volta de um dente e a sua participação pode ajudar à compreensão existente sobre as técnicas de regeneração tecidual em estudo.

VIII – Participação Voluntária

A sua participação nesta investigação tem de ser totalmente voluntária. Estará sempre à sua escolha participar ou não.

Se a sua decisão for a não participação nesta investigação, todos os serviços prestados nesta instituição continuaram sem qualquer alteração.

Está salvaguardado de mais tarde desistir de participar nesta investigação, mesmo que tenha concordado anteriormente.

IX – Justificação

Os resultados encontrados na literatura, demonstraram que as técnicas aqui estudadas, têm resultados semelhantes entre si e semelhantes aos das técnicas convencionais no que diz respeito à regeneração periodontal, aqui procuramos perceber qual é a técnica, efetivamente, superior às restantes.

X – Procedimentos do estudo

Todos os participantes selecionados para o estudo serão submetidos a prévia avaliação clínica de forma a compreender se as suas características sistémicas e locais se adequam com os critérios de inclusão selecionados para este estudo.

Independentemente do interesse do estudo e dos sujeitos aceitarem ou não os tratamentos em estudo (fazerem ou não parte do estudo), todos os dentes diagnosticados com estes defeitos (ausências) ósseos têm indicação para serem tratados de acordo com as técnicas de regeneração, semelhantes ou as mesmas, por nós propostas.

Uma vez que os participantes tenham sido diagnosticados com determinado defeito ósseo associado a algum dente e os critérios de inclusão e exclusão sejam respeitados, a distribuição para o tratamento/grupo será realizada de forma aleatória.

As profundidades de sondagem (medição em milímetros das bolsas periodontais) de todas as superfícies devem ser registadas antes de qualquer intervenção.

- a. A região do dente receberá anestesia local infiltrativa.
- b. A técnica cirúrgica escolhida foi a Abordagem em Retalho Único (*Single Flap Approach*) com acesso ao defeito através de uma incisão horizontal por vestibular na base da papila.
- c. Será refletido um retalho de espessura total por vestibular, mantendo a papila associada ao defeito no mesmo sítio.
- d. A porção interna do retalho será curetada de forma a remover epitélio sulcular remanescente.
- e. Será eliminado todo o tecido de granulação do defeito, a raiz do dente será alisada através de instrumentos manuais e mecânicos.
- f. De seguida será medida a dimensão e avaliada a arquitetura do defeito infraósseo.
- g. Depois será colocada a membrana de Colagénio (Grupo Teste A), PTFE de Alta Densidade – Permamem® - Botiss®, patrocinado por Klockner® (Grupo Teste B) ou não se colocará qualquer membrana (grupo Controlo), conforme a aleatorização.
- h. A membrana selecionada deverá estar adaptada e estável no lugar, com as margens da mesma a estenderem-se 2 a 3mm para além dos bordos do defeito e devidamente fixada.
- i. O retalho será reposicionado coronalmente e suturado (Nylon 5-0) de forma a se obter recobrimento total da membrana.

Todos os participantes estarão sujeitos a realizar o colutório de Clorohexidina a 0.12% três vezes por dia até às 6 semanas.

Todos os participantes serão chamados entre os 7 e 10 dias e aos 28 dias do período de cicatrização para avaliação da Cicatrização Tecidual.

As suturas serão removidas entre os 7 e 10 dias após a cirurgia.

Às 6 semanas as membranas não reabsorvíveis de PTFE de Alta Densidade serão removidas através do seguinte procedimento cirúrgico:

- a. Anestesia local infiltrativa.
- b. Retalho de espessura total elevado sobre a membrana.
- c. Remoção da membrana.
- d. Reposicionamento do Retalho de forma a recobrir os novos tecidos formados.
- e. Sutura (Nylon 5-0) dos Bordos da Ferida.
- f. Remoção das Sutures entre os 7 e 10 dias após a Cirurgia.
- g. Continuação de Colutório de Clorohexidina a 0.12% duas vezes por dia, mais duas semanas, até que os tecidos tolerem a limpeza interproximal.

Todos os participantes iram receber Profilaxia Profissional e Instruções de Higiene Oral a cada 2 a 3 meses, durante o primeiro ano após a cirurgia.

As variáveis de interesse serão estudadas até, pelo menos, aos 12 meses após o tratamento cirúrgico regenerador.

XI – Duração

A investigação durará cerca de doze meses na sua totalidade. Durante esse tempo será visto 12 vezes, tal como seria se fizesse o procedimento fora desta investigação. A primeira vez será feita a avaliação e se cumprir os critérios para ser incluído, será entregue

e assinado o formulário de consentimento informado e começara a ser chamado de acordo com o cronograma do estudo.

XII – Desconforto ou Riscos Esperados

A cirurgia minimamente invasiva pode levar a complicações pós-cirúrgicas como edema, dor, hematoma, hemorragia.

XIII – Benefícios do Estudo

Todos os participantes beneficiam da participação nesta investigação na medida em que a intervenção cirúrgica será gratuita, para além disso, ajudará no conhecimento futuro sobre as técnicas em causa que são menos invasiva e poderão ter resultados superiores aos tratamentos previamente estudados.

XIV – Reembolsos

Não receberá qualquer incentivo para participar na investigação.

XV – Garantia de Sigilo

Aos participantes neste estudo é garantido que toda a informação adquirida sobre os seus dados pessoais e médicos será mantida confidencial e tratada em anonimato. A sua identidade será preservada mediante a utilização do número da sua ficha clínica.

Aquando a apresentação ou publicação dos dados serão resguardadas as identidades dos participantes.

XVI – Informações Adicionais

Os participantes neste estudo possuem a garantia de que receberão resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com o estudo.

Os investigadores responsáveis assumem também o compromisso de proporcionar informação durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em prosseguir o estudo.

Os tratamentos realizados no âmbito do presente estudo exigem um controlo periódico.

Caso falte a estas consultas de avaliação/controlo, mesmo que tenha desistido de participar no estudo após a execução dos tratamentos, os investigadores não poderão ser responsabilizados por quaisquer problemas que venham a surgir.

XVII – Liberdade para se Recusar em Participar no Estudo

O participante possui a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo. Independentemente da decisão que tomar não sofrerá qualquer prejuízo.

Parte 2 – Certificado De Consentimento

Declaro que li toda a informação contida no presente documento e que fui esclarecido(a) sobre todos os procedimentos inerentes ao estudo, riscos e benefícios clínicos. Após ter sido devidamente informado(a), aceito participar neste estudo.

O participante:

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/20__.

Os investigadores responsáveis:

Nome: _____

Assinatura: _____

A assinatura deste documento indica a minha participação como voluntário desta pesquisa e que também recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Anexo 3 - Cronograma

Procedimento	Tempo
Leitura do Consentimento Informado e Aceitação do Mesmo, Reforço da Instrução de Higiene Oral, Explicação do Procedimento e Protocolo do Estudo.	4 semanas antes da Cirurgia. T=-2
Análise/Recolha das Variáveis Clínica, Radiográficas (Realização de Radiografia Periapical com Posicionador Individualizado), Ferulização se necessário. Cirurgia com vista a regeneração do defeito intraósseo e Ajustes Oclusais, se necessário.	Dia da Cirurgia. T=0 (Início)
Controlo da Cicatrização, Remoção das Suturas, Preenchimento da Ficha dos efeitos adversos e VAS	Aos 7-10 dias. T=1
Avaliação do IPH, Controlo da Cicatrização, Profilaxia Profissional.	Aos 28 dias. T=2
Avaliação do IPH, Cirurgia para Remoção das Membranas Não Reabsorvíveis, Profilaxia Profissional (Grupo Teste).	Às 6 semanas. T=3a
Avaliação do IPH, Profilaxia Profissional (Grupo Controlo).	Às 6 semanas. T=3b
Avaliação do IPH, Controlo da Cicatrização, Remoção das Suturas, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral (Grupo Teste); Preenchimento da Ficha dos efeitos adversos e VAS	Aos 2 meses. T=4a
Avaliação do IPH, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral (Grupo Controlo)	Aos 2 meses. T=4b

Avaliação das Variáveis Clínicas, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral e Ajustes Oclusais, se necessário.	Aos 3 meses. T=5
Avaliação das Variáveis Clínicas, Radiográficas, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral e Ajustes Oclusais, se necessário.	Aos 6 meses. T=6
Avaliação do IPH, IPP, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral.	Aos 9 meses. T=7
Avaliação das Variáveis Clínicas, Radiográficas, Profilaxia Profissional com Reforço das Instruções de Higiene Oral e Ajustes Oclusais, se necessário.	Aos 12 meses. T=8



Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa
Departamento de Periodontologia

FICHA CLÍNICA DE PERIODONTOLOGIA

Nome: _____ Proc. n.º _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Género: F ☐ M ☐ Raça: _____
 Profissão: _____ Contacto: _____

HISTÓRIA MÉDICA	SIM	NÃO
Está a fazer algum tratamento médico? Qual? _____	☐	☐
Está a tomar algum medicamento? Qual (s)? _____	☐	☐
Tem alergia a algum medicamento ou alimento? Qual (s)? _____	☐	☐
Qual o valor da tensão arterial? TA: ____/____ mm Hg Pulso: _____	☐	☐
Alguma vez fez reação a algum tipo de anestesia?	☐	☐
Alguma vez teve convulsões ou desmaiou?	☐	☐
Alguma vez recebeu uma transfusão de sangue?	☐	☐
Tem problemas de cicatrização?	☐	☐
Já teve alguma doença infecto-contagiosa? Qual (s)? _____	☐	☐
Tem problemas renais?	☐	☐
Tem diabetes? Tipo? _____	☐	☐
Tem problemas gastrointestinais?	☐	☐
Tem algum problema cardíaco? Qual? _____	☐	☐
Tem prótese cardíaca ou ortopédica?	☐	☐
Tem qualquer outra doença? Qual? _____	☐	☐
Está grávida ou a amamentar?	☐	☐
É fumador(a)? De que tipo? _____ Quantidade/dia? _____	☐	☐
Costuma ingerir bebidas alcoólicas?	☐	☐
Há quanto tempo não visita um profissional de saúde oral? Porquê? _____		
Qual o motivo para vir à consulta? _____ _____		
Que expectativa tem em relação ao tratamento dentário? _____ _____		
Data: ____/____/____	Assinatura do doente ou responsável _____	

HISTÓRIA DENTÁRIA	SIM	NÃO
Acha que os seus dentes estão a afetar a sua saúde geral?	☐	☐
Está insatisfeito com a aparência dos seus dentes?	☐	☐
Considera a sua higiene oral satisfatória?	☐	☐
Quantas vezes por dia escova os dentes?		
Usa habitualmente fio dentário/ escovilhão ou qualquer outro método de higiene oral?	☐	☐
As suas gengivas sangram com facilidade?	☐	☐
Sente os seus dentes com mobilidade?	☐	☐
Sente dificuldade ou dores em mastigar?	☐	☐
Sente mau gosto ou mau hálito?	☐	☐
Tem tido dor de dentes?	☐	☐
Tem por hábito ranger os dentes (bruxismo ou outro)?	☐	☐
Outros sintomas referidos pelo doente:		
.....		

HÁBITOS HIGIENE ORAL
Tipo escova: ☐ Manual ☐ Elétrica
☐ Dura ☐ Média ☐ Macia
Outros:
Higiene interdentária: ☐ Não ☐ Sim
☐ Fio/Fita dentária
☐ Escovilhão Marca/Tamanho:
☐ Outros:
Dentífrico: Colutório/ Elixir:
FACTORES ETIOLÓGICOS LOCAIS COADJUVANTES
☐ Respiração bucal ☐ Má posição dentária ☐ Aparelho ortodôntico
☐ Restaurações mal adaptadas ☐ Tártaro/PB ☐ Próteses ☐ Bruxismo
☐ Outros:

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO
Radiografia panorâmica: ____/____/____
Status radiográfico: ____/____/____ Número de radiografias:
Dados relevantes da análise radiográfica:
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

[illegible]

FASE DO TRATAMENTO PERIODONTAL

IPP _____ %
(Índice de Placa Bacteriana)

Data / / Higiénica ☐Reavaliacão ☐

Manutenção ☐

IPH _____ %
(Índice de Hemorragia Gingival)

Data / /

FASE DO TRATAMENTO PERIODONTAL

IPP _____ %
(Índice de Placa Bacteriana)

Data / /

Higiénica ☐Reavaliacao ☐

Manutenção ☐

IPH _____ %
(Índice de Hemorragia Gengival)

Data: / /

8	2	4	5	4	3	3	1	1	1	2	3	4	5	6	7	8	L
9	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8		

FASE DO TRATAMENTO PERIODONTAL

IPP _____ %
(Índice de Placa Bacteriana)

Data / / Higiénica ☐Reavaliacão ☐

Manutenção ☐

IPH _____ %
(Índice de Hemorragia Gingival)

Data / /

FASE DO TRATAMENTO PERIODONTAL

IPP _____ %
(Índice de Placa Bacteriana)

Data / / Higiênica ☐Reavaliar ☐

Manutenção ☐

The diagram illustrates a two-dimensional lattice structure of a polymer. It consists of two horizontal rows of cross-shaped units. The top row is labeled 'V' and the bottom row is labeled 'P'. Each cross-shaped unit has four small circles at its ends, representing bonds to adjacent units. A vertical line separates the two rows, and a horizontal line runs through the middle of the cross-shaped units.

IPH _____ %
(Índice de Hemorragia Gingival)

Data / /

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60

IPP _____ %
(Índice de Placa Bacteriana)

Data / /

8	7	5	5	4	3	2	1	9	2	10	4	5	5	7	2	v
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

IPH _____ %
(Índice de Hemorragia Gingival)

Data / /

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Anexo 5

Consulta 28 dias

Participante número: _____ Local: _____ Data: ____/____/____

Avaliação dos Efeitos Adversos aos 28 dias		
	Sim	Não
Dor na região		
Sinais de infecção/supuração		
Exposição da membrana		
Edema		
Eritema		
Instabilidade do retalho		
Morbilidade – Interferências com as atividades do dia a dia		

Se a resposta à dor for positiva, preencher a VAS

Escala de Dor - VAS										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor	Quase imperceptível	Muito ligeira	Ligeira	Tolerável	Desagradável	Intensa	Muito intensa	Horível	Insuportável	Indiscreível

0

10

Investigador Responsável:

Anexo 6

Consulta 2 meses

Participante número: _____ Local: _____ Data: ____/____/____

Avaliação dos Efeitos Adversos aos 28 dias		
	Sim	Não
Dor na região		
Sinais de infecção/supuração		
Exposição da membrana		
Edema		
Eritema		
Instabilidade do retalho		
Morbilidade – Interferências com as atividades do dia a dia		

Se a resposta à dor for positiva, preencher a VAS

Escala de Dor - VAS										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor	Quase imperceptível	Muito ligeira	Ligeira	Tolerável	Desagradável	Intensa	Muito intensa	Horível	Insuportável	Indiscreível

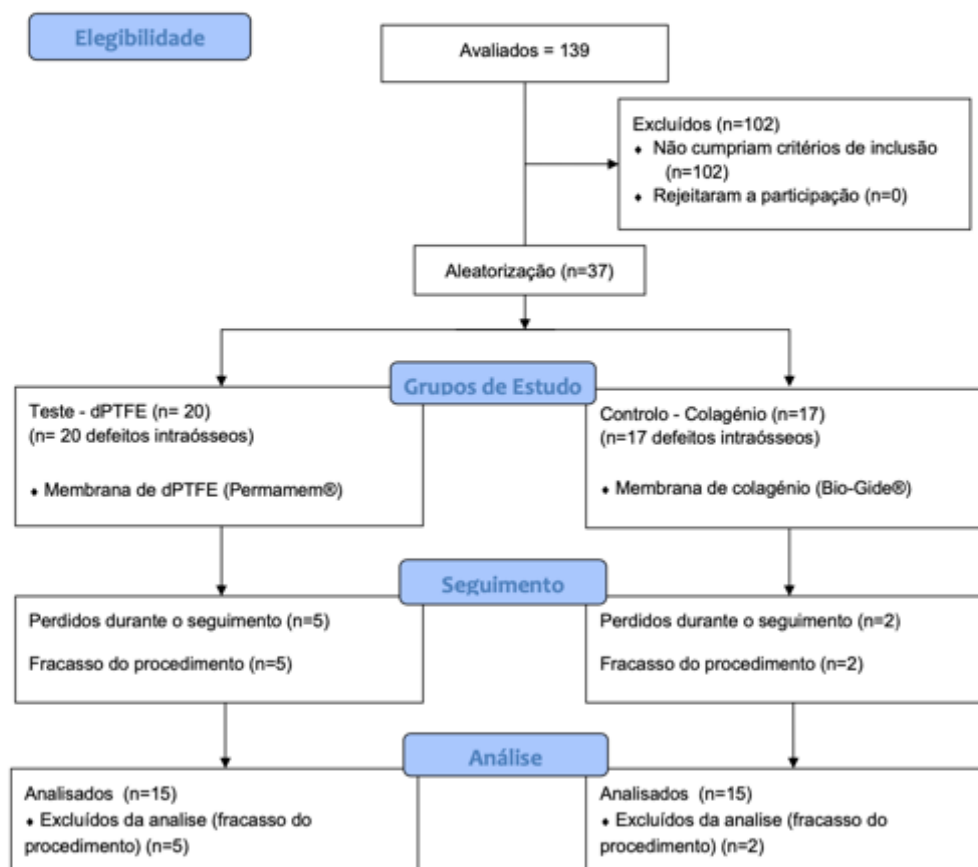
0

10

Investigador Responsável:



CONSORT 2010 Flow Diagram



Anexo 8

Escala de Cicatrização proposta por Wachtel e cols., 2003

Score	Designação	Descrição
1	EH1 1	Cicatrização de Grau 1 é caracterizada por um encerramento total do retalho sem fibrina aos 5 dias após o encerramento da ferida cirúrgica por primeira intenção.
2	EH1 2	Cicatrização de Grau 2 é caracterizada por um encerramento total do retalho e uma linha de fibrina 5 dias após o encerramento da ferida cirúrgica por primeira intenção.
3	EH1 3	Cicatrização de Grau 3 é caracterizada por um encerramento total do retalho com fibrina a cobrir a linha da incisão e partes adjacentes a esta aos 5 dias após a cirurgia.
4	EH1 4	Cicatrização de Grau 4 é caracterizada por um encerramento incompleto do retalho e necrose parcial das margens da ferida cirúrgica. A cicatrização ocorre por segunda intenção, há dor e edema no local cirúrgico. É possível a existência de tecido cicatricial posteriormente.
5	EH1 5	Cicatrização de Grau 5 é caracterizada por um encerramento incompleto do retalho e necrose das margens da ferida cirúrgica. É possível encontrar supuração a drenar junto à linha da incisão ou do sulco dos dentes adjacentes. Ocorre cicatrização por segunda intenção e é frequentemente acompanhada por sinais inflamatórios marcados.