

JOÃO PAULO MENCK SANGIORGIO

**ASSOCIAÇÃO DE BIOMATERIAIS NO TRATAMENTO
DE RECESSÕES GENGIVAIS**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

Piracicaba

2015

JOÃO PAULO MENCK SANGIORGIO

**ASSOCIAÇÃO DE BIOMATERIAIS NO TRATAMENTO
DE RECESSÕES GENGIVAIS**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Enilson Antônio Sallum

Piracicaba

2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

Sa58a	<p>Sangiorgio, João Paulo Menck, 1987- Associação de biomateriais no tratamento de recessões gengivais / João Paulo Menck Sangiorgio. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2015.</p> <p>Orientador: Enilson Antônio Sallum. Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Periodontia. 2. Retração gengival. 3. Materiais biocompatíveis. 4. Regeneração tecidual guiada periodontal. I. Sallum, Enilson Antônio, 1968- II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p>
-------	--

Dados fornecidos pelo autor do trabalho

Agradecimentos

A Deus por toda força e sabedoria.

A meus pais, minha noiva e minha família, os quais sem o apoio nada seria possível.

A todos os professores da especialização periodontia FOP/UNICAMP, Enilson Antônio Sallum, Antônio Wilson Sallum, Francisco Humberto Nociti Jr., Márcio Zaffalon Casati, Karina Gonzales Silvério Ruiz, Edwil Cantadori Jr., Vinicius de Moraes.

A todos os colegas da especialização, Ana Livia, Cyro, Stephanie, Fernanda, Jéssica, Juliana, Mabelle, Manuela, Marcela, Marília e Ricardo.

A todos meus colegas de pós-graduação.

Aos funcionários da FOP, que facilitaram todo o trabalho para que esta especialização fosse realizada com sucesso.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho e minha formação. Muito Obrigado

“E se clamares por entendimento, e por inteligência alçares a tua voz,
Se como a prata a buscares e como a tesouros escondidos a procurares,
Então entenderás o temor do Senhor, e acharás o conhecimento de Deus.”

Provérbios 2:3-5

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1. REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA ASSOCIADA AO ENXERTO ALÓGENO DE OSSO LIOFILIZADO DESMINERALIZADO	11
2.2. REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA ASSOCIADA À HIDROXIAPATITA	13
2.3. REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA ASSOCIADA ÀS PROTEÍNAS DA MATRIX DO ESMALTE.....	13
2.4. BETA-TRICÁLCIO FOSFATO ASSOCIADO A FATORES DE CRESCIMENTO DERIVADO DE PLAQUETAS RECOMBINANTE HUMANO	14
2.5. MATRIX DÉRMICA ACELULAR ASSOCIADA A PROTEÍNAS DA MATRIX DO ESMALTE.....	16
2.6. MATRIX DÉRMICA ACELULAR ASSOCIADA A FIBROBLASTOS GENGIVAIS.....	17
2.7. REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA ASSOCIADA A FIBROBLASTOS GENGIVAIS.....	19
3. CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	21

RESUMO

A recessão gengival pode causar alterações estéticas desfavoráveis, lesões cariosas e não cariosas e hipersensibilidade dentinária. A utilização do enxerto de tecido conjuntivo subepitelial é considerado o padrão ouro no recobrimento gengival, pela redução da recessão e ganho de inserção. Diversas técnicas têm sido utilizadas em substituição a remoção a remoção de enxerto da mucosa palatal do paciente, uma vez que esse procedimento está associado a um alto grau de desconforto e dor pós-operatória. A combinação de técnicas e biomateriais tem se tornado uma prática comum na busca por um bom substituto ao enxerto autógeno. O objetivo deste trabalho é relatar as diversas combinações de biomateriais utilizados no recobrimento radicular, explorando, assim, as diferenças clínicas e histomorfométricas apresentadas pela utilização desses materiais. Na literatura encontram-se descritos estudos com regeneração tecidual guiada associada ao enxerto alógeno de osso liofilizado desmineralizado, ou à hidroxiapatita, ou às proteínas da matriz do esmalte, ou aos fibroblastos gengivais; Beta-tricálcio fosfato associado a fatores de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano; Matriz dérmica acelular associada a proteínas da matriz do esmalte ou a fibroblastos gengivais. Os resultados clínicos parecem não ser alterados pela associação de biomateriais. No entanto, a busca do conforto e bem estar do paciente parece ser primordial na decisão do melhor tratamento. A utilização de diversas técnicas, materiais e combinações se justificam na diminuição do desconforto e morbidade pós operatória da remoção do enxerto de tecido conjuntivo do palato do paciente.

Palavras chave: Periodontia. Retração gengival. Materiais biocompatíveis. Regeneração tecidual guiada periodontal.

ABSTRACT

The gingival recession may cause unfavorable aesthetic alterations, carious and non-carious lesions and dentin hypersensitivity. The use of subepithelial connective tissue graft is considered the gold standard in the gingival coverage by reducing the recession and increasing insertion gain. Several techniques have been used to replace the removal of palatal graft of the patient, since this procedure is associated with a high degree of discomfort and postoperative pain. The combination of techniques and biomaterials has become a common practice in the quest for a good substitute for autograft. The purpose of this study is to report the several biomaterials combinations used in root coverage, exploring thus the clinical and histomorphometric differences presented by the use of these materials. In the literature there are described studies with guided tissue regeneration associated with demineralized lyophilized bone, or hydroxyapatite, or enamel matrix derivative proteins, or the gingival fibroblasts; Beta-tricalcium phosphate associated with growth factors derived from recombinant human platelets; Acellular dermal matrix associated with the enamel matrix derivative proteins, or gingival fibroblasts. The clinical results do not seem to be altered by biomaterials association. However, the pursuit of the patient's comfort and wellbeing seems the primordial being in deciding the best treatment. The use of different techniques, materials and combinations are justified in reducing the morbidity and discomfort of removing the tissue graft from the patient's palate.

Keywords: Periodontics. Gingival recession. Biocompatible materials. Periodontal guided tissue regeneration.

1. INTRODUÇÃO

A recessão gengival ocorre pela exposição da superfície radicular à cavidade oral, ou seja, pelo posicionamento apical da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte (The American Academy of Periodontology 2001). A exposição da raiz à cavidade oral pode trazer consequências estéticas desfavoráveis, presença de lesões cáries e não cáries, hipersensibilidade dentinária (Chambrone et al. 2009), além do progresso da recessão (Hand, Hunt, and Reinhardt 1986).

Visando ao tratamento dessa condição, diversas técnicas de cirurgia plástica periodontal já foram desenvolvidas para alcançar cobertura da raiz com previsibilidade e maior efetividade (Buti et al. 2013; Chambrone, Sukekava, et al. 2010). Visando maximizar os benefícios, tem-se buscado novas técnicas ou associação de diferentes técnicas, como retalho posicionado coronalmente (Allen and Miller 1989; De Sanctis and Zucchelli 2007) associado com enxertos subepiteliais (Moslemi et al. 2011; Felipe et al. 2007), ou uso de procedimentos regenerativos com RPC, como a interposição de barreiras entre a superfície radicular e o retalho (Vignoletti et al. 2011; Michael K McGuire and Scheyer 2010), proteínas da matriz do esmalte (EMD)(Tu et al. 2012; Koop, Merheb, and Quirynen 2012; Eylem Alkan and Parlar 2013) ou aplicação de plasma rico em plaquetas (Keceli et al. 2008); ou ainda a combinação de diversos biomateriais (Alves et al. 2012; Luczyszyn et al. 2007; E. a. Alkan and Parlar 2011; Sallum et al. 2004).

Apesar de se alcançar bons resultados com a utilização do enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (Buti et al. 2013; Tu et al. 2012; Chambrone, Faggion, et al. 2010), sua utilização exige a remoção do enxerto da mucosa palatal do paciente, o que é associado a um alto grau de desconforto e dor pós-operatória (Michael K McGuire and Cochran 2003). Além disso, o tipo de reparo observado após esse procedimento é a formação de um epitélio juncional longo com uma quantidade mínima de nova inserção clínica (Gottlow et al. 1986).

O objetivo deste trabalho é relatar as diversas combinações de biomateriais utilizados no recobrimento radicular, em substituição ao enxerto autógeno de tecido conjuntivo; explorando, assim, as diferenças clínicas e histomorfométricas apresentadas pela utilização desses materiais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Em 1970, a equipe de Raul Caffesse (Guinard and Caffesse 1978) publicou os primeiros estudos clínicos realizando o tratamento de recessões gengivais unitárias. Desde então, se observa uma modificação dos padrões na cirurgia plástica periodontal. Entre 1970 e 1980, o padrão ouro para o recobrimento era considerado o enxerto gengival livre e o retalho posicionado lateralmente, ainda que a evidência científica levasse em consideração apenas séries de casos. Na década de 1980, Allen & Miller (Allen and Miller 1989) propuseram a técnica do retalho posicionado coronariamente, dando início a uma nova era no tratamento, não apenas considerando o recobrimento mas também a aparência estética dos tecidos. Com a introdução do conceito de cirurgia plástica periodontal na década de 1990 (The American Academy of Periodontology 2001), se observou um novo objetivo no tratamento de recessões, buscando a previsibilidade na reconstrução de tecidos moles, e obtendo recobrimento radicular associado a uma estética satisfatória (Cairo et al. 2010; Kerner et al. 2009).

Uma revisão de meta análise Bayesiana recente (Buti et al. 2013) foi conduzida com o objetivo de estabelecer um ranking de eficácia clínica no recobrimento de recessões gengivais utilizando técnicas associadas ao retalho posicionado coronariamente. A utilização do enxerto de tecido subepitelial foi considerada o padrão ouro no recobrimento gengival, pela redução da recessão e ganho de inserção. A utilização do EMD permitiu alta taxa de recobrimento completo, enquanto a utilização de Matriz de colágeno foi considerada tão efetiva quanto o enxerto autógeno para aumento de tecido queratinizado.

A utilização da matriz de colágeno de origem suína (MC) é uma alternativa para a utilização do enxerto autógeno. A estrutura da MC consiste em duas camadas funcionais: uma camada celular oclusiva, com fibras colágenas arranjadas de forma compacta, e uma camada porosa. Está última favorece a formação do coágulo sanguíneo e o crescimento dos tecidos adjacentes, resultando, clinicamente, em maior formação de tecido queratinizado (Lorenzo et al. 2012). Do ponto de vista histológico, a reparação ocorre pela completa incorporação da MC aos tecidos adjacentes, sendo observada a formação de maior quantidade de novo cemento e de nova inserção na parte mais apical do defeito quando comparado ao RPC somente (Vignoletti et al. 2011).

Outro material que tem sido avaliado para o tratamento de recessões gengivais, são as proteínas da matriz do esmalte em forma de gel. O EMD é composto de diferentes

proteínas, 90% das quais são amelogeninas, que tem a capacidade de induzir os processos de regeneração dos tecidos periodontais de maneira semelhante ao desenvolvimento normal dos tecidos (Hammarström, Heijl, and Gestrelius 1997).

Diversos estudos clínicos e em animais têm demonstrado a utilização das proteínas derivadas da matriz de esmalte em procedimentos periodontais regenerativos para a formação de um novo periodonto (Casarin et al. 2010; Koop, Merheb, and Quirynen 2012; Sculean et al. 2008; Peres et al. 2013; Ribeiro et al. 2010; Sallum et al. 2004).

As técnicas e princípios de regeneração tecidual guiada têm sido utilizados para tratar as recessões gengivais, sem a necessidade de remoção de enxerto do palato. Enquanto o principal objetivo do recobrimento seja a cobertura da exposição radicular, a RTG busca a regeneração dos tecidos periodontais (Dodge et al. 2000; H.-L. Wang, Kimble, and Eber 2002).

Em uma revisão recente (Cairo, Nieri, and Pagliaro 2014), foram consideradas as combinações de biomateriais no tratamento das recessões gengivais. Os resultados da meta-análise demonstraram que as associações obtiveram resultados semelhantes ou piores que os casos controle. Os autores demonstraram que clínicos e pesquisadores devem considerar esses achados no planejamento de outros estudos ou no tratamento de recessões gengivais unitárias. Além disso, deve-se levar em consideração o custo/benefício na escolha do tratamento, já que biomateriais possuem um alto custo associado.

Atualmente, estão disponíveis estudos utilizando 7 combinações de biomateriais:

2.1. REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA ASSOCIADA AO ENXERTO ALÓGENO DE OSSO LIOFILIZADO DESMINERALIZADO

As barreiras físicas (membranas) têm sido utilizadas em defeitos periodontais com o objetivo de permitir a regeneração tecidual guiada (RTG). Proposto por Tinti e Vicenzi (Tinti et al. 1992) em uma tentativa de promover um recobrimento estável e a formação de um novo periodonto (cimento, ligamento periodontal e osso), esta técnica tem se mostrado uma alternativa viável quando comparada a outras técnicas de recobrimento radicular utilizados para recessões gengivais (enxerto gengival livre, retalho posicionado, e enxerto subepitelial de tecido conjuntivo). Pelo fato de não utilizar tecido removido de uma área doadora (Sedon et al. 2005), e demonstrar uma capacidade de regeneração histológica (Parma-Benfenati and Tinti 1998; Cortellini, Clauser, and Prato 1993), diversos estudos tem demonstrado a eficácia do procedimento de RTG para o tratamento de recessões gengivais (Elizabeth P. Rosetti et al. 2013; Cortellini et al. 1991; Todescan et al., n.d.; Leknes et al. 2005; Paolantonio 2002; Trombelli et al. 1998; Trombelli et al. 1997; H. L. Wang et al. 2001).

Já os aloenxertos são usados com sucesso na periodontia desde o início da década de 1970, principalmente no tratamento de defeitos periodontais intraósseos, com reparo de aproximadamente 50% de preenchimento dos defeitos intraósseos (Sanders et al. 1983; Sepe et al. 1978; Mellonig et al. 1976). Permite a migração de células mesenquimais, inserção e osteogênese quando implantados em ossos muito vascularizados, e podem induzir a formação óssea endocondral quando implantados em tecidos que de outra forma não formariam osso.

O enxerto alógeno de osso liofilizado desmineralizado (DFDBA), é hoje o material mais comumente utilizado. O DFDBA possui atividade osteoindutora e a capacidade de criar e manter o espaço (Urist 1965), assim, pode ser considerado um bom material para utilização em procedimentos de recobrimento radicular (Hoidal et al. 2008) (Mellonig, Bowers, and Cotton 1981; Mellonig et al. 1976).

Alguns estudos demonstram que a utilização do DFDBA em associação com regeneração tecidual guiada é mais previsível que o uso de membranas isoladamente em tratamento de defeitos intraósseos e em furcas (De Leonardis et al. 1999; Machtei and Schallhorn 1995; Cortellini and Bowers 1995; Mellonig 1984; Bowers et al. 1989).

Duval et al., (Duval et al. 2000) relataram o recobrimento bem sucedido usando membranas reabsorvíveis, com ou sem associação de DFDBA. Foi encontrado uma tendência para melhores resultados no grupo DFDBA; no entanto, eles não encontraram nenhuma diferença estatística entre os grupos.

Rosetti et al. (Elizabeth P. Rosetti et al. 2013), compararam os resultados clínicos produzidos pela associação de enxerto ósseo e membrana e a utilização de enxerto conjuntivo após 30 meses. Ambos procedimentos conseguiram taxas de recobrimento semelhantes, com 87% para o GTR-DFDBA e 95,9% para SCTG, e redução no tamanho da recessão de 3,25mm para o primeiro e 3,9mm para o segundo. O ganho de tecido queratinizado foi de 1,1mm a mais para o grupo STCG, estatisticamente significante. As duas técnicas levaram a resultados favoráveis e estabilidade a longo prazo, no entanto o STCG apresentou maior formação de tecido queratinizado.

Um trabalho semelhante realizado por Zuccheli et al., (Zucchelli et al. 1998) com 12 meses de acompanhamento utilizando GTR ou SCTG, observou um recobrimento de 85,7% para o uso de membranas e de 93,5% para SCTG, demonstrando assim, eficiências semelhantes para ambos procedimentos. Também foi observado que o tamanho da recessão não é um parâmetro que influencia a escolha do procedimento cirúrgico.

Kimble et al. (Kimble et al. 2004), não apresentaram resultados diferentes significantes entre o grupo teste (membrana e DFDBA) e controle (membrana isolada) para o recobrimento com média de 74,3% para o teste e 68,4% para o controle.

Dodge et al. (Dodge et al. 2000), trataram pacientes com recessão gengival utilizando princípios de regeneração tecidual guiada. A efetividade de uma membrana reabsorvível foi comparada com associação de enxerto ósseo homólogo desmineralizado e liofilizado. A associação demonstrou maior porcentagem de recobrimento e diminuição da deiscência óssea quando comparado a membrana isoladamente. Houve 90% de recobrimento médio de tecido mole para a associação e 78% para apenas a membrana. Para a diminuição da deiscência óssea, 75% do defeito foi reduzido para a associação e 30 % para a membrana.

De acordo com Sculean et al. (Sculean, Nikolidakis, and Schwarz 2008), um reparo histologicamente superior pode ser obtido pela combinação de membranas e enxertos quando comparado pelo uso isolado de cada biomaterial.

Uma revisão sistemática com meta-análises Chambrone et al., demonstrou que poucos ensaios clínicos compararam os efeitos da associação de membranas e substitutos ósseos em relação ao uso de SCTG. (Chambrone, Sukekava, et al. 2010)

Em um estudo em cachorros, foi avaliado histometricamente em cachorros a utilização de membranas reabsorvíveis com DFDBA e retalho posicionado coronalmente. O grupo com associação de biomateriais apresentou maior extensão de cimento neoformado, osso e menor recessão gengival residual (Elizabeth Pimentel Rosetti et al. 2009).

2.2. REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA ASSOCIADA À HIDROXIAPATITA

A hidroxiapatita é um composto inorgânico com estrutura cristalina semelhante a do osso. Embora muito utilizada, a HA não apresenta boas propriedades de osteoindução. No entanto, esse material tem se mostrado capaz de integrar-se ao leito receptor, com capacidade de osteocondução e apresentando êxito na reconstrução de falhas ósseas e defeitos periodontais intraósseos (Caria et al. 2007; Dahlin, Simion, and Hatano 2010).

Paolantonio comparou a utilização de regeneração tecidual guiada com a associação à Hidroxiapatita. O recobrimento médio obtido foi de 81% para a membrana e 87,12% para a associação. Recobrimento total foi obtido 40% e 53,3% respectivamente (Paolantonio 2002).

2.3. REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA ASSOCIADA ÀS PROTEÍNAS DA MATRIX DO ESMALTE

Com objetivo de se obter a regeneração dos tecidos de suporte do dente, incluindo cimento, ligamento periodontal e osso alveolar em uma superfície anteriormente contaminada; diversos procedimentos já foram propostos, como a utilização de enxertos ou substitutos ósseos (Bowers et al. 1989), regeneração tecidual guiada (Nyman et al. 1982), fatores de crescimento (Lynch et al. 1989; Lynch et al. 1991; Howell et al. 1997), proteínas derivadas da matriz do esmalte (E. a. Alkan and Parlar 2011; Eylem Alkan and Parlar 2013; Sallum et al. 2004) ou, ainda, a combinação desses procedimentos (H.-L. Wang, Kimble, and Eber 2002; Trabulsi et al. 2004).

O resultado de uma revisão sistemática com meta-análise demonstrou que o apesar de possuir bons resultados, os enxertos ósseos não são sempre previsíveis. Quando avaliados os resultados dos procedimentos de RTG em comparação a técnica de retalho posicionado coronariamente, a RTG se mostra mais eficaz. No entanto, observa-se uma grande variação nos resultados desta técnica (Needleman et al. 2006).

Atualmente, bons resultados têm sido encontrados com a utilização das proteínas derivadas da matriz do esmalte, comercialmente disponível no Brasil como Emdogain® (Straumann). O principal constituinte do Emdogain é a Amelogenina, proteína que se expressa entre a dentina periférica e o cimento em formação durante a rizogênese (Hammarström, Heijl, and Gestrelus 1997).

Uma revisão sistemática investigando os efeitos da adição do EMD nos procedimentos de recobrimento gengival, demonstram um aumento significativo na porcentagem de recobrimento radicular completo, obtendo resultados semelhantes ao enxerto subepitelial de tecido conjuntivo (Cairo, Pagliaro, and Nieri 2008).

Em outra revisão, o uso do EMD no recobrimento radicular apresenta resultados superiores quando comparado ao grupo controle mas é tão eficiente quanto o enxerto subepitelial de tecido conjuntivo (Koop, Merheb, and Quirynen 2012).

Trabulsi et al., avaliaram 26 pacientes utilizando RTG isoladamente ou associada ao EMD. Ambos grupos mostraram resultados favoráveis com o passar do tempo, mas não apresentavam diferenças estatísticas entre os grupos. Após 6 meses, a porcentagem de recobrimento foi de 75% para o RTG e 63% para a associação, sem diferença estatística. Ao final do estudo, concluíram que a aplicação do EMD a membrana do RTG não trouxe benefícios clínicos no resultado final (Trabulsi et al. 2004).

2.4.BETA-TRICÁLCIO FOSFATO ASSOCIADO A FATORES DE CRESCIMENTO DERIVADO DE PLAQUETAS RECOMBINANTE HUMANO

Para evitar a necessidade de remoção de enxertos autógenos, a engenharia de tecidos tem buscado técnicas mais eficientes, previsíveis e menos invasivas, com a finalidade de reconstruir tecidos, através da manipulação de células, matrizes e

sinalizadores moleculares. Dentre os sinalizadores moleculares que são utilizados, podemos citar o fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano (rhPDGF-BB).

Os fatores de crescimento estão presentes em diversos tecidos, principalmente quando estão em fase de remodelação ou reparação, apresentando papel fundamental nos processos de proliferação celular, diferenciação, quimiotaxia e formação de matriz (Howell et al. 1997). O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é uma proteína, armazenada principalmente nos grânulos- α plaquetários (Lynch et al. 1991), e desempenha seus efeitos sobre células alvo pela ativação dos receptores α e β , que expressam sinais mitogênicos.

A atividade mitogênica do PDGF-BB foi observada sobre diversos tipos celulares, principalmente em osteoblastos e fibroblastos do ligamento periodontal (Dennison et al. 1994) promovendo angiogênese, e complementando a ação do fator de crescimento vascular endotelial (VEGE) (Hollinger et al. 2008) mostrando ser de grande importância no processo de regeneração tecidual.

Desde que Lynch et al. (Lynch et al. 1989) demonstraram que o PDGF aumentou a regeneração dos tecidos periodontais, vários estudos foram realizados, confirmando esses resultados (Nevins et al. 2005; Nevins et al. 2003; Lynch et al. 1991). A partir de um ensaio clínico inicial em humanos, foi demonstrado que a aplicação de PDGF-BB e IGF-1 resultou em aumento significativo no preenchimento ósseo de defeitos periodontais, quando comparado ao retalho isoladamente (Howell et al. 1997). Após aprovação pela FDA (Food and Drug Administration), foi disponibilizado comercialmente com o nome de GEM 21S.

Estudos em culturas de células ósseas têm demonstrado que a incorporação de PDGF-BB em materiais aloplásticos e enxertos xenógenos melhora a resposta biológica regenerativa desses materiais (Lee et al. 2000; Bateman et al. 2005).

Diversos estudos clínicos demonstraram o potencial regenerativo do rhPDGF-BB em defeitos periodontais (Nevins et al. 2005; Nevins et al. 2003; Mellonig 1984). Em 2 estudos clínicos randomizados, foi demonstrado um significativo ganho de inserção clínica e maior preenchimento ósseo observado radiograficamente nos sítios que receberam rhPDGF-BB, quando comparado aos sítios que receberam somente a matriz

de β TCP (Nevins et al. 2005; Jayakumar et al. 2011). Dentre os estudos clínicos em humanos, alguns deles demonstraram regeneração periodontal comprovada histologicamente (Nevins et al. 2003).

Em relação aos biomateriais utilizados como matrizes, são observados estudos utilizando o β TCP, enxerto ósseo alógeno mineralizado (FDBA) e desmineralizado (DFDBA), osso bovino inorgânico e osso autógeno também apresentando bons resultados na reconstrução óssea, demonstrando o potencial regenerativo deste sinalizador molecular com diversos tipos de materiais (Cury and Guimarães 2012).

Alguns estudos avaliaram diretamente a combinação destes materiais no tratamento de recessões gengivais. McGuire et al., acompanharam 30 pacientes por 5 anos em um estudo de boca dividida, e observaram que apesar de ambas técnicas apresentarem resultados positivos, o grupo controle - enxerto subepitelial de tecido conjuntivo, apresentava maior redução de retração e maior percentagem de recobrimento (M K McGuire, Scheyer, and Snyder 2014). Em outro estudo com recessões múltiplas, os autores encontraram uma média de recobrimento de 87,7% para o grupo teste, contra 91,3% para o grupo controle – ESTC, demonstrando assim a eficiência da combinação de rhPDGF-BB e b-TCP s no tratamento de recessões gengivais (Deshpande, Koudale, and Bhongade 2014).

Quando avaliado histologicamente recessões em humanos, foi observado que o grupo com associação dos biomateriais rhPDGF-BB e b-TCP promoveu regeneração do cimento, do ligamento periodontal, e do osso alveolar de suporte; diferente do grupo controle com ESTC (Michael K McGuire et al. 2009).

2.5. MATRIZ DÉRMICA ACELULAR ASSOCIADA A PROTEÍNAS DA MATRIX DO ESMALTE

O enxerto com matriz de tecido conjuntivo (dérmica), acelular foi introduzido como um possível substituto ao enxerto autógeno. Esse material é derivado de pele humana, da qual todas as células e proteínas antigênicas são removidas, resultando em uma matriz de colágeno, que serve de arcabouço para células e vasos proliferarem (Cheng et al. 2007).

A matriz dérmica acelular (MDA) tem sido extensivamente utilizada como um substituto para o enxerto de tecido conjuntivo obtido do palato e na regeneração de tecido gengival queratinizado, sem necessidade de um enxerto autógeno.

O enxerto de matriz dérmica acelular (ADM) é utilizado como um substituto para o ESTC nos procedimentos de recobrimento gengival; e, com base em estudos clínicos e relatos de caso, se provou um método eficaz de alcançar a cobertura radicular (Aichelmann-Reidy et al. 2001; Paolantonio et al. 2002).

Em um estudo com 82 sítios com recessão, o EMD em associação com ADM resultou em um aumento estatisticamente significativo na quantidade de tecido queratinizado, sem, no entanto, apresentar diferenças no nível de inserção clínica ou na porcentagem de cobertura radicular quando comparado ao grupo de ADM isoladamente (Shin et al. 2007).

Alves et al. avaliaram a associação desses biomateriais em recessões de fumantes. No entanto, não encontraram diferenças. Para esses autores, o uso do EMD com ADMG poderia ser uma alternativa para aumentar eficiência na potência de reparo em fumantes, uma vez que o EMD tem a capacidade estimular a angiogênese (Alves et al. 2012). Pelo fato da ADM ser uma estrutura avascular e acelular, dependente de células e vasos do sítio receptor para conseguir reorganização, o EMD poderia facilitar esse processo (Wainwright 1995).

Em estudos histológicos foi verificado que o EMD não contribui para um resultado superior quando associado com o ADMG. A quantidade de novo cemento, novo osso, nível gengival, e extensão dos defeitos não diferiram entre os grupos (de Oliveira et al. 2005; Pourabbas et al., n.d.).

2.6. MATRIZ DÉRMICA ACELULAR ASSOCIADA A FIBROBLASTOS GENGIVAIS

As vantagens do uso de ADM como um substituto para o ESTC são a quantidade ilimitada de material, diminuição do tempo cirúrgico, redução do desconforto, diminuição dos riscos de complicações pós-operatórias (Novaes et al. 2002). No entanto, a ausência de células e vasos fazem que a incorporação do tecido seja mais lenta quando comparado ao tecido conjuntivo. Diferente do enxerto autógeno que será revascularizado com base em anastomoses entre vasos pré-existentes no enxerto, o ADM é uma estrutura avascular

e acelular, dependendo de células e vasos do sítio receptor para conseguir reorganização (Wainwright 1995).

Assim, a inserção de células dos fibroblastos gengivais poderia melhorar os resultados obtidos apenas com a utilização da ADM. A metodologia mais comum para utilização de células como os fibroblastos gengivais, inclui a estratégia de expansão de células em um ambiente *ex vivo*, seguido pelo transplante autólogo das células em uma região de defeito (Jhaveri et al. 2010; Michael K McGuire et al. 2011; Morelli et al. 2011; Rodrigues et al. 2010). A maior parte dos estudos tem se focado na expansão desse tipo celular, por acreditar que esse fenótipo é capaz de produzir colágeno e fatores de crescimento (Michael K McGuire et al. 2011; Jhaveri et al. 2010). Assim, os fibroblastos possuem um importante papel na formação e reparo dos tecidos periodontais.

Essas células são inseridas no defeito utilizando um arcabouço de outro material. Diversos arcabouços têm sido estudados, incluindo colágeno, ácido hialurônico e ADMG (Morelli et al. 2011; Lotfi et al. 2011; Prato et al. 2003).

Rodrigues et al., avaliaram *in vitro*, a distribuição, proliferação e viabilidade de fibroblastos gengivais humanos cultivados em MDA. Fibroblastos gengivais foram cultivados sobre MDA por até 21 dias. Os seguintes parâmetros foram avaliados: distribuição, proliferação e viabilidade celular. Os resultados sugeriram que os fibroblastos cultivados sobre a MDA por 14 dias permitiram boas condições de adesão e espraiamento das células sobre a matriz, porém, a migração de células para o interior da matriz foi limitada (Rodrigues et al. 2010).

Jhaveri et al., estudaram a utilização da MDA como um carreador para os fibroblastos gengivais autógenos em recessões gengivais. Foram utilizados 10 pacientes em um estudo de boca dividida. Apesar de se encontrarem diferenças entre os tempos, esse resultado não foi encontrado entre o grupo teste e controle. No entanto, quando avaliado a inflamação, foi observado que o grupo teste apresentava menos inflamação que o controle. Os autores deixam claro que por se tratar de um estudo inicial, a amostra reduzida poderia influenciar os resultados; e a falta da histologia poderia ocultar os benefícios regenerativos da combinação (Jhaveri et al. 2010).

O alto custo da engenharia tecidual comparado aos métodos tradicionais deve ser levado em consideração (Jhaveri et al. 2010).

2.7. REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA ASSOCIADA A FIBROBLASTOS GENGIVAIS

Apenas um estudo clínico foi identificado utilizando regeneração tecidual guiada associado a fibroblastos gengivais autógenos. Köseoglu et al., realizaram um estudo de boca dividida em 11 pacientes com retração gengival Classe I de Miller. Ambos tratamentos resultaram em recobrimento gengival quando comparado ao baseline, e o grupo teste apresentou maior taxa de recobrimento quando comparado ao controle em todos os tempos (Köseoglu et al. 2013).

O uso da engenharia tecidual ainda está em desenvolvimento, possuindo muitas vantagens para a medicina e odontologia regenerativas. No entanto, muito se deve avançar antes de se tornar um procedimento comum na odontologia.

3. CONCLUSÃO

A busca do conforto e bem estar do paciente parece ser primordial na decisão do melhor tratamento. A utilização de diversas técnicas, materiais e combinações se justificam na diminuição do desconforto e morbidade pós operatória da remoção do enxerto de tecido conjuntivo do palato do paciente. No entanto, as principais análises encontradas na literatura se baseiam em medidas clínicas, com grande variação intra e inter estudos.

A busca pela estética é outro fator que levam os pacientes à busca pelo tratamento. Estudos que abordam a visão do paciente são raros e precisam ainda de muito desenvolvimento.

A justificativa mais plausível pela associação de biomateriais parece ser a tentativa de regeneração dos tecidos periodontais perdidos. A maioria dos biomateriais aparenta ter algum traço regenerativo. A busca pela associação e seus benefícios clínicos foram poucas vezes abordadas na literatura. Existe, assim, a necessidade de estudos em modelos animais tratando da regeneração possível com e sem associação de biomateriais.

REFERÊNCIAS

- Aichelmann-Reidy, M E, R a Yukna, G H Evans, H F Nasr, and E T Mayer. 2001. "Clinical Evaluation of Acellular Allograft Dermis for the Treatment of Human Gingival Recession." *The Journal of Periodontology* 72 (8): 998–1005. doi:10.1902/jop.2001.72.8.998.
- Alkan, E. a., and a. Parlar. 2011. "EMD or Subepithelial Connective Tissue Graft for the Treatment of Single Gingival Recessions: A Pilot Study." *Journal of Periodontal Research* 46 (1): 637–42. doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01381.x.
- Alkan, Eylem, and Ates Parlar. 2013. "Enamel Matrix Derivative (Emdogain) or Subepithelial Connective Tissue Graft for the Treatment of Adjacent Multiple Gingival Recessions: A Pilot Study." *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 33 (5): 619–25. doi:10.11607/prd.1337.
- Allen, E P, and P D Jr Miller. 1989. "Coronal Positioning of Existing Gingiva: Short Term Results in the Treatment of Shallow Marginal Tissue Recession." *Journal of Periodontology* 60 (6). UNITED STATES: 316–19. doi:10.1902/jop.1989.60.6.316.
- Alves, Luciana B., Priscila P. Costa, Sérgio Luís Scombatti De Souza, Márcio F. De Moraes Grisi, Daniela B. Palioto, Mario Taba, and Arthur B. Novaes. 2012. "Acellular Dermal Matrix Graft with or without Enamel Matrix Derivative for Root Coverage in Smokers: A Randomized Clinical Study." *Journal of Clinical Periodontology* 39: 393–99. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01851.x.
- Bateman, Jeremy, Giuseppe Intini, Joseph Margarone, Samuel Goodloe, Peter Bush, Samuel E Lynch, and Rosemary Dziak. 2005. "Platelet-Derived Growth Factor Enhancement of Two Alloplastic Bone Matrices." *Journal of Periodontology* 76 (11). United States: 1833–41. doi:10.1902/jop.2005.76.11.1833.
- Bowers, G M, B Chadroff, R Carnevale, J Mellonig, R Corio, J Emerson, M Stevens, and E Romberg. 1989. "Histologic Evaluation of New Attachment Apparatus Formation in Humans. Part III." *Journal of Periodontology* 60 (12). UNITED STATES: 683–93. doi:10.1902/jop.1989.60.12.683.
- Buti, Jacopo, Michela Baccini, Michele Nieri, Michele La Marca, and Giovan P. Pini-Prato. 2013. "Bayesian Network Meta-Analysis of Root Coverage Procedures: Ranking Efficacy and Identification of Best Treatment." *Journal of Clinical Periodontology* 40: 372–86. doi:10.1111/jcpe.12028.
- Cairo, Francesco, Michele Nieri, Marcello Cattabriga, Pierpaolo Cortellini, Sergio De Paoli, Massimo De Sanctis, Alberto Fonzar, et al. 2010. "Root Coverage Esthetic Score after Treatment of Gingival Recession: An Interrater Agreement Multicenter Study." *The Journal of Periodontology* 81 (12): 1752–58. doi:10.1902/jop.2010.100278.

- Cairo, Francesco, Michele Nieri, and Umberto Pagliaro. 2014. "Efficacy of Periodontal Plastic Surgery Procedures in the Treatment of Localized Facial Gingival Recessions. A Systematic Review." *Journal of Clinical Periodontology* 41 Suppl 1: S44–62. doi:10.1111/jcpe.12182.
- Cairo, Francesco, Umberto Pagliaro, and Michele Nieri. 2008. "Treatment of Gingival Recession with Coronally Advanced Flap Procedures: A Systematic Review." *Journal of Clinical Periodontology* 35 (8 Suppl). Denmark: 136–62. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01267.x.
- Caria, Paulo H F, Elizabeth Y Kawachi, Celso A Bertran, and Jose A Camilli. 2007. "Biological Assessment of Porous-Implant Hydroxyapatite Combined with Periosteal Grafting in Maxillary Defects." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 65 (5). United States: 847–54. doi:10.1016/j.joms.2006.05.059.
- Casarin, Renato Corrêa Viana, Érica Del Peloso Ribeiro, Francisco Humberto Nociti, Antônio Wilson Sallum, Gláucia Maria Bovi Ambrosano, Enilson Antnio Sallum, and Márcio Zaffalon Casati. 2010. "Enamel Matrix Derivative Proteins for the Treatment of Proximal Class II Furcation Involvements: A Prospective 24-Month Randomized Clinical Trial." *Journal of Clinical Periodontology* 37: 1100–1109. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01614.x.
- Chambrone, Leandro, Clovis Mariano Faggion, Claudio Mendes Pannuti, and Luiz a. Chambrone. 2010. "Evidence-Based Periodontal Plastic Surgery: An Assessment of Quality of Systematic Reviews in the Treatment of Recession-Type Defects." *Journal of Clinical Periodontology* 37: 1110–18. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01634.x.
- Chambrone, Leandro, Luiz a. Lima, Francisco E. Pustiglioni, and Luiz Armando Chambrone. 2009. "Systematic Review of Periodontal Plastic Surgery in the Treatment of Multiple Recession-Type Defects." *Journal of the Canadian Dental Association* 75 (3). doi:10.1038/sj.bdj.2009.527.
- Chambrone, Leandro, Flávia Sukekava, Maurício G Araújo, Francisco E Pustiglioni, Luiz Armando Chambrone, and Luiz a Lima. 2010. "Root-Coverage Procedures for the Treatment of Localized Recession-Type Defects: A Cochrane Systematic Review." *The Journal of Periodontology* 81 (4): 452–78. doi:10.1902/jop.2010.090540.
- Cheng, Y-F, J-W Chen, S-J Lin, and H-K Lu. 2007. "Is Coronally Positioned Flap Procedure Adjunct with Enamel Matrix Derivative or Root Conditioning a Relevant Predictor for Achieving Root Coverage? A Systemic Review." *Journal of Periodontal Research* 42 (5). Denmark: 474–85. doi:10.1111/j.1600-0765.2007.00971.x.
- Cortellini, P, and G M Bowers. 1995. "Periodontal Regeneration of Intrabony Defects: An Evidence-Based Treatment Approach." *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 15 (2). UNITED STATES: 128–45.

- Cortellini, P, C Clauser, and G P Prato. 1993. "Histologic Assessment of New Attachment Following the Treatment of a Human Buccal Recession by Means of a Guided Tissue Regeneration Procedure." *Journal of Periodontology* 64 (5). UNITED STATES: 387–91. doi:10.1902/jop.1993.64.5.387.
- Cortellini, P, M DeSanctis, G Pini Prato, C Baldi, and C Clauser. 1991. "Guided Tissue Regeneration Procedure Using a Fibrin-Fibronectin System in Surgically Induced Recession in Dogs." *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 11 (2). UNITED STATES: 150–63.
- Cury, Vanessa F., and Marcus M. Guimarães. 2012. "Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas Na Implantodontia. Novas Perspetivas de Tratamento Para Reconstrução Óssea." *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria E Cirurgia Maxilofacial* 53 (1): 60–66. doi:10.1016/j.rpemd.2011.11.005.
- Dahlin, C., M. Simion, and N. Hatano. 2010. "Long-Term Follow-Up on Soft and Hard Tissue Levels Following Guided Bone Regeneration Treatment in Combination with a Xenogeneic Filling Material: A 5-Year Prospective Clinical Study." *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 12: 263–70. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00163.x.
- De Leonardis, D, A K Garg, V Pedrazzoli, and G E Pecora. 1999. "Clinical Evaluation of the Treatment of Class II Furcation Involvements with Bioabsorbable Barriers Alone or Associated with Demineralized Freeze-Dried Bone Allografts." *Journal of Periodontology* 70 (1). UNITED STATES: 8–12. doi:10.1902/jop.1999.70.1.8.
- De Oliveira, Cristiane Aparecida, Luís Carlos Spolidório, Joni Augusto Cirelli, and Roseemary Adriana Chiérici Marcantonio. 2005. "Acellular Dermal Matrix Allograft Used Alone and in Combination with Enamel Matrix Protein in Gingival Recession: Histologic Study in Dogs." *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 25: 595–603.
- De Sanctis, Massimo, and G. Zucchelli. 2007. "Coronally Advanced Flap: A Modified Surgical Approach for Isolated Recession-Type Defects: Three-Year Results." *Journal of Clinical Periodontology* 34: 262–68. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.01039.x.
- Dennison, D K, D R Vallone, G J Pinero, B Rittman, and R G Caffesse. 1994. "Differential Effect of TGF-Beta 1 and PDGF on Proliferation of Periodontal Ligament Cells and Gingival Fibroblasts." *Journal of Periodontology* 65 (7). UNITED STATES: 641–48. doi:10.1902/jop.1994.65.7.641.
- Deshpande, Aniruddha, Somnath B Koudale, and Manohar L Bhongade. 2014. "A Comparative Evaluation of rhPDGF-BB + B-TCP and Subepithelial Connective Tissue Graft for the Treatment of Multiple Gingival Recession Defects in Humans." *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 34: 241–49. doi:10.11607/prd.1726.
- Dodge, J R, H Greenwell, C Drisko, J W Wittwer, J Yancey, and G Rebitski. 2000. "Improved Bone Regeneration and Root Coverage Using a Resorbable Membrane

with Physically Assisted Cell Migration and DFDBA.” *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 20: 398–411.

Duval, B T, J G Maynard, J C Gunsolley, and T C Waldrop. 2000. “Treatment of Human Mucogingival Defects Utilizing a Bioabsorbable Membrane with and without a Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft.” *Journal of Periodontology* 71 (11). United States: 1687–92. doi:10.1902/jop.2000.71.11.1687.

Felipe, Maria Emília M.C., Patrícia F. Andrade, Marcio F.M. Grisi, Sérgio L.S. Souza, Mário Taba, Daniela B. Palioto, and Arthur B. Novaes. 2007. “Comparison of Two Surgical Procedures for Use of the Acellular Dermal Matrix Graft in the Treatment of Gingival Recessions: A Randomized Controlled Clinical Study.” *Journal of Periodontology* 78 (July): 1209–17. doi:10.1902/jop.2007.060356.

Gottlow, J, S Nyman, T Karring, and J Lindhe. 1986. “Treatment of Localized Gingival Recessions with Coronally Displaced Flaps and Citric Acid. An Experimental Study in the Dog.” *Journal of Clinical Periodontology* 13 (1). DENMARK: 57–63.

Guinard, E A, and R G Caffesse. 1978. “Treatment of Localized Gingival Recessions. Part III. Comparison of Results Obtained with Lateral Sliding and Coronally Repositioned Flaps.” *Journal of Periodontology* 49 (9). UNITED STATES: 457–61. doi:10.1902/jop.1978.49.9.457.

Hammarström, L, L Heijl, and S Gestrelus. 1997. “Periodontal Regeneration in a Buccal Dehiscence Model in Monkeys after Application of Enamel Matrix Proteins.” *Journal of Clinical Periodontology* 24: 669–77. doi:10.1111/j.1600-051X.1997.tb00248.x.

Hand, J S, R J Hunt, and J W Reinhardt. 1986. “The Prevalence and Treatment Implications of Cervical Abrasion in the Elderly.” *Gerodontology* 2 (5). DENMARK: 167–70.

Hoidal, Matt J, Brently a Grimard, Michael P Mills, John D Schoolfield, James T Mellonig, and Brian L Mealey. 2008. “Clinical Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft with and without Enamel Matrix Derivative for the Treatment of Periodontal Osseous Defects in Humans.” *The Journal of Periodontology* 79 (December): 2273–80. doi:10.1902/jop.2008.080259.

Hollinger, Jeffrey O, Charles E Hart, Steven N Hirsch, Samuel Lynch, and Gary E Friedlaender. 2008. “Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor: Biology and Clinical Applications.” *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 90 Suppl 1 (February). United States: 48–54. doi:10.2106/JBJS.G.01231.

Howell, T H, J P Fiorellini, D W Paquette, S Offenbacher, W V Giannobile, and S E Lynch. 1997. “A Phase I/II Clinical Trial to Evaluate a Combination of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB and Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-I in Patients with Periodontal Disease.” *Journal of Periodontology* 68 (12). UNITED STATES: 1186–93. doi:10.1902/jop.1997.68.12.1186.

- Jayakumar, Avula, Palaparathi Rajababu, Surabhi Rohini, Kalakonda Butchibabu, Anumala Naveen, Pathakota Krishnajaneya Reddy, Sisinty Vidyasagar, Durvasula Satyanarayana, and Sayini Pavan Kumar. 2011. "Multi-Centre, Randomized Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor with Beta-Tricalcium Phosphate in Human Intra-Osseous Periodontal Defects." *Journal of Clinical Periodontology* 38 (2). Denmark: 163–72. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01639.x.
- Jhaveri, Hiral M, Mahesh S Chavan, Geetanjali B Tomar, Vijay L Deshmukh, Mohan R Wani, and Preston D Miller. 2010. "Acellular Dermal Matrix Seeded with Autologous Gingival Fibroblasts for the Treatment of Gingival Recession: A Proof-of-Concept Study." *The Journal of Periodontology* 81 (4): 616–25. doi:10.1902/jop.2009.090530.
- Keceli, Huseyin Gencay, Dilek Sengun, Atilla Berberoglu, and Erdem Karabulut. 2008. "Use of Platelet Gel with Connective Tissue Grafts for Root Coverage: A Randomized-Controlled Trial." *Journal of Clinical Periodontology* 35 (3). Denmark: 255–62. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01181.x.
- Kerner, Stéphane, Sandrine Katsahian, Alexandre Sarfati, Stéphane Korngold, Sébastien Jakmakjian, Bruno Tavernier, Fabien Valet, and Philippe Bouchard. 2009. "A Comparison of Methods of Aesthetic Assessment in Root Coverage Procedures." *Journal of Clinical Periodontology* 36 (2001): 80–87. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01348.x.
- Kimble, Kenneth M, Robert M Eber, Stephen Soehren, Yu Shyr, and Hom-Lay Wang. 2004. "Treatment of Gingival Recession Using a Collagen Membrane with or without the Use of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft for Space Maintenance." *The Journal of Periodontology* 75 (2): 210–20. doi:10.1902/jop.2004.75.2.210.
- Koop, Richard, Joe Merheb, and Marc Quirynen. 2012. "Periodontal Regeneration With Enamel Matrix Derivative in Reconstructive Periodontal Therapy: A Systematic Review." *Journal of Periodontology* 83 (June). United States: 707–20. doi:10.1902/jop.2011.110266.
- Köseoğlu, Serhat, İsmet Duran, Mehmet Sağlam, S Buket Bozkurt, Osman S Kırtıloğlu, and Sema S Hakkı. 2013. "Efficacy of Collagen Membrane Seeded with Autologous Gingival Fibroblasts in Gingival Recession Treatment: A Randomized, Controlled Pilot Study." *Journal of Periodontology* 84 (10): 1416–24. doi:10.1902/jop.2012.120529.
- Lee, Y M, Y J Park, S J Lee, Y Ku, S B Han, P R Klokkevold, and C P Chung. 2000. "The Bone Regenerative Effect of Platelet-Derived Growth Factor-BB Delivered with a Chitosan/tricalcium Phosphate Sponge Carrier." *Journal of Periodontology* 71 (3). UNITED STATES: 418–24. doi:10.1902/jop.2000.71.3.418.
- Leknes, Knut N, Evandro S Amarante, Daniel E Price, Olav E Boe, Ragnfrid J Skavland, and Tryggve Lie. 2005. "Coronally Positioned Flap Procedures with or without a Biodegradable Membrane in the Treatment of Human Gingival

- Recession. A 6-Year Follow-up Study.” *Journal of Clinical Periodontology* 32 (5). Denmark: 518–29. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00706.x.
- Lorenzo, Ramón, Virginia García, Marco Orsini, Conchita Martin, and Mariano Sanz. 2012. “Clinical Efficacy of a Xenogeneic Collagen Matrix in Augmenting Keratinized Mucosa around Implants: A Randomized Controlled Prospective Clinical Trial.” *Clinical Oral Implants Research* 23: 316–24. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02260.x.
- Lotfi, Ghogha, Mohammad Ali Shokrgozar, Rasoul Mofid, Fatemeh Mashhadi Abbas, Farzin Ghanavati, Alireza Akbarzadeh Bagheban, and Ramin Pajoum Shariati. 2011. “A Clinical and Histologic Evaluation of Gingival Fibroblasts Seeding on a Chitosan-Based Scaffold and Its Effect on the Width of Keratinized Gingiva in Dogs.” *Journal of Periodontology* 82 (9). United States: 1367–75. doi:10.1902/jop.2011.100604.
- Luczyszyn, Sonia M, Márcio F M Grisi, Arthur B Novaes, Daniela B Palioto, Sérgio L S Souza, and Mario Taba. 2007. “Histologic Analysis of the Acellular Dermal Matrix Graft Incorporation Process: A Pilot Study in Dogs.” *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 27: 341–47.
- Lynch, S E, G R de Castilla, R C Williams, C P Kiritsy, T H Howell, M S Reddy, and H N Antoniades. 1991. “The Effects of Short-Term Application of a Combination of Platelet-Derived and Insulin-like Growth Factors on Periodontal Wound Healing.” *Journal of Periodontology* 62 (7). UNITED STATES: 458–67. doi:10.1902/jop.1991.62.7.458.
- Lynch, S E, R C Williams, A M Polson, T H Howell, M S Reddy, U E Zappa, and H N Antoniades. 1989. “A Combination of Platelet-Derived and Insulin-like Growth Factors Enhances Periodontal Regeneration.” *Journal of Clinical Periodontology* 16 (8). DENMARK: 545–48.
- Machtei, E E, and R G Schallhorn. 1995. “Successful Regeneration of Mandibular Class II Furcation Defects: An Evidence-Based Treatment Approach.” *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 15 (2). UNITED STATES: 146–67.
- McGuire, M K, E T Scheyer, and M B Snyder. 2014. “Evaluation of Recession Defects Treated With Coronally Advanced Flaps and Either Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB Plus Beta Tricalcium Phosphate or Connective Tissue: Comparison of Clinical Parameters at 5 Years.” *Journal of Periodontology*, no. October. doi:10.1902/jop.2014.140006.
- McGuire, Michael K, and David L Cochran. 2003. “Evaluation of Human Recession Defects Treated with Coronally Advanced Flaps and Either Enamel Matrix Derivative or Connective Tissue. Part 2: Histological Evaluation.” *The Journal of Periodontology* 74 (November): 1126–35. doi:10.1902/jop.2012.110373.
- McGuire, Michael K, and E Todd Scheyer. 2010. “Xenogeneic Collagen Matrix with Coronally Advanced Flap Compared to Connective Tissue with Coronally

- Advanced Flap for the Treatment of Dehiscence-Type Recession Defects.” *The Journal of Periodontology* 81 (8): 1108–17. doi:10.1902/jop.2010.090698.
- McGuire, Michael K, E Todd Scheyer, Marc L Nevins, Rodrigo Neiva, David L Cochran, James T Mellonig, William V Giannobile, and Damien Bates. 2011. “Living Cellular Construct for Increasing the Width of Keratinized Gingiva: Results from a Randomized, within-Patient, Controlled Trial.” *Journal of Periodontology* 82 (10). United States: 1414–23. doi:10.1902/jop.2011.100671.
- McGuire, Michael K, Todd Scheyer, Myron Nevins, and Peter Schupbach. 2009. “Evaluation of Human Recession Defects Treated with Coronally Advanced Flaps and Either Purified Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB with Beta Tricalcium Phosphate or Connective Tissue: A Histologic and Microcomputed Tomographic Examination.” *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 29: 7–21. doi:10.1902/jop.2014.140006.
- Mellonig, J T. 1984. “Decalcified Freeze-Dried Bone Allograft as an Implant Material in Human Periodontal Defects.” *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 4 (6). UNITED STATES: 40–55.
- Mellonig, J T, G M Bowers, R W Bright, and J J Lawrence. 1976. “Clinical Evaluation of Freeze-Dried Bone Allografts in Periodontal Osseous Defects.” *Journal of Periodontology* 47 (3). UNITED STATES: 125–31. doi:10.1902/jop.1976.47.3.125.
- Mellonig, J T, G M Bowers, and W R Cotton. 1981. “Comparison of Bone Graft Materials. Part II. New Bone Formation with Autografts and Allografts: A Histological Evaluation.” *Journal of Periodontology* 52 (6). UNITED STATES: 297–302. doi:10.1902/jop.1981.52.6.297.
- Morelli, T, R Neiva, M L Nevins, M K McGuire, E T Scheyer, T-J Oh, T M Braun, J E Nor, D Bates, and W V Giannobile. 2011. “Angiogenic Biomarkers and Healing of Living Cellular Constructs.” *Journal of Dental Research* 90 (4). United States: 456–62. doi:10.1177/0022034510389334.
- Moslemi, Neda, Mahvash Mousavi Jazi, Farideh Haghghati, Seyyedeh Pouya Morovati, and Raika Jamali. 2011. “Acellular Dermal Matrix Allograft versus Subepithelial Connective Tissue Graft in Treatment of Gingival Recessions: A 5-Year Randomized Clinical Study.” *Journal of Clinical Periodontology* 38: 1122–29. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01789.x.
- Needleman, I G, H V Worthington, E Giedrys-Leeper, and R J Tucker. 2006. “Guided Tissue Regeneration for Periodontal Infra-Bony Defects.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. England: CD001724. doi:10.1002/14651858.CD001724.pub2.
- Nevins, Myron, Marcelo Camelo, Marc L Nevins, Robert K Schenk, and Samuel E Lynch. 2003. “Periodontal Regeneration in Humans Using Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB) and Allogenic Bone.” *Journal of Periodontology* 74 (9). United States: 1282–92. doi:10.1902/jop.2003.74.9.1282.

- Nevins, Myron, William V Giannobile, Michael K McGuire, Richard T Kao, James T Mellonig, James E Hinrichs, Bradley S McAllister, et al. 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). United States: 2205–15. doi:10.1902/jop.2005.76.12.2205.
- Novaes, Arthur B Jr, Carla C Pontes, Sergio L S Souza, Marcio F M Grisi, and Mario Jr Taba. 2002. "The Use of Acellular Dermal Matrix Allograft for the Elimination of Gingival Melanin Pigmentation: Case Presentation with 2 Years of Follow-Up." *Practical Procedures & Aesthetic Dentistry : PPAD* 14 (8). United States: 619–23; quiz 624.
- Nyman, S, J Lindhe, T Karring, and H Rylander. 1982. "New Attachment Following Surgical Treatment of Human Periodontal Disease." *Journal of Clinical Periodontology* 9 (4). DENMARK: 290–96.
- Paolantonio, Michele. 2002. "Treatment of Gingival Recessions by Combined Periodontal Regenerative Technique, Guided Tissue Regeneration, and Subpedicle Connective Tissue Graft. A Comparative Clinical Study." *The Journal of Periodontology* 73 (January): 53–62. doi:10.1902/jop.2002.73.1.53.
- Paolantonio, Michele, Marco Dolci, Paola Esposito, Domenico D'Archivio, Luca Lisanti, Alfonso Di Luccio, and Giuseppe Perinetti. 2002. "Subpedicle Acellular Dermal Matrix Graft and Autogenous Connective Tissue Graft in the Treatment of Gingival Recessions: A Comparative 1-Year Clinical Study." *The Journal of Periodontology* 73 (November): 1299–1307. doi:10.1902/jop.2002.73.11.1299.
- Parma-Benfenati, S, and C Tinti. 1998. "Histologic Evaluation of New Attachment Utilizing a Titanium-Reinforced Barrier Membrane in a Mucogingival Recession Defect. A Case Report." *Journal of Periodontology* 69 (7). UNITED STATES: 834–39. doi:10.1902/jop.1998.69.7.834.
- Peres, Maria F S, Érica D P Ribeiro, Renato C V Casarin, Karina G S Ruiz, Francisco H N Junior, Enilson a. Sallum, and Márcio Z. Casati. 2013. "Hydroxyapatite/ β -Tricalcium Phosphate and Enamel Matrix Derivative for Treatment of Proximal Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Trial." *Journal of Clinical Periodontology* 40: 252–59. doi:10.1111/jcpe.12054.
- Pourabbas, Reza, Mohammad Taghi Chitsazi, Emad Kosarieh, and Pooya Olyae. n.d. "Coronally Advanced Flap in Combination with Acellular Dermal Matrix with or without Enamel Matrix Derivatives for Root Coverage." *Indian Journal of Dental Research : Official Publication of Indian Society for Dental Research* 20: 320–25. doi:10.4103/0970-9290.57374.
- Prato, Giovan Paolo Pini, Roberto Rotundo, Cristina Magnani, Carlo Soranzo, Leonardo Muzzi, and Francesco Cairo. 2003. "An Autologous Cell Hyaluronic Acid Graft Technique for Gingival Augmentation: A Case Series." *Journal of Periodontology* 74 (2). United States: 262–67. doi:10.1902/jop.2003.74.2.262.

- Ribeiro, Fernanda Vieira, Francisco Humberto Nociti Júnior, Enilson Antonio Sallum, Antonio Wilson Sallum, and Márcio Zaffalon Casati. 2010. "Use of Enamel Matrix Protein Derivative with Minimally Invasive Surgical Approach in Intra-Bony Periodontal Defects: Clinical and Patient-Centered Outcomes." *Brazilian Dental Journal* 21: 60–67. doi:10.1590/S0103-64402010000100010.
- Rodrigues, Annelissa Zorzeto, Paulo Tambasco de Oliveira, Arthur Belem Jr Novaes, Luciana Prado Maia, Sergio Luis Scombatti de Souza, and Daniela Bazan Palioto. 2010. "Evaluation of in Vitro Human Gingival Fibroblast Seeding on Acellular Dermal Matrix." *Brazilian Dental Journal* 21 (3). Brazil: 179–89.
- Rosetti, Elizabeth P., Elcio Marcantonio, Elizangela P. Zuza, and Rosemary a C Marcantonio. 2013. "Root Coverage Stability of the Subepithelial Connective Tissue Graft and Guided Tissue Regeneration: A 30-Month Follow-up Clinical Trial." *Journal of Dentistry* 41 (2). Elsevier Ltd: 114–20. doi:10.1016/j.jdent.2012.05.008.
- Rosetti, Elizabeth Pimentel, Rosemary Adriana Chierici Chiérici Marcantonio, Joni Augusto Cirelli, Elizangela Partata Zuza, and Elcio Jr Marcantonio. 2009. "Treatment of Gingival Recession with Collagen Membrane and DFDBA: A Histometric Study in Dogs." *Brazilian Oral Research* 23 (3). Brazil: 307–12. doi:10.1590/S1806-83242009000300014.
- Sallum, Enilson a, Suzana P Pimentel, Juliana B Saldanha, Getúlio R Nogueira-Filho, Marcio Z Casati, Francisco H Júnior Nociti, and Antonio Wilson Sallum. 2004. "Enamel Matrix Derivative and Guided Tissue Regeneration in the Treatment of Dehiscence-Type Defects: A Histomorphometric Study in Dogs." *The Journal of Periodontology* 75 (October): 1357–63. doi:10.1902/jop.2004.75.10.1357.
- Sanders, J J, W W Sepe, G M Bowers, R W Koch, J E Williams, J S Lekas, J T Mellonig, G B Jr Pelleu, and V Gambill. 1983. "Clinical Evaluation of Freeze-Dried Bone Allografts in Periodontal Osseous Defects. Part III. Composite Freeze-Dried Bone Allografts with and without Autogenous Bone Grafts." *Journal of Periodontology* 54 (1). UNITED STATES: 1–8. doi:10.1902/jop.1983.54.1.1.
- Sculean, Anton, Dimitris Nikolidakis, and Frank Schwarz. 2008. "Regeneration of Periodontal Tissues: Combinations of Barrier Membranes and Grafting Materials - Biological Foundation and Preclinical Evidence: A Systematic Review." *Journal of Clinical Periodontology* 35 (8 Suppl). Denmark: 106–16. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01263.x.
- Sculean, Anton, Péter Windisch, Dóra Szendrői-Kiss, Attila Horváth, Péter Rosta, Jürgen Becker, István Gera, and Frank Schwarz. 2008. "Clinical and Histologic Evaluation of an Enamel Matrix Derivative Combined with a Biphasic Calcium Phosphate for the Treatment of Human Intra-bony Periodontal Defects." *The Journal of Periodontology* 79 (October): 1991–99. doi:10.1902/jop.2008.080009.
- Sedon, Constance L, Lawrence G Breault, Lemuel L Covington, and Barry G Bishop. 2005. "The Subepithelial Connective Tissue Graft: Part II. Histologic Healing and

- Clinical Root Coverage.” *The Journal of Contemporary Dental Practice* 6 (2). United States: 139–50.
- Sepe, W W, G M Bowers, J J Lawrence, G E Friedlaender, and R W Koch. 1978. “Clinical Evaluation of Freeze-Dried Bone Allografts in Periodontal Osseous Defects--Part II.” *Journal of Periodontology* 49 (1). UNITED STATES: 9–14. doi:10.1902/jop.1978.49.1.9.
- Shin, Sang Ho, Marco a. Cueva, David G. Kerns, William W. Hallmon, Francisco Rivera-Hidalgo, and Martha E. Nunn. 2007. “A Comparative Study of Root Coverage Using Acellular Dermal Matrix With and Without Enamel Matrix Derivative.” *Journal of Periodontology* 78 (March): 411–21. doi:10.1902/jop.2007.060170.
- The American Academy of Periodontology. 2001. *Glossary of Periodontal Terms*.
- Tinti, C, G Vincenzi, P Cortellini, G Pini Prato, and C Clauser. 1992. “Guided Tissue Regeneration in the Treatment of Human Facial Recession. A 12-Case Report.” *Journal of Periodontology* 63 (6). UNITED STATES: 554–60. doi:10.1902/jop.1992.63.6.554.
- Todescan, Francisco F, Francisco E Pustiglioni, Ana V Imbronito, Tomas Albrektsson, and Marco Gioso. n.d. “Influence of the Microgap in the Peri-Implant Hard and Soft Tissues: A Histomorphometric Study in Dogs.” *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 17: 467–72.
- Trabulsi, Manal, Tae-Ju Oh, Robert Eber, Daniel Weber, and Hom-Lay Wang. 2004. “Effect of Enamel Matrix Derivative on Collagen Guided Tissue Regeneration-Based Root Coverage Procedure.” *The Journal of Periodontology* 75 (11): 1446–57. doi:10.1902/jop.2004.75.11.1446.
- Trombelli, L, A Scabbia, D N Tatakis, and G Calura. 1998. “Subpedicle Connective Tissue Graft versus Guided Tissue Regeneration with Bioabsorbable Membrane in the Treatment of Human Gingival Recession Defects.” *Journal of Periodontology* 69 (11). UNITED STATES: 1271–77. doi:10.1902/jop.1998.69.11.1271.
- Trombelli, L, D N Tatakis, A Scabbia, and G J Zimmerman. 1997. “Comparison of Mucogingival Changes Following Treatment with Coronally Positioned Flap and Guided Tissue Regeneration Procedures.” *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 17 (5). UNITED STATES: 448–55.
- Tu, Yk, I Needleman, L Chambrone, Hk Lu, and Cm Faggion. 2012. “A Bayesian Network Meta-Analysis on Comparisons of Enamel Matrix Derivatives, Guided Tissue Regeneration and Their Combination Therapies.” *Journal of Clinical Periodontology* 39: 303–14. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01844.x.
- Urist, M R. 1965. “Bone: Formation by Autoinduction.” *Science (New York, N.Y.)* 150 (3698). UNITED STATES: 893–99.

- Vignoletti, Fabio, Javier Nuñez, Nicola Discepoli, Francesco De Sanctis, Raul Caffesse, Fernando Muñoz, Monica Lopez, and Mariano Sanz. 2011. "Clinical and Histological Healing of a New Collagen Matrix in Combination with the Coronally Advanced Flap for the Treatment of Miller Class-I Recession Defects: An Experimental Study in the Minipig." *Journal of Clinical Periodontology* 38: 847–55. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01767.x.
- Wainwright, D J. 1995. "Use of an Acellular Allograft Dermal Matrix (AlloDerm) in the Management of Full-Thickness Burns." *Burns : Journal of the International Society for Burn Injuries* 21 (4). ENGLAND: 243–48.
- Wang, H L, P Bunyaratavej, M Labadie, Y Shyr, and R L MacNeil. 2001. "Comparison of 2 Clinical Techniques for Treatment of Gingival Recession." *The Journal of Periodontology* 72 (October). United States: 1301–11. doi:10.1902/jop.2001.72.10.1301.
- Wang, Hom-Lay, Kenneth Kimble, and Robert Eber. 2002. "Use of Bone Grafts for the Enhancement of a GTR-Based Root Coverage Procedure: A Pilot Case Study." *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 22: 119–27.
- Zucchelli, G, C Clauser, M De Sanctis, and M Calandriello. 1998. "Mucogingival versus Guided Tissue Regeneration Procedures in the Treatment of Deep Recession Type Defects." *Journal of Periodontology* 69 (2). UNITED STATES: 138–45. doi:10.1902/jop.1998.69.2.138.