



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



Maria Alice Gatti Palma

**REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O USO DAS PROTEÍNAS DERIVADAS DA
MATRIZ DO ESMALTE COMO COADJUVANTE À TERAPIA PERIODONTAL
NÃO CIRÚRGICA NO TRATAMENTO DE DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS**

Piracicaba, 2010
Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Universidade Estadual de Campinas

Maria Alice Gatti Palma

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O USO DAS PROTEÍNAS DERIVADAS DA
MATRIZ DO ESMALTE COMO COADJUVANTE À TERAPIA PERIODONTAL
NÃO CIRÚRGICA NO TRATAMENTO DE DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS

Monografia apresentada ao Curso de
Odontologia da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba –
UNICAMP, para obtenção do diploma
de Cirurgião- Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati

Piracicaba, 2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8ª. / 8099

P18r

Palma, Maria Alice Gatti.

Revisão de literatura sobre o uso das proteínas derivadas da matriz do esmalte como coadjuvante à terapia periodontal não cirúrgica no tratamento de defeitos infra-ósseos / Maria Alice Gatti Palma. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2010. 38f.

Orientador: Márcio Zaffalon Casati.

Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. I. Casati, Márcio Zaffalon. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(eras/fop)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de conclusão de curso:

Aos meus amados pais, Ana e Carlos, por terem feito dos meus estudos uma prioridade de suas vidas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, em quem confio a minha vida em todos os momentos.

A todos os professores da graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, por terem me ajudado a transformar um sonho em realidade.

Aos professores da área de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum, Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum, Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Júnior e Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati, por terem ensinado de uma forma que despertou em mim, a vontade e o entusiasmo em me dedicar a disciplina de Periodontia.

Ao Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati, meu orientador, pela oportunidade da Iniciação Científica. Agradeço esse voto de confiança, pois fez a diferença na minha graduação, ampliando meus horizontes e meus sonhos.

Ao Prof. Dr. Luis Alexandre M. Sartini Paulillo, por ser um professor exemplar e ter me ensinado tantas coisas sobre a prática clínica da Odontologia.

À Fernanda Ribeiro, um ser humano e uma profissional incrível. Muito obrigada por me ensinar a sempre olhar pra vida de forma positiva e a acreditar que com trabalho e dedicação é apenas uma questão de tempo chegar ao objetivo.

Agradeço a todos os pós-graduandos da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, que estiveram presentes nas clínicas e laboratórios, ensinando com qualidade e paciência. Em especial aos pós-graduandos da disciplina de Periodontia, que estiveram presentes diariamente, me aconselhando e me ensinando, para que eu me torne a cada dia uma profissional melhor.

Agradeço ao Hugo Felipe do Vale, ao Tiago Taiete e à Miki Saito. Cada um de vocês contribuiu de forma singular para que este trabalho fosse realizado.

Aos meus pais. Por todo amor e carinho com que criaram minhas irmãs e eu. Muito obrigada pela vida e pela família que vocês me deram. Obrigada por terem me incentivado e me apoiado em todos os meus sonhos e me ajudado a me formar cirurgiã- dentista. Sem vocês eu não teria conseguido e não teria aprendido valores fundamentais para minha vida. Vocês me ensinaram a ser antes de uma boa profissional, um ser humano ético e honesto. A ser comprometida com minha própria felicidade sem deixar de lado os sentimentos alheios. A lutar pelo que acredito e pelos meus sonhos com a base sólida que o estudo e que a religião proporcionam. Nunca poderei agradecê-los por terem feito de mim, e das minhas irmãs, o projeto de vida de vocês. Obrigada por estarem sempre presentes.

À minha irmã mais velha, Ana Laura pelo exemplo de determinação que você é para mim. Tenho certeza que será uma grande Médica. E à Maria Clara, irmãzinha mais nova, que enche os meus dias de alegria e doçura, e em quem acredito ver uma Advogada de muito sucesso, apesar de querê-la como companheira de profissão!

Ao Fábio. Você me faz melhor a cada dia. Agradeço a Deus por ter te conhecido, seja por você ser meu melhor amigo, seja por me fazer feliz, ou ainda por ter a oportunidade de conviver com uma pessoa tão especial. Obrigada por estar ao meu lado nas minhas decisões e nos meus objetivos, mesmo que isso não seja fácil pra você, mas por se tratar de um desejo meu. Obrigada por torcer pelo meu sucesso e por me apoiar incondicionalmente. Obrigada por sonhar junto comigo. Espero poder fazer você tão feliz quanto você me faz, hoje e sempre.

Aos meus avós Benedita e Nahor. Obrigada pelo carinho, por não abrir mão dos almoços de domingo no sítio, que renovavam as minhas energias para a semana, e perdoar a minha ausência algumas vezes, pois era preciso estudar. Obrigada também por sempre demonstrar que a união da nossa família é mais importante do que qualquer outra coisa, isso faz maravilhas na minha vida.

Às minhas grandes amigas Hellen, Isabela, Maressa e Stephania. Vocês são a família que eu escolhi em Piracicaba, e fizeram com que os quatro anos da Faculdade fossem únicos. Muito obrigada pela amizade, pelas conversas de apoio e incentivo, e é claro pelos momentos divertidíssimos que tivemos. Sem vocês teria sido muito mais difícil.

|

RESUMO

A presença de defeitos infra-ósseos está associada a um maior risco de progressão da doença periodontal, bem como maior perda dentária. Diante desta situação, derivados da matriz do esmalte (EMD) têm sido utilizados no intuito da regeneração de defeitos ósseos angulados. Tradicionalmente, as EMD são utilizadas como coadjuvante à terapia cirúrgica, porém estratégias terapêuticas regenerativas que não envolvem a necessidade de procedimentos cirúrgicos poderiam ser sugeridas como alternativa. Assim, o objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão de literatura sobre essa associação de EMD + TCN buscando levantar aspectos fundamentais para a avaliação da efetividade desta técnica no tratamento de defeitos infra-ósseos. Sobre o assunto em questão, a literatura é restrita, sendo encontrados poucos trabalhos. Entre eles, Mellonig *et al.*, 2009 demonstraram através de evidências clínicas e histológicas, que as EMD podem também trazer benefícios na regeneração periodontal de defeitos infra-ósseos, mesmo quando utilizadas como adjunto à raspagem e alisamento radicular sem acesso cirúrgico (TNC). Conclusões controversas foram apresentados por Gutierrez *et al.*, 2003 e Sculean *et al.*, 2003, pois estes autores relataram em seus estudos que do ponto de vista clínico, o uso das EMD como coadjuvante à TNC não ofereceu resultados superiores em relação ao uso da TNC isoladamente. Tendo em vista as vantagens de uma abordagem terapêutica menos invasiva e considerando as conclusões controversas encontrados na literatura, há necessidade de mais estudos clínicos controlados e randomizados a fim de investigar essa estratégia terapêutica como alternativa no tratamento destes defeitos.

Palavras chave: Perda óssea alveolar; Raspagem Dentária; Regeneração; Proteínas do Esmalte Dentário.

ABSTRACT

Intra-bony defects, associated with periodontal pockets, are site-specific risk factors and may be indicators for further disease progression. Given this situation, the enamel matrix derivative (EMD) has been used to obtain the regeneration of bone defects. Traditionally, the EMD is used as an adjunct to surgical therapy, but regenerative therapy strategies that do not involve the necessity of surgical procedures could be suggested as an alternative. Thus, the objective was to review the literature on this association of EMD+TCN, seeking to raise issues for evaluating the effectiveness of this technique in the treatment of intrabony defects. About the subject, literature is limited, and there are few jobs. Among them, Mellonig et al. (2009) demonstrated through clinical and histological evidence that the EMD can also be beneficial in the regeneration of periodontal intrabony defects, even when used as an adjunct to scaling and root planing without surgical access (TNC). Controversial conclusions were presented by Gutierrez et al. 2003 and Sculean et al., 2003, because those authors reported in their studies that the clinical standpoint, the use of EMD as an adjunct to the TNC did not provide superior results compared to using TNC alone. Given the advantages of a less invasive therapeutic approach and considering the controversial conclusions found in the literature, there is need for more randomized controlled trials to investigate this strategy as an alternative therapy in the treatment of these defects.

Key words: Alveolar Bone Loss; Dental Scaling; Regeneration; Dental Enamel Proteins.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1. TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL	12
2.2 TERAPIA NÃO-CIRÚRGICA (TNC) X TERAPIA CIRÚRGICA.....	14
2.3 TERAPIA REGENERATIVA APLICADA À DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS	16
2.4 EMDOGAIN® E SUA EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DE DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS	9
2.5 MATERIAL E MÉTODOS	23
2.6 EFEITO DO EMDOGAIN® COMO ADJUNTO À TERAPIA NÃO CIRÚRGICA NO TRATAMENTO DE DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS	23
2.7 DISCUSSÃO	25
3. CONCLUSÃO.....	28

1. Introdução

A periodontite, doença inflamatória que acomete os tecidos de proteção e suporte dentário, tem como fator etiológico primário o biofilme (Løe *et al.*, 1965). Uma vez estabelecida, esta doença pode levar à formação de bolsa periodontal, reabsorção do osso alveolar e dos ligamentos periodontais, mobilidade, e em casos mais graves pode ocorrer perda do elemento dental (Page *et al.*, 1976).

Diante desta situação, na tentativa de controlar a progressão da periodontite e minimizar suas conseqüências, algumas modalidades terapêuticas podem ser desenvolvidas. Estas abordagens têm como objetivo remover o acúmulo de biofilme e cálculo, tornando a superfície radicular biocompatível. Neste intuito, a raspagem e alisamento radicular, sem acesso cirúrgico (Terapia não-cirúrgica - TNC), com curetas ou ultra-som, é uma das abordagens mais utilizadas pelos especialistas (Badersten *et al.*, 1984).

Sabendo-se que o objetivo da terapia periodontal é dirigido, não somente ao controle da doença, mas também para a regeneração do aparato de inserção perdido (osso alveolar, cemento, ligamento periodontal), a principal limitação da TNC está no tipo de cicatrização que ela é capaz de promover. Uma vez realizada essa terapia, ocorre à formação de epitélio juncional longo sobre as superfícies radiculares instrumentadas e não, a regeneração periodontal. (Caton *et al.*, 1979; Aukhil *et al.*, 1988). Para alcançar esse objetivo, no tratamento de defeitos infra-ósseos, uma variedade de materiais têm sido utilizados (Bowen *et al.*, 1989; Pontoriero *et al.*, 1999; Rasperini *et al.*, 1999; Silvestri *et al.*, 2000), como por exemplo, as proteínas derivadas da matriz do esmalte(EMD).

Uma vez aplicadas no sítio receptor as EMDs são capazes de mimetizar a seqüência de acontecimentos que ocorrem durante a formação do ligamento periodontal, no desenvolvimento do elemento dental. Assim, estas proteínas estimulam as células ectomesenquimais indiferenciadas, oriundas do folículo dentário, e que permanecem aprisionadas no ligamento, participando da renovação dos tecidos locais (Hammarström *et al.*, 1997). Uma vez estimuladas,

as células ectomesenquimais indiferenciadas se diferenciariam em cementoblasto, osteoblasto e fibroblasto regenerando as estruturas que compõem o periodonto de suporte (cimento, ligamento e osso).

Diante dos bons resultados obtidos nos estudos iniciais, a combinação das proteínas da matriz do esmalte com o veículo alginato propilenoglicol passou a ser comercializada com o nome de EMDOGAIN®.

Após a introdução desta substância, foram realizadas inúmeras pesquisas envolvendo-a como coadjuvante à terapia periodontal cirúrgica (Hammarström *et al.*, 1997; Heijl *et al.*, 1997; Sculean *et al.*, 1999; Yukna & Mellonig, 2000) no tratamento de defeitos infra-ósseos (Esposito *et al.*, 2009) e de dentes com envolvimento de lesões de furca (Jepsen *et al.*, 2004; Meyle *et al.*, 2004; Hoffman *et al.*, 2006). No tratamento de defeitos infra-ósseos tem sido relatada ocorrência de regeneração dos tecidos periodontais, acompanhada de redução da profundidade de sondagem (PS) e ganho no nível clínico de inserção (Yukna and Mellonig, 2000; Venezia *et al.*, 2004). No caso dos defeitos de bifurcação, além de ganho de inserção e redução da PS também foi verificado o fechamento completo de algumas lesões de bifurcação (Casarin *et al.*, 2010). Assim, diante dos bons resultados apresentados outras abordagens para a aplicação do Endogain® poderiam ser investigadas.

Considerando a importância desta substância e das possibilidades terapêuticas que ela proporciona, pouco tem sido discutido sobre o uso do Emdogain® associado à TNC no tratamento de defeitos infra-ósseos. Diante desta limitação da literatura, o objetivo deste estudo foi reunir as pesquisas que avaliaram o uso das EMD como coadjuvante à TNC para o tratamento de defeitos infra-ósseos e discutir a efetividade do desenvolvimento dessa terapia.

2. Revisão de Literatura

2.1. Tratamento da Doença Periodontal

O principal fator etiológico da doença periodontal é o biofilme dental. Este fato foi demonstrado de maneira convincente pelo trabalho clássico sobre gengivite experimental em humanos de Løe e colaboradores (1965). Nesse estudo, partindo-se de um quadro clínico de gengiva saudável, o livre acúmulo de placa bacteriana na superfície dental, foi capaz de produzir gengivite em períodos de 7 a 21 dias. Com a retomada regular e eficaz das medidas de higiene bucal por parte dos indivíduos, uma gengiva novamente saudável foi observada dentro de alguns dias.

Além do biofilme presente na superfície do dente, diversos fatores podem interagir, modificando o ambiente do sulco gengival, favorecendo a proliferação e multiplicação de microrganismos. Nesse sentido, cabe referir o papel desempenhado pelo cálculo dental (biofilme dental mineralizado) e pelos fatores retentivos de biofilme, em especial as reconstruções dentais com discrepância de margens, que dificultam a remoção mecânica do biofilme e modificam o equilíbrio ecológico da bolsa (Axelsson et al., 2004).

Sabendo da contribuição do cálculo na formação e acúmulo do biofilme, a estratégia de tratamento de pacientes com periodontite deve incluir controle da placa bacteriana e a eliminação dos depósitos de cálculo supra e subgengival. Dessa forma, busca-se a biocompatibilização das superfícies radiculares visando o restabelecimento da saúde periodontal, ou seja, redução ou resolução da gengivite, redução da profundidade de sondagem da bolsa e ganho no nível clínico de inserção (NIC). Também constituem objetivos da terapia periodontal a eliminação das exposições de bifurcações em dentes multirradiculares; estética e função satisfatória para cada caso (Academia Americana de Periodontia, 2001).

Todo paciente que inicia o tratamento periodontal deve receber orientação de higiene bucal, raspagem supragengival, remoção de fatores retentivos de placa, fechamento de cavidades e remoção de dentes condenados (Lang et al., 2003). A motivação do paciente e a boa higiene são fundamentais para o bom resultado do tratamento periodontal, não somente a curto, mas também em longo prazo (Axelsson et al., 2003). Após essa etapa inicial, o paciente é submetido à

raspagem e alisamento radicular subgengival com curetas ou ultra-som nos sítios que apresentarem a doença.

Uma vez concluídas as raspagens, o paciente é inserido num sistema de controle que visa prevenir a recorrência da doença, a terapia periodontal de suporte. Nesta etapa, no intuito de manter a saúde bucal já estabelecida, o paciente é submetido a sessões de reavaliação freqüentes. Em cada reavaliação deve ocorrer atualização da história médica e odontológica, tomadas radiográficas, exame dos tecidos moles intra e extra-orais, exame da dentição e da evolução da doença periodontal, remoção de placa com raspagens, polimento dental e orientação de higiene bucal. O paciente pode ainda ser direcionado à terapia cirúrgica e reabilitadora. A adição dessas terapias ao tratamento, assim como o intervalo entre as sessões de reavaliação são estabelecidos de acordo com a colaboração e as necessidades do paciente na manutenção do tratamento (Academia Americana de Periodontia, 2001).

2.2 Terapia Não-Cirúrgica (TNC) x Terapia Cirúrgica

A terapia periodontal pode ser classificada como cirúrgica e não-cirúrgica. Em 1981, a primeira comparação entre as terapias cirúrgica e não cirúrgica foi relatada por Pihlstron e colaboradores. Em quatro anos de estudo, foi comparado o uso de raspagem e alisamento radicular com ou sem a realização do acesso cirúrgico através do retalho de Widman modificado no tratamento de dentes multirradiculares. No grupo de pacientes que possuía 1-3 mm de profundidade de sondagem (PS) inicialmente, os resultados demonstraram que ambas as modalidades promoveram redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção. No grupo com 4-6 mm iniciais de PS, ambas as terapias reduziram a profundidade de sondagem e mantiveram o nível clínico de inserção, sendo que a terapia cirúrgica obteve um ganho de inserção levemente maior. O grupo com pelo menos 7 mm de PS inicial, apresentou maior redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção com a terapia cirúrgica. Esses resultados

demonstraram que ambas as modalidades são adequadas para o tratamento de periodontite moderada e avançada.

Ainda no ano de 1981, Hill *et al.*, após dois anos de acompanhamento, apresentaram resultados de pacientes que foram submetidos às terapias periodontais cirúrgica e não cirúrgica. Os autores concluíram que a terapia cirúrgica não apresentou nenhum resultado superior significativo em relação a raspagem e alisamento radicular sem acesso cirúrgico no que diz respeito à manutenção dos tecidos periodontais.

Em 1982, Lindhe *et al.*, após dois anos de acompanhamento de 15 pacientes tratados com a terapia cirúrgica ou com a TNC, concluíram que ambas as terapias foram eficientes em reduzir a profundidade de sondagem e que os resultados poderiam ser mantidos a longo prazo, desde que o uma higiene adequada fosse mantida (Lindhe *et al.*, 1985).

No ano de 1983, Pihlstron *et al.*, publicaram os resultados de 6 anos e meio de acompanhamento dos mesmos pacientes que participaram do estudo de Pihlstron *et al.*, 1981. Os autores concluíram que as duas terapias foram capazes de reduzir a gengivite, placa, e cálculo, e nenhum procedimento foi superior ao outro nesses parâmetros. Após 6 anos e meio de acompanhamento não ocorreram diferenças significativas nos resultados em ambas as modalidades.

Pihlstron *et al.*, em 1984, avaliaram o uso da raspagem e alisamento radicular com ou sem acesso cirúrgico no tratamento de dentes molares e unirradiculares. Após 6 anos e meio de acompanhamento, os dentes unirradiculares apresentaram em média 1 mm a mais de redução de profundidade de sondagem quando comparado aos molares, independente da terapia utilizada. As bolsas que inicialmente apresentavam profundidade de sondagem entre 4 a 6 mm apresentaram melhor redução da profundidade de sondagem nos molares do que nos unirradiculares. Em relação à terapia cirúrgica, nas bolsas que inicialmente apresentavam PS < 7 mm, o retalho promoveu menor redução da profundidade de sondagem em unirradiculares do que em molares, mas não foram encontradas diferenças no nível de inserção em nenhuma das modalidades.

Isidor *et al.*, 1984, estudaram durante 6 meses o tratamento de dentes unirradiculares com as seguintes terapias: raspagem e alisamento radicular isoladamente; raspagem e alisamento radicular com acesso cirúrgico através do retalho de Widman modificado e através do retalho de bisel invertido. Os resultados encontrados demonstraram considerável redução da profundidade de sondagem nas três modalidades avaliadas, entretanto, as terapias cirúrgicas foram superiores à não cirúrgica. Por outro lado, a terapia não cirúrgica apresentou maior ganho de nível clínico de inserção do que as terapias cirúrgicas.

Becker *et al.*, 1988, Kaldahl *et al.*, 1988, e Kerry *et al.*, 1990, compararam o uso da raspagem e alisamento radicular isoladamente, com acesso cirúrgico através do retalho de Widman modificado, e com cirurgia óssea, no tratamento de dentes posteriores. Um ano após os procedimentos, os resultados indicaram que todas as terapias foram igualmente eficientes no tratamento da doença periodontal.

Todos esses estudos demonstraram que a terapia não-cirúrgica é um método efetivo no tratamento da doença periodontal. No entanto, em seguida da TNC ocorre uma cicatrização caracterizada pela formação de epitélio juncional longo sobre as superfícies radiculares instrumentadas e não a regeneração dos tecidos periodontais (Caton *et al.*, 1979; Aukhil *et al.*, 1988), a qual é caracterizada pela formação de novo cemento sobre uma superfície radicular contaminada, associada a um novo ligamento periodontal e osso neoformado, (Cortelli *et al.*, 2005).

2.3 Terapia Regenerativa aplicada à defeitos infra-ósseos

De acordo com os estudos relatados na sessão anterior, a terapia não-cirúrgica é um método efetivo no tratamento da doença periodontal, entretanto, não possibilita a regeneração dos tecidos periodontais.

Várias modalidades terapêuticas incluindo o uso de uma variedade de materiais de enxertos ósseos, desmineralização da superfície radicular, regeneração tecidual guiada (RTG), e a aplicação de fatores de crescimento têm

sido propostas com vários graus de sucesso para realizar de maneira previsível esse objetivo (Bowers *et al.*, 1989).

Enxertos ósseos, como os enxertos autógenos, aloenxertos, xenoenxertos e materiais aloplásticos podem ser utilizados como estratégia no tratamento de defeitos ósseos periodontais. Os resultados de metanálises sustentam essas conclusões: enxertos ósseos aumentaram o nível ósseo, reduziram a reabsorção da crista óssea, aumentaram o nível clínico de inserção, e reduziram a profundidade de sondagem (Reynolds *et al.*, 2003).

A desmineralização da superfície radicular, usualmente com ácido cítrico (Register *et al.*, 1975; Register *et al.*, 1976), também é uma opção de procedimento regenerativo. Esta técnica foi originalmente sugerida por causa da habilidade do ácido cítrico em modificar a superfície radicular, desintoxicando-a (Daly *et al.*, 1982) e expondo as fibras colágenas da dentina, o que levaria a deposição de cemento através da diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas do tecido adjacente em cementoblastos (Garret *et al.*, 1978).

Alguns estudos em animais demonstraram substancial quantidade de novo tecido conjuntivo após desmineralização pelo ácido cítrico (Crigger *et al.*, 1978; Klinge *et al.*, 1981). Entretanto foi demonstrada a ocorrência de anquilose e reabsorção radicular nas regiões de bifurcações tratadas com ácido cítrico em modelos animais (Bogle *et al.*, 1981; Magnusson *et al.*, 1985). Estudos em humanos não demonstraram benefícios com a biomodificação da superfície radicular com ácido cítrico em comparação ao controle (Moore *et al.*, 1987; Fuentes *et al.*, 1993).

Uma das terapias regenerativas mais documentadas é a regeneração tecidual guiada (RTG), a qual possui um efeito mais consistente do que a terapia cirúrgica nos aspectos de ganho do nível clínico de inserção e redução da profundidade de sondagem quando aplicado no tratamento de defeitos infra-ósseos e de furca (Murphy *et al.*, 2003).

O primeiro tratamento humano com RTG foi relatado por Nyman *et al.*, 1982. Devido à extensa destruição periodontal o dente foi programado para

extração. Isso ofereceu a possibilidade de se obter a documentação histológica do resultado do tratamento. Após o deslocamento dos retalhos de espessura total, alisamento da superfície radicular e remoção de todo o tecido de granulação, uma lesão periodontal de 11 mm foi detectada. Previamente à sutura do retalho, uma membrana foi ajustada de modo a recobrir partes da superfície radicular, o defeito ósseo e partes do defeito adjacente. A análise histológica após três meses de cicatrização revelou a formação de novo cemento com fibras colágenas inseridas sobre a superfície previamente exposta.

Nas ultimas décadas, inúmeros trabalhos clínicos foram desenvolvidos, mostrando que defeitos infra-ósseos e lesões de bifurcação livres de molares inferiores e superiores são sítios que respondem de forma satisfatória a RTG. Foi relatado formação de tecido ósseo e restabelecimento da saúde periodontal, seja com membranas não absorvíveis ou absorvíveis, com resultados estatisticamente superiores em comparação aos defeitos tratados apenas com acesso cirúrgico para raspagem e alisamento radicular (Parashis *et al*, 2004; Metzler *et al*, 1991; Mellonig *et al* 1994; Pontoriero & Lindhe, 1995; Lekovic *et al*, 1998, Eickholz *et al*, 2001; Cury *et al* 2003,). Entretanto, na RTG, existe uma dificuldade na adaptação da membrana, e manutenção das mesmas recobertas pelo tecido gengival, o que pode levar a exposição precoce da membrana, reduzindo o sucesso da técnica (Metzler *et al.*, 1991; Mellonig *et al.*, 1994; Avera *et al.*, 1998; Rosem *et al.*, 1997; Pontoriero & Lindhe., 1995).

Pesquisas utilizando fatores de crescimento e proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) foram realizadas para expandir o desenvolvimento no aspecto da regeneração. BMPs têm apresentado propriedades únicas de induzir formação óssea ectópica e novo cemento (Urist *et al.*, 1965; Ripamonti *et al.*, 1994).

Derivados da matriz do esmalte (EMD) foram aprovados pela administração americana de Alimentos e Medicamentos para serem utilizadas na regeneração de defeitos ósseos angulados (Heijl *et al.*, 1997; Pontoriero *et al.*, 1999; Zetterston *et*

al., 1997), pois foi relatado evidência histológica de regeneração após aplicação de EMD em deiscências (Zetterston *et al.*, 1997).

2.4 Emdogain® e sua efetividade no tratamento de defeitos infra-ósseos

O Emdogain® é o nome comercial de um produto de base biológica composto por proteínas da matriz do esmalte (sendo amelogenina a predominante), cerca de 6% de veículo PGA (alginato de propilenoglicol) e água.

Em 1997, Hammaströn realizou um estudo para verificar a presença e a distribuição da amelogenina na região apical de pré-molares humanos. Os resultados mostraram que a amelogenina ocorria no ápice do dente em formação. Constatou também, que um tecido não celularizado, semelhante ao cimento, formou-se sobre a superfície da matriz do esmalte quando a mesma foi exposta a células mesenquimais do folículo dental. De forma um pouco mais detalhada, o que Hammaströn observou, foram os seguintes eventos: durante a odontogênese células do órgão dental proliferam apicalmente, formando a bainha epitelial de Hertwig. As células internas da bainha induzem as células da papila dentária a se transformar em odontoblastos e formar dentina radicular. Com o início da formação da dentina radicular, essas mesmas células liberam as proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD). Durante o processo de rizogênese, a bainha epitelial de Hertwig torna-se fenestrada, permitindo que células ectomesenquimais do folículo dentário penetrem e entrem em contato com a superfície da raiz e conseqüentemente com as proteínas derivadas da matriz do esmalte. Este contato faz com que as células ectomesenquimais se diferenciem em cementoblastos, produzindo tecido cementóide, fibroblastos do ligamento periodontal e osteoblastos, e estes são responsáveis pela formação do osso alveolar propriamente dito. Nesse processo de formação do ligamento periodontal, células ectomesenquimais indiferenciadas oriundas do folículo dentário permanecem aprisionadas no ligamento, participando da renovação dos tecidos locais. Essas células indiferenciadas que permanecem no ligamento periodontal

permitem a aplicação posterior de proteínas derivadas da matriz do esmalte, promovendo a regeneração periodontal.

Ainda no mesmo ano, Gastrelus *et al.*, realizaram um estudo *in vitro* com o objetivo de determinar a capacidade das EMD em influenciar propriedades específicas das células do ligamento periodontal. As propriedades analisadas incluíam migração, fixação, proliferação, atividade bio sintética e formação de nódulos minerais. Os resultados mostraram que as EMD, em condições *in vitro*, formam agregados protéicos, proporcionando assim um ambiente único para a interação célula-matriz. Nestas condições, as EMD promovem a melhor proliferação de células do ligamento periodontal, mas não das células epiteliais; aumentam a produção total de proteínas pelas células do ligamento periodontal; promove formação de nódulos minerais através das células do ligamento periodontal, e não teve efeito significativo sobre a migração ou fixação e disseminação de células dentro dos limites dos sistemas de ensaio utilizados.

Para que as EMD fossem aplicadas em humanos era necessário que se determinasse a biocompatibilidade deste material somadas ao alginato propilenoglicol. Dessa forma, Zetterstrom *et al.*, 1997, avaliaram o potencial imunogênico das EMD em pacientes submetidos a cirurgia periodontal por um período de acompanhamento de 3 anos. Não foi verificada reação imunológica relacionada a algum tipo de reação alérgica em nenhum dos pacientes testados, indicando uma segurança no uso do EMD combinado ao alginato de propilenoglicol.

Baseado nos resultados anteriores satisfatórios, que sugeriram o potencial regenerativo e a segurança no uso das EMD, Heijl *et al.*, 1997, avaliaram os aspectos histológicos e a efetividade das EMD no tratamento de um defeito periodontal em forma de deiscência no dente 31 de um paciente com 45 anos de idade. Os resultados obtidos caracterizavam-se por uma cicatrização periodontal em que se observou a formação de cemento acelular de fibras extrínsecas fortemente aderidas à dentina com fibras conjuntivas inseridas perpendicularmente à superfície radicular. Observou-se ainda a presença de osso

alveolar com fibras inseridas e em continuidade com o ligamento periodontal pré-existente.

A partir desse momento, inúmeros estudos foram realizados para o melhor entendimento dos mecanismos pelo quais as proteínas derivadas da matriz do esmalte promovem a regeneração periodontal. Para comprovar a ação do Emdogain® vista nos estudos *in vitro*, inúmeros estudos histológicos foram realizados.

Em um estudo histológico controlado, defeitos de recessão foram criados e tratados com EMD enquanto no grupo controle foi realizado um retalho reposicionado coronariamente. Oito semanas após a cirurgia, os animais foram sacrificados e os segmentos da mandíbula avaliados histologicamente. Os resultados demonstraram que, em todos os defeitos tratados com EMD foram desenvolvidos cemento acelular com fibras colágenas inserção e osso alveolar. O grupo controle foi caracterizado por um epitélio juncional longo com cemento e formação de novo osso (Hammaström *et al.*, 1997).

Em dois estudos com macacos, defeitos infra-ósseos e um tipo de recessão foram criados cirurgicamente e expostos à contaminação por placa. Após terapia inicial, quatro modalidades foram testadas: EMD isoladamente, EMD + RTG; RTG isoladamente; e debridamento cirúrgico. A investigação histológica mostrou que no grupo que recebeu apenas o debridamento, ocorreu a formação de epitélio juncional longo. Já nos grupos que receberam a terapia regenerativa, ocorreu formação de cemento com inserção de fibras colágenas, assim como novo osso (Sculean *et al.*, 2000).

Sallum *et al.*, em 2004, também avaliaram a associação de EMD com a RTG. Em sete cães foram selecionados 4 dentes que receberam o Emdogain® isolado, a membrana reabsorvível isolada (RTG), a associação de ambas as técnicas (Emdogain®+RTG), ou apenas o acesso para a raspagem e alisamento radicular. Os resultados histométricos mostraram uma formação de novo cemento, estatisticamente superior, para os grupos Emdogain®, RTG ou a associação

desses em comparação ao grupo controle. Demonstrando que a associação das técnicas regenerativas não promoveu benefício adicional ao tratamento.

Yukna & Mellonig, 2000, trataram 10 defeitos infra-ósseos em 8 paciente com EMD. A análise histológica, realizada 6 meses após o tratamento, mostrou em 3 biópsias, a regeneração periodontal completa: formação de novo osso, ligamento periodontal, e cemento. Em outras 3 amostras, a cicatrização foi caracterizada por novo cemento com fibras colágenas inseridas. E ainda, em 4 amostras, ocorreu apenas a formação de epitélio juncional longo, sem sinais de regeneração.

Em um estudo multicêntrico com humanos, Heijl *et al.*, 1997, examinaram a efetividade das EMDs em 33 pacientes. Neste caso os pacientes foram tratados através de acesso cirúrgico e através de acesso cirúrgico associado às EMDs. Os resultados da avaliação 36 meses após os procedimentos mostraram, em média, ganho de 2,2 mm de inserção clínica no grupo teste e 1,7 mm no grupo controle (debridamento com acesso cirúrgico). Radiograficamente, o grupo teste ganhou cerca de 2,6 mm, com preenchimento de 66% dos defeitos. Entretanto, o grupo controle não demonstrou ganho ósseo.

Venezia *et al.*, 2004, avaliaram os resultados clínicos do EMD em uma meta-análise de 28 estudos, incluindo 955 defeitos infra-ósseos que apresentavam dados do *baseline* e do final do estudo quanto à redução da profundidade de sondagem e ao ganho de nível clínico de inserção. Os resultados mostraram que os defeitos tratados com EMD apresentavam em média PS de 7.94 mm inicialmente, e esta foi reduzida para 3.3 mm. A média do nível clínico de inserção foi reduzido de 9.4 mm para 5.82 mm.

Em 2005, Espósito *et al.*, em uma meta-análise compararam o EMD isoladamente e associado ao acesso cirúrgico e concluiu que os sítios tratados com a terapia regenerativa obtiveram um ganho de inserção clínica e redução da profundidade de sondagem estatisticamente significante maiores. Comparando as EMD com a RTG, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em relação ao ganho de inserção clínica e a profundidade de sondagem.

Em 2007, Sculean *et al.*, realizaram a mesma avaliação e seus resultados concordaram com os anteriores, não sendo encontradas diferenças relevantes entre o uso das EMD com a RTG. Entretanto, existem evidências de que combinação das EMD com uma variedade de enxertos ósseos possa melhorar a efetividade das proteínas da matriz do esmalte (Trombely & Farina, 2008).

Ribeiro *et al.*, 2010, avaliaram o uso das EMD associado à terapia cirúrgica minimamente invasiva no tratamento de defeitos infra-ósseos, demonstrando que essa associação promove resultados clínicos satisfatórios.

O uso clínico do Emdogain® caracteriza-se pela facilidade de aplicação, assim como o menor risco de complicações pós-operatórias, como ocorre com a regeneração tecidual guiada como a possibilidade de exposição da membrana, infecção do sítio tratado, com a conseqüente diminuição de tecido neoformado. Apesar de todas essas vantagens, o custo do produto no mercado nacional é elevado. Além disso, mais estudos clínicos e histológicos são necessários para determinar os reais benefícios clínicos que a matriz derivada pode proporcionar na constante busca pela regeneração periodontal.

2.5 Material e Métodos

Para a seleção dos artigos utilizados neste estudo foi feita uma pesquisa na base de dados “pubmed” utilizando como palavras-chave os seguintes termos: “enamel matrix derivative periodontol”, “non surgical periodontal treatment” e “infra-bony defects”. Os artigos foram inicialmente selecionados pelo título. Em seguida, leitura do “abstract” disponível na base de dados “pubmed”.

Os 3 artigos selecionados após a leitura do “abstract” foram então procurados no acervo disponível na biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Após a leitura na íntegra dos artigos, 3 foram selecionados para a presente revisão de literatura.

2.6 Efeito do Emdogain® como adjunto à terapia não cirúrgica no tratamento de defeitos infra-ósseos

A presença de defeitos infra-ósseos está associada a um maior risco de progressão da doença periodontal, bem como maior perda dentária (Papapanou & Wennstrom, 1991; Cortellini & Tonneti, 2000; Needlerman *et al.*, 2002). Adicionalmente, como a presença de bolsas periodontais persistentes está mais associada à presença de sítios com arquitetura óssea irregular (Armitage, 1996), pode-se sugerir que a presença de defeitos infra-ósseos representaria fator contribuinte para a manutenção de bolsas periodontais profundas e, deste modo, estaria associada ao aumento do risco à progressão da doença periodontal, quando não tratados adequadamente (McGuire & Nunn, 1996).

Uma das abordagens terapêuticas para o tratamento deste tipo de defeito baseia-se no uso de técnicas para regeneração do periodonto como, por exemplo, a aplicação das proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD) (Yukna & Mellonig, 2000).

Tradicionalmente, a aplicação das EMD é associada a procedimentos cirúrgicos. Estudos clínicos controlados, metanálises e revisões sistemáticas mostraram que esta abordagem terapêutica é capaz de promover regeneração dos tecidos periodontais (Sculean *et al.*, 2000). Essas proteínas podem também trazer benefícios adicionais em termos de ganho clínico de inserção e de redução na profundidade de sondagem em defeitos infra-ósseos quando comparada ao acesso cirúrgico usado isoladamente (Hueijl *et al.*, 1997; Needlerman *et al.*, 2002; Murphy & Gunsolley, 2003; Trombelli *et al.*, 2002; Tonetti *et al.*, 2004).

Mellonig *et al.*, 2009, demonstraram recentemente que as EMD trazem benefícios na regeneração periodontal de defeitos infra-ósseos mesmo quando utilizadas como adjunto à raspagem e alisamento radicular sem acesso cirúrgico. De acordo com este estudo, a aplicação das EMD em associação à terapia não cirúrgica foi capaz de promover, histologicamente, formação de novo osso, cemento e ligamento periodontal e de, clinicamente, resultar em redução da profundidade de sondagem e aumento dos níveis de inserção clínica. Sustentando, portanto, a indicação do uso das EMD na TNC para o tratamento de defeitos infra-ósseos.

Conclusões controversas vêm sendo apresentados na literatura quando da avaliação da associação das EMD à terapia periodontal não cirúrgica (Gutierrez *et al.*, 2003; Sculean *et al.*, 2003). Neste contexto, Gutierrez *et al.*, 2003, relataram, após acompanhamento de três meses, que o tratamento de defeitos infra-ósseos com raspagem e alisamento radicular sem acesso cirúrgico associado à aplicação das EMD não promoveu redução de profundidade de sondagem significativa ou ganho de nível clínico de inserção satisfatório quando comparado com o uso da raspagem e alisamento radicular isoladamente. Do mesmo modo, Sculean *et al.*, 2003, comparando a raspagem e alisamento radicular na presença ou ausência da aplicação das EMD, revelaram que o uso dessas proteínas não foi capaz de resultar em benefícios clínicos adicionais quando comparado à terapia não cirúrgica convencional após seis meses de acompanhamento, demonstrando também, através do estudo de cortes histológicos dos pacientes, que a cura obtida por esta estratégia terapêutica foi caracterizada pela formação de epitélio juncional longo ao invés da regeneração dos tecidos periodontais. Estes dois últimos estudos, concluem a não indicação das EMD como coadjuvante à TNC no tratamento de defeitos infra-ósseos.

Apesar de todos os trabalhos discutidos anteriormente avaliarem o uso das EMD como adjunto à TNC no tratamento de defeitos infra-ósseos, cada um deles abordou essa terapia de uma maneira diferente e focou os resultados em aspectos que não podem ser comparados.

2.7 Discussão

Uma variedade de agentes tem sido utilizada como adjunto a terapia periodontal com o intuito de promover a regeneração dos tecidos periodontais. Em 1997, iniciaram-se estudos utilizando a proteína derivada da matriz do esmalte. Após a introdução desta substância, foram realizadas inúmeras pesquisas envolvendo-a como coadjuvante à terapia periodontal cirúrgica (Hammarström *et al.*, 1997; Heijl *et al.*, 1997; Sculean *et al.*, 1999; Yukna & Mellonig, 2000). Entretanto, quanto ao uso desta proteína na terapia não cirúrgica, a literatura é

restrita, sendo encontrados apenas três trabalhos, os quais apresentam conclusões controversas e metodologias diferentes, o que impossibilita a comparação desses estudos em inúmeros aspectos.

Gutierrez *et al.*, 2003, não encontraram benefícios adicionais do uso das EMD na TNC em relação a TNC isoladamente; Sculean *et al.*, 2003, não mostraram regeneração periodontal após a TNC+EMD; e Mellonig *et al.*, 2009, não realizaram comparações entre o uso ou não das EMD na TNC, apenas trataram 4 defeitos com EMD+TNC e obtiveram sucesso em 4 das 3 amostras tratadas.

Em relação aos defeitos infra-ósseos é relatado na literatura que alguns fatores como profundidade de sondagem inicial (Tonetti *et al.*, 1993), angulação das paredes do defeito (Tsitoura *et al.*, 2004) e tempo de acompanhamento, influenciam na resposta da terapia periodontal.

Quanto maior for a profundidade de sondagem no período *baseline*, maior será o potencial de reduzir a profundidade de sondagem, ganhar inserção clínica e osso alveolar. (Tonetti *et al.*, 1993). Sculean *et al.*, 2003, apresentou defeitos infra-ósseos com média de profundidade de sondagem (PS) iniciais de 10.0 ± 1.2 mm e finais de 7.0 ± 0.7 mm; Gutierrez *et al.*, 2003, apresentou média de PS inicial de 6.4 ± 0.3 mm e final de 4.4 ± 0.4 mm; Mellonig *et al.*, 2009, tratou quatro defeitos com profundidades iniciais de 7-15 mm, os quais apresentavam ao final do estudo PS entre 2 e 3 mm. Os números apresentados dão respaldo à afirmação de Tonetti *et al.*, 1993. Entretanto, a falta de padronização dos dados impossibilita a comparação entre os estudos e a conclusão sobre este ponto de vista. Ainda assim, é consenso em todos os trabalhos que a TNC associada às EMD reduz a PS, e, aparentemente, esta redução varia de acordo com a PS inicial.

Tsitoura *et al.*, 2004, observou que o ganho de inserção clínica foi tanto maior quanto o ângulo do defeito era estreito ($\leq 22^\circ$), quando comparado a ângulos mais abertos ($\geq 37^\circ$), portanto este é um fator a ser considerado quando do estabelecimento da metodologia de estudos sobre o tratamento de defeitos

infra-ósseos, entretanto, nenhum dos autores avaliou o ângulo dos defeitos estudados.

Em relação ao tempo de acompanhamento, benefícios clínicos adicionais são esperados como consequência de um acompanhamento longitudinal, pois Wachtel *et al.*, 2003, ao avaliar o uso das EMD como coadjuvante à procedimentos cirúrgicos observou que os resultados apresentaram diferenças estatisticamente significantes após 12 meses do *baseline* superiores das diferenças apresentadas após 6 meses. A partir deste fundamento, tem-se que os tempos de avaliação utilizados nos trabalhos em discussão são curtos (Mellonig *et al.*, 2009 e Sculean *et al.*, 2003, avaliaram os pacientes 6 meses após o procedimento; Gutierrez *et al.*, 2003, após três meses.) e por isso, não podem sustentar conclusões definitivas sobre a indicação ou não do uso das EMD no tratamento de defeitos infra-ósseos.

Além das características relacionadas à anatomia do defeito, estudos mostraram que durante a colocação subgengival de medicamentos em gel, aproximadamente 50% do material é lavado da bolsa periodontal, pelo fluido gengival, imediatamente após a inserção e o remanescente desaparece após 12 minutos (Oosterwaal *et al.*, 1990). Esta alta taxa de “clearance” representa um grande obstáculo para manter a concentração adequada do agente dentro da bolsa periodontal. No contexto deste estudo, essa “lavagem” parece resultar na dissipação das EMD antes que elas sejam absorvidas pela superfície radicular.

Na tentativa de contornar a limitação causada pela alta taxa de “clearance”, Mellonig *et al.*, 2009, fez uso de um cimento periodontal para melhorar a retenção do EMD e apresentou evidência clínica da ocorrência de redução da PS e ganho de inserção clínica. Este cimento não foi utilizado por Gutierrez *et al.*, 2003 e Sculean *et al.*, 2003, que apesar de terem obtido resultados positivos, esses não foram tão favoráveis quanto os de Mellonig *et al.*, 2009

Outro fator que pode afetar a regeneração periodontal é a precipitação da EMD na superfície radicular. Dados anteriores mostraram que é necessária ausência de umidade, soro e sangue para a precipitação da proteína (Gestrelius

et.al., 1997). Isto dificilmente é alcançado sem a realização de um retalho cirúrgico.

Além das limitações relacionadas às EMD, existem fatores que podem interferir na qualidade de vida do paciente e que devem ser discutidos na indicação de uma terapia. O grau de morbidade envolvido no tratamento no período pós-operatório é uma delas (Lightfoot *et. al.*, 2005). Este tem sido considerado como parâmetro importante na avaliação da qualidade de vida, tendo impacto relevante no bem estar social e na rotina dos pacientes (Tonetti *et al.*, 2004; Locker *et al.*, 1978; Needleman *et al.*, 2004; Cunha-Cruz *et al.*, 2007). Para o tratamento de defeitos infra-ósseos, estratégias terapêuticas regenerativas que não envolvem a necessidade de procedimentos cirúrgicos, proporcionando menor morbidade trans e pós-operatória ao paciente, poderiam ser sugeridas como alternativa importante para a terapia destes defeitos, desde que fossem demonstrados benefícios efetivos por meio da utilização desta abordagem de tratamento.

Apesar da heterogeneidade das metodologias, os resultados das mesmas são favoráveis para o tratamento de defeitos infra-ósseos. Entretanto, são necessários mais estudos clínicos controlados e randomizados para suportar essa abordagem terapêutica e que possam esclarecer as dificuldades da técnica, como, por exemplo, “clearance” e precipitação sobre a raiz.

3. Conclusão

Tendo em vista as vantagens de uma abordagem terapêutica menos invasiva e considerando o pequeno número de trabalhos que investigaram o uso combinado das proteínas derivadas da matriz do esmalte com a terapia periodontal não cirúrgica no tratamento de defeitos infra-ósseos, há necessidade de mais estudos a fim de investigar essa estratégia terapêutica como alternativa no tratamento destes defeitos. Além disso, os trabalhos descritos na literatura apresentaram resultados controversos e com períodos curtos de

acompanhamento, não tendo fornecido evidências suficientes para suportar ou não o uso desta modalidade de tratamento.

Referências

American Academy of Periodontology. Glossary of Periodontal Terms. Chicago: American Academy of Periodontology;2001.

Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. Ann Periodontol. 1996; 1:37–215.

Aukhil I, Iglhaut J. Periodontal ligament cell kinetics following experimental regenerative procedures. J Clin Periodontol 1988;15:374-382.

Axelsson P, Nystro'm B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries, and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. J Clin Periodontol 2004;31:749–757.

Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of non-surgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. J Clin Periodontol 1984;11:63–76.

Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical therapy. III. Single versus repeated instrumentation. J Clin Periodontol 1984;11: 114-124.

Casarin RC, Del Peloso Ribeiro E, Nociti FH Jr, Sallum AW, Ambrosano GM, Sallum EA, Casati MZ. J Clin Periodontol. 2010 Aug 24. Enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class II furcation involvements: a prospective 24-month randomized clinical trial.

Caton J, Zander H. The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. J Periodontol 1979;50:46-^66

Cercek J, Kiger J, Garrett S, Egelberg J. Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease. J Clin Periodontol 1983; 10:46-56.

Cortelli, JR, Lotufo, RFM, Opperman RV, Sallum, AW. [Organizadores]. Vários autores. Glossário da Sociedade Brasileira de Periodontologia. São Paulo: SOBRAPE, vol.15, n. 04, dez. 2005.

Cortellini P, Tonetti MS. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. Periodontology. 2000; 22:104-22.

Crigger M, Bogle G, Nilveus R, Egelberg J, Selvig KA. The effect of topical citric acid application on the healing of experimental furcation defects in dogs. J Periodontal Reserch 1978;13:538-549

Cunha-Cruz J, Hujoel PP, Kressin NR. Oral health-related quality of life of periodontal patients. J Periodontal Res. 2007;42:169-176.

Cury PR, Sallum EA, Nociti FH Jr, Sallum AW, Jeffcoatt MK. Long-term results of guided tissue regeneration therapy in the treatment of class II furcation defects: a randomized clinical trial. J Periodontol. 2003; 74(1): 3-9

Daly CG. Anti-bacterial effect of citric acid treatment of periodontally diseased root surfaces in vitro. J Clin Periodontol 1982;9:386-392.

Eickholz P, Kim TS, Holle R, Hausmann E. Long-term results of guided tissue regeneration therapy with non-resorbable and bioabsorbable barriers. I. Class II furcations. J Periodontol. 2001; 72(1): 35-42.

Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain(R)) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. Cochrane Database Syst Rev. 2009;7:CD003875.

Garrett JS, Crigger M, Egelberg J. Effects of citric acid on diseased root surfaces. J Periodontal Res 1978; 13:155-163.

GestrelusS, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, RydhagL, Hammarström L: Formulation of enamel matrix derivative surface coating. Kinetics and cell colonization. J Clin Periodontol 1997; 24: 678–684.

GestrelusS, Andersson C, Lidström D, Hammarström L, Sommerman M: In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. J Clin Periodontol 1997; 24: 685–692

Glavind L, Loe H. Errors in the clinical assessment of periodontol destruction. J Periodont Res 1967;2:180-184. Prichard J. Interpretation of radiographs in periodontics. Int J Periodontics Restorative Dent 1983j3:8-39

Gutierrez MA, Mellonig JT, Cochran DL: Evaluation of enamel matrix derivative as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. J Clin Periodontol. 2003; 30: 739–745.

Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. J Clin Periodontol. 1997; 24:669-77.

Hammarstrom L. The role of enamel matrix proteins in the development of cementum and periodontal tissues. Ciba Found Symp. 1997; 205: 246-255; discussion 255-260.

Hill R, Ramfjord S, Morrison E, et al. Four types of periodontal treatment compared over two years. J Periodontol 1981; 52:655-662.

Hoffman T, Richter S, Meyle J, Gonzales JR, Heinz B, Arjomand M, et al. A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal involvement in mandibular molars. Part III: patient factors and treatment outcome. J Clin Periodontol. 2006; 33 – 575-583.

Isidor F, Karring T, Attstrom R. The effect of root planing as compared to that of surgical treatment. J Clin Periodontol 1984; 11:669-681.

Jepsen S, Heinz B, Jepsen K, Arjomand M, Hoffman T, Richter S, Reich E., et al.. A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal involvement in mandibular molars. Part I: Study design and results for primary outcomes. J Periodontol. 2004; 75 – 1150-1160.

Kaldahl W, Kalkwarf K, Patil K, Dyer J, Bates R. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. J Periodontol 1988;59:783-793.

Karring T, Isidor F, Nyman S, Lindhe J. New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament. J Clin Periodontol. 1985; 12: 51-60.

Kerry G, Becker W, Morrison E, Ochsenbein B, Becker B, Caffesse R. Three modalities of periodontal therapy: I. 5 year final results. J Dent Res 1990;69:246-1103.

Klinge B, Nilveus R, Kiger RD, Egelberg J. Effect of flap placement and defect size on healing of experimental furcation defects. J Periodontal Res 1981;16:236-248.

Lekovic V, Klokkevold PR, Camargo PM, Kenney EB, Nedic M, Weinlaender M. Evaluation of periosteal membranes and coronally positioned flaps in the treatment of Class II furcation defects: a comparative clinical study in humans. J Periodontol. 1998; 69:1050-1055.

Lightfoot WS, Hefti A, Mariotti A. Using a Delphi panel to survey criteria for successful periodontal therapy in posterior teeth. J Periodontol. 2005; 76:1502–1507.

Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky S, Heijl L, Bratthall G. Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. J Clin Periodontol 1982;9:115-128.

Lindhe J, Nyman S, Westfelt E, et al. "Critical probing depths" in periodontal therapy. Compendium Contin Educ Dent 1982;3:421-30.

Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky S, Haffajee A. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. J Clin Periodontol 1984; 11:448-458

Listgarten MA. Periodontal terminology (Letters to the Editor). J Periodontol 1993;64:918.

Locker D, Dunt D. Theoretical and methodological issues in sociological studies of consumer satisfaction with medical care. Soc Sci Med. 1978;12:283-292.

Löe H., Theilad E., Jeisen SB. Experimental gingivitis in man.. Lab Invest. 197 ;34:235-49.

McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome.III. The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. J Periodontol. 1996; 67: 666–674.

Mellonig JT, Seamons BC, Gray JL, Towle HJ. Clinical evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of grade II molar furcation invasions. Int J Periodontics Restorative Dent. 1994; 14: 254-71.

Metzler DG, Seamons BC, Mellonig JT, Gher ME, Gray JL. Clinical evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of maxillary class II molar furcation invasions. J Periodontol. 1991; 62: 353-60.

Meyle J, Gonzales JR, Bodeker RH, Hoffman T, Richter S, Heinz B, Arjomand M, Reich E, Sculean A, Jepsen K, Jepsen S. A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal involvement in mandibular molars. Part II:Secondary outcomes. J Periodontol. 2003; 9 – 210-207.

Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. Ann Periodontol. 2003; 8: 266-302.

Needleman I, McGrath C, Floyd P, Biddle A. Impact of oral health on the life quality of periodontal patients. J Clin Periodontol. 2004; 31:454-457.

Needleman I, Tucker R, Giedrys-Leeper E, Worthington H. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal infrabony defects. J Periodont. 2002; 37:380–388.

Nyman, S, Lindhe, J, Karring, T, Rylander, H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clinical Periodontology. 1982; 9: 290-296.

Oosterwaal PJ, Mikx FH, Renggli HH. Clearance of a topically applied fluorescein gel from periodontal pockets. J Clin Periodontol. 1990;17:613-622

Page, R.C. & Schroeder, H.E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Laboratory Investigation.1976;33: 235-249.

Papapanou PN, Wennstrom JL. The angular bony defects as indicator of further alveolar bone loss. J Clin Periodontol. 1991; 8:317–322.

Parashis A, Andronikaki-Faldami A, Tsiklakis K. Clinical and radiographic comparison of three regenerative procedures in the treatment of intrabony defects. Int J Periodontics Restorative Dent. 2004; 24(1): 81-90.

Pihlstrom B, McHugh R, Oliphant T, Ortiz-Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 6 1/2 years. J Clin Periodontol 1983;10:524-541.

Pihlstrom B, Oliphant T, McHugh R. Molar and nonmolar teeth compared over 6-1/2 years following two methods of periodontal therapy. J Periodontol 1984;55:499-504.

Pihlstrom B, Ortiz-Campos C, McHugh R. A randomized four-year study of periodontal therapy. J Periodontol 1981;52:227-242.

Pontoriero R, Lindhe J. Guided tissue regeneration in the treatment of degree II furcations in maxillary molars. J Clin Periodontol. 1995; 22: 756-63.

Pontoriero R, Wennstrom J, Lindhe J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. J Clin Periodontol 1999;26:833-840.

Rasperini G, Ricci G, Silvestri M. Surgical technique for treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): 3 case reports. Int J Periodontics Restorative Dent 1999;19:578-587.

Register AA, Burdick FA. Accelerated reattachment with cementogenesis to dentin, demineralized in situ. I. Optimum range. J Periodontol 1975;46:646-655.

Register AA, Burdick FA. Accelerated reattachment with cementogenesis to dentin, demineralized in situ. II. Defect repair. J Periodontol 1976;47:497-505.

Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC Ann Periodontol. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. 2003;8:227-65.

Ribeiro FV, Nociti Júnior FH, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. Use of enamel matrix protein derivative with minimally invasive surgical approach in intra-bony periodontal defects: clinical and patient-centered outcomes. Braz Dent J. 2010; 21:60-7.

Sallum EA, Pimentel SP, Saldanha JB, Nogueira-Filho GR, Casati MZ, Nociti FH, Sallum AW. Enamel matrix derivative and guided tissue regeneration in the treatment of dehiscence-type defects: a histomorphometric study in dogs. J Periodontol. 2004; 75: 1357-63

Sculean A, Donos N, Brex M, Karring T, Reich E: Healing of fenestration-type defects following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins. An experimental study in monkeys. Clin Oral Invest 2000; 4: 50–56.

Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T: Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. An experimental study in monkeys. J Clin Periodontol 2000; 27: 466–472.

Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Histologic evaluation of human intrabony defects following non-surgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. J Periodontol. 2003; 74:153-60.

Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo v. Comparison of treatments of intrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonreabsorbable membrane with Widman modified flap. A pilot study. J Clin Periodontol 2000; 27:603-610.

Tonetti MS, Fourmouzis I, Suvan J, Cortellini P, Brägger U, Lang NP; European Research Group on Periodontology (ERGOPERIO). Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. J Clin Periodontol. 2004; 31:1092-8.

Trombelli L, Farina R. J Clin Periodontol. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. 2008;35:117-35.

Trombelli L, Bottega S, Zucchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in treatment of deep intrabony defects. J Clin Periodontol. 2002; 29:433-9.

Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. Science 1965;150:893-899.

Ripamonti U, Heliotis M, van den Heever B, Reddi AH. Bone morphogenetic proteins induce periodontal regeneration in the baboon (*Papio ursinus*). J Periodontal Res. 1995;30:149-151.

Venezia E, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal defects: a literature review and metaanalysis. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15: 382-402

Yukna RA, Mellonig JT. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. J Periodontol. 2000; 71:752–759.

Zetterstrom O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. J Clin Periodontol. 1997; 24: 697-704.

.

.