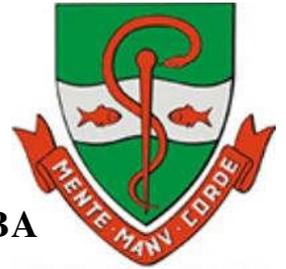




**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
UNICAMP
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**



**NATHÁLIA BARBOSA
Cirurgiã-Dentista**

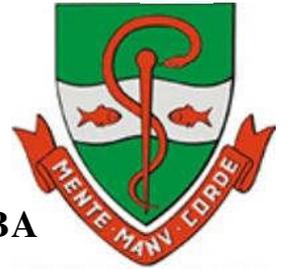
**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:
UTILIZAÇÃO DE PROTEÍNAS DERIVADAS DA MATRIZ DO ESMALTE
(EMDOGAIN®) NO TRATAMENTO DE DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS
E LESÕES DE FURCA**

Piracicaba

2011



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
UNICAMP
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**



**NATHÁLIA BARBOSA
Cirurgiã-Dentista**

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:
UTILIZAÇÃO DE PROTEÍNAS DERIVADAS DA MATRIZ DO ESMALTE
(EMDOGAIN®) NO TRATAMENTO DE DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS E LESÕES
DE FURCA.**

Orientador: Prof.º Dr.º Enilson Antônio Sallum

Monografia apresentada junto ao curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade de Campinas, na área de Periodontia, como requisito à obtenção do título de especialista.

**Piracicaba
2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**
Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8ª / 8099

Silva, Nathália Barbosa e.

Si38u Utilização de proteínas derivadas da matriz do esmalte (Emdogain) no tratamento de defeitos infra-ósseos e lesões de furca / Nathália Barbosa e Silva. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2011.

45f.

Orientador: Enilson Antonio Sallum.

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

1. Periodontia. 2. Regeneração tecidual guiada. I. Sallum, Enilson Antonio. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(eras/fop)



DEDICATÓRIA

A Deus, o “homem” mais sábio do mundo. Por todo cuidado, direção, sabedoria e discernimento me dado. Por tornar tudo melhor e possível.

Ao meu pai Glauber Silveira, meu grande incentivador. Por estar ao meu lado, me aconselhando, me guiando, me motivando, me direcionando e principalmente por todo esforço e concessões, não medidos, feitos em prol da minha formação e do meu futuro profissional. Por acreditar na minha capacidade e por me impulsionar a ser melhor a cada dia. Pelo seu próprio caminho trilhado, para mim, um exemplo de determinação. Mais do que isso, pelo seu amor.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, simplesmente por ser ela. Minha grande mulher. Alicerce da nossa família, excelente profissional, forte, incisiva em suas decisões e conselhos, por sua inteligência, por seu sorriso e bom humor tão contagiantes, por suas palavras confortantes e amorosas, pelo seu apoio, direção, calma e por seu amor incondicional.

Ao Prof^o. Dr^o Antônio Wilson Sallum, pela grandeza da sua sabedoria que nos motiva a buscar a cada dia por mais conhecimento. Por sua odontologia que combina tão perfeitamente o conhecimento, experiência e humanidade. Pela sua incrível capacidade em tornar tudo mais simples. Por sua humildade e doação. Obrigada também, pois em meio a uma vida tão agitada, nunca poupou esforços para me auxiliar, me ensinar e me orientar. Pelas conversas clínicas informais que acrescentaram tanto à minha vida e o convívio tão carinhoso e amigo fora ou dentro dessa instituição. Você é um verdadeiro mestre.

Ao Prof^o. Dr^o Enilson Antônio Sallum, por transmitir seus conhecimentos e experiências, pela ajuda, apoio, confiança, segurança, motivação e carinho durante todo o nosso convívio.

Ao Dr^o Mauro Santamaria, pela sua contribuição direta na minha formação como especialista. Por disponibilizar o seu tempo, conhecimento e por confiar vários pacientes a mim.

A todos os professores da especialização em periodontia da FOP/UNICAMP.

Às amigas Annie Tanaka, Stéphanie Tanaka e a colega Ana Regina por juntamente com suas famílias, abrirem as portas de suas casas e me acolherem tão amorosamente.

Ao meu colega Leonardo Cazelato, por me acolher e por sua amizade e carinho que tanto facilitaram o meu dia-a-dia em Piracicaba.

Às colegas e parceiras de quarto Cora Mattos e Marília Antonini. Vocês foram grande parte da minha motivação e alegria durante todos esses meses. Tenham certeza que nossa amizade e convívio me farão muita falta.

A todos os colegas da especialização em periodontia da FOP/UNICAMP.

A minha tia Glênia Silveira pelo amor, amparo, disponibilidade e segurança dedicada durante toda essa jornada.

Ao meu tio Odanir Silveira a quem tanto admiro e respeito. Você foi fundamental na minha formação, dedicando muitas vezes os seus finais de semana para que a física, matemática e química fossem melhores entendidas por mim. O meu muito obrigada também a minha tia Leyser, por seu imenso coração, apoio, carinho e companheirismo. Ao meu primo Gabriel que eu tanto amo.

A amiga e companheira de trabalho Jaqueline Moreira, pela compreensão para com a minha ausência em todos os meses. Pelo incentivo e confiança no meu trabalho e principalmente por sua amizade. A você todo o meu amor e gratidão.

Às amigas Ângela Siscouto, Juliana Machado, Carla Salgueiro, Rafaella Zanol, Karine Martelli, Laryssa Taques e Patrícia Franco, pela amizade, incentivo, apoio e compreensão nos meus dias de

ausência. Por me trazerem energia e descanso nos momentos em que precisei. Amo muito vocês.

RESUMO

A presença do biofilme dental é considerado, entre outros, um forte fator etiológico das doenças periodontais. Os produtos metabólicos dessas bactérias provocam alterações no padrão estrutural do periodonto, gerando alterações em cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. O desejo de se conseguir a regeneração desses tecidos sequelados pela doença periodontal tem sido incessantes. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a utilização da matriz derivada do órgão do esmalte (Emdogain®) em defeitos periodontais, em comparação com outras técnicas utilizadas. Concluímos que sua utilização promove formação de novo cemento e nova inserção, porém não apresentou grandes vantagens quando comparado à regeneração tecidual guiada.



ABSTRACT

The presence of oral biofilm is considered a strong etiological factor of Periodontal diseases. The metabolic products of the bacterium cause changes on the structural padder of the periodontic and make changes on cement, periodontal ligament and alveolar bone. The desire of regenerating of this affected tissues has been continuous. The objective of this study was to review the literature about the enamel matrix proteins (Emdogain[®]) in periodontal defects, comparing to other techniques. We concluded that its use promote new cement formation and new attachment, however, it didn't show great advantages when compared to guided tissue regeneration.



SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Técnicas Convencionais e Processo de Cura.....	14
2.2 Processo de formação dental	15
2.3 Proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD)	16
2.4 Emdogain®	17
2.5 Regeneração Tecidual Guiada	20
2.6 Defeitos Infra- Ósseos	22
2.7 Emdogain® e sua associação com outras modalidades terapêuticas no tratamento de defeitos infra – ósseos	27
2.8 Lesões de furca.....	28
3 DISCUSSÃO.....	35
4 CONCLUSÃO	38
5 BIBLIOGRAFIA	39

1 INTRODUÇÃO

Doenças periodontais são infecções bacterianas caracterizadas por inflamação nos tecidos gengivais e em alguns casos a perda do aparato periodontal que inclui o cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. Tratamentos periodontais convencionais são altamente eficazes na eliminação da infecção, reparação dos defeitos relacionados com a doença e detenção da progressão da mesma (Lindhe et al. 1982, Flores-de-Jacoby & Mengel, 1995).

No entanto, as terapias convencionais fazem pouco no que diz respeito a regeneração dos tecidos destruídos anteriormente em consequência a progressão da doença. Eles geralmente resultam em dentes clinicamente alongados devido a retração gengival e na formação de um epitélio juncional longo entre a superfície radicular e o tecido conjuntivo gengival (Caton & Nyman 1980, Caton et al, 1980, Yilmaz et al. 1992, Efeog˘lu et al. 1997).

Tratamentos periodontais regenerativos referem-se aos procedimentos que se destinam a alcançar a regeneração dos tecidos periodontais perdidos. Os tecidos gerados durante esse processo de restauração da arquitetura e função do peridonto são amplamente aceitos e resistentes a subdivisões (McGuire et al.1996, Wikesjo˘ & Selvig 1999).

Ao longo dos ˘ltimos 15 anos, os princ˘pios biol˘gicos da regeneração periodontal foram estabelecidos em comunidades cient˘ficas da literatura. A magnitude das provas estabelece firmemente o conceito de regeneração como um objetivo eficaz e v˘lido do tratamento (Newman & McGuire 1995).

Com v˘rias novas tecnologias, abordagens biol˘gicas e biomateriais, o desafio agora ˘ de acrescent˘-los a este ambiente complexo para que se adquira experi˘ncia e conhecimentos que contribuam ˘ evoluç˘o dos pacientes em termos de funç˘o, facilidade de cuidados, est˘tica e manutenç˘o a longo prazo.

Prote˘inas da matriz do esmalte (EMP) foram recentemente introduzidas como uma nova modalidade no tratamento periodontal regenerativo. Tem sido sugerido que EMP, que est˘o envolvidas na formaç˘o de cemento acelular durante o desenvolvimento da raiz e dos tecidos periodontais, podem ter o potencial de induzir a regeneração da inserç˘o do complexo periodontal (Gestrelius et al. 1997a, b, Hammarstro˘m 1997, van der Pauw et al. 2000).

Os estudos clínicos relacionados à regeneração periodontal em humanos são promissores, principalmente àqueles relacionados com lesões de furca grau II e defeitos infra ósseos de três paredes. (Gantes et al., 1988; Bower et al., 1991; Flanary et al., 1991; Tonetti, Pini- Prato & Cortellini, 1995).

Entretanto, a grande limitação desses trabalhos é discriminar se a cicatrização está relacionada ao epitélio juncional, ao ligamento periodontal, ao osso alveolar ou ao cimento radicular (Haney, Zimmerman & Wikesjö, 1995).

2 REVISÃO DA LITERATURA

Um dos maiores objetivos da terapia periodontal é restabelecer a saúde do periodonto, manter a longevidade funcional e estética de dentes saudáveis e idealmente, reconstruir as estruturas destruídas ou minimizar as sequelas ocasionadas pelo processo patológico, através de procedimentos regenerativos previsíveis. (Franco et al.,2010; Cortellini et al.,1993).

O objetivo da terapia periodontal há muito tem sido a reinserção com regeneração periodontal, representada por um novo cemento, ligamento periodontal e osso alveolar ao redor de uma área radicular previamente contaminada por bactérias (Heden et al.,1999; Mellonig, 1999).

Segundo a Academia Americana de Periodontia (2001), regeneração periodontal é a restauração do periodonto perdido. A formação de novo cemento sobre uma superfície radicular contaminada, associada a um novo ligamento periodontal e osso neoformado, são as características que definem a regeneração periodontal no Glossário de Termos Periodontais da Sociedade Brasileira de Periodontia (Cortelli et al, 2005).

Hammarström et al., 1997; Dobbs, 1999 definem regeneração como um processo biológico através do qual a arquitetura e função do tecido perdido são completamente renovadas. O reparo, por outro lado, é um processo pelo qual a continuidade do tecido rompido é restaurada por novos tecidos que não produzem as estruturas e funções perdidas. O reparo de um defeito periodontal pode ser mediado pela formação de um epitélio juncional longo, aumento do volume e densidade óssea, anquilose, reabsorção radicular e adesão fibrosa (Caton J.G et al., 1993)

Nova inserção é a união de tecido conjuntivo ou epitelial com a superfície radicular destituída do sistema de inserção original. Esta formação ocorre pela neoformação de cemento com fibras colágenas inseridas (Academy of periodontology, 1986). Devido aos inúmeros padrões de cura, foi considerada uma modificação nesta definição reconhecendo assim a nova inserção mediada por adesão epitelial, adaptação de tecido conjuntivo, inserção de tecido conjuntivo ou formação de novo cemento (Proceedings of the world workshop in clinical periodontics, 1989).

A diferença entre os termos regeneração e nova inserção é dada ao seguinte aspecto: a formação de osso alveolar, pré-requisito para regeneração

periodontal. Áreas de deposição de cimento ou formação de nova inserção mais não de osso ou neoformação óssea sem ligamento periodontal, não levam a regeneração do periodonto propriamente dita (Lynch, S.E., 1992)

2.1 Técnicas Convencionais e Processo de Cura

Até a década de 70 acreditava-se que os procedimentos periodontais convencionais cirúrgicos ou não cirúrgicos resultavam em uma verdadeira regeneração periodontal, já que reduziam a profundidade das bolsas por meio de retração da margem gengival e ganho de inserção clínica (Caton et al., 1982; Proye et al, 1982). Porém, estudos posteriores demonstraram que os resultados obtidos resultavam primariamente em reparo (Caton et al, 1980; Listgarten et al., 1979).

Mediante a avaliação histológica em modelos animais e humanos, foi possível demonstrar que a cura obtida dos defeitos infra-ósseos tratados com terapia cirúrgica ou não cirúrgica, geraram regeneração periodontal unicamente na parte mais apical do defeito (Gottlow et al, 1990). Em sua maior extensão observou-se formação de epitélio juncional longo, sem a formação de nova inserção conjuntiva, demonstrando a tendência do epitélio em assumir rapidamente o sítio de cura, impedindo a regeneração periodontal (Caton & Zander, 1976; Moskow et al., 1979; Caton et al, 1980).

Linde et al em 1993 diz que o principal obstáculo para se obter neoformação e cicatrização óssea de qualidade é a rapidez com que o tecido conjuntivo se forma e se prolifera, fato este que pode prejudicar ou até mesmo impedir a osteogênese na região de um defeito ósseo.

Os estudos clínicos tem demonstrado que embora seja possível modificar os eventos de cura de várias maneiras, a regeneração periodontal completa e previsível ainda é um objetivo difícil de ser alcançado. (Hammarstrom et al.,1997; Heijl et al., 1997). Os autores sugeriram como alternativa para obtenção da regeneração periodontal a tentativa de se imitar os eventos ocorridos durante o desenvolvimento radicular, através da simulação dos mesmos. Dobbs (1999) e Schwartz et al. (2000) também acreditam que se tais eventos forem mais bem entendidos e explorados, poderia ser possível ao homem alcançar uma regeneração verdadeira.

2.2 Processo de formação dental

De forma resumida, as etapas de desenvolvimento do elemento dental se iniciam após a proliferação apical das células do órgão dental, a qual forma uma dupla camada de células chamadas de Bainha Epitelial de Hertwig. As células internas dessa camada induzem as células da papila dentária a se transformar em odontoblastos e formar a dentina radicular. Com o início da formação da dentina radicular, as camadas internas da Bainha de Hertwig liberam as proteínas derivadas da matriz do esmalte.

Com a formação da raiz, a Bainha Epitelial de Hertwig se fenestra, permitindo que as 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.

Com o contato das células ectomesenquimais e as proteínas da matriz do esmalte essas se diferenciam em cementoblastos. Estes então iniciam a deposição de matriz orgânica do cimento sobre a superfície radicular, a qual posteriormente torna-se mineralizada. Esse cimento é acelular, pois ao término do processo as células retiram-se para o ligamento periodontal. Sendo assim, o novo ganho de ligamento periodontal e osso alveolar depende da formação desse cimento. (Tem Cate, 1988; Hammarström 1997, Heijl 1997; Hirooka 1998; Dobbs 1999; Fong & Hammarström 2000).

Quando o dente entra em oclusão, forma-se mais cimento, geralmente em torno dos dois terços apicais da raiz que possuem uma maior proporção de fibras colágenas. Os cementoblastos permanecem incorporados ao seu interior, constituindo o cimento celular (Ten Cate, 1988).

Cimento, Ligamento Periodontal e Osso Alveolar não constituem apenas uma unidade funcional que ancora os dentes nas maxilas, mais o desenvolvimento desses três tecidos também ocorrem simultaneamente (Tem Cate, 1975).

Apesar do papel fundamental do cimento na manutenção dos dentes, pouco se sabe sobre seu desenvolvimento normal, reparo e regeneração (Hammarström, 1997).

As células ectomesenquimais que permanecem no ligamento periodontal é que permitem que a aplicação posterior de proteínas derivadas da matriz do esmalte

possa promover a regeneração periodontal. Baseado nesses processos de formação do ligamento periodontal, inúmeros pesquisadores testaram o potencial regenerativo dessas proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD).

2.3 Proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD)

Com base nessas informações obtidas através de muitas investigações que esclarecem, ainda que parcialmente, os eventos biológicos que caracterizam o desenvolvimento dental, um grupo de pesquisadores suecos, a partir de 1997, demonstrou em uma série de publicações, a indução de regeneração periodontal através da reprodução desses eventos em estudos *in vitro* e *in vivo*.

A chave para o restabelecimento de um ligamento periodontal funcional é a formação de cemento acelular. Em um modelo de deiscência vestibular em macacos, a cortical óssea, o ligamento periodontal e o cemento expostos foram removidos. O propilenoglicol-alginato (PGA), hidroxietil-celulose e dextran foram os veículos testados para preparações da matriz de esmalte. Os resultados histológicos mostraram que houve regeneração periodontal, com formação de cemento acelular, com fibras inseridas nesse cemento e formação de osso alveolar em 60 a 80% das raízes em que foram aplicadas as EMD e que utilizaram o PGA como veículo. Além disso, foi observado que nos sítios que receberam as EMD não houve migração epitelial e conseqüente formação de epitélio juncional longo. Nos dentes controle não ocorreu regeneração dos tecidos periodontais e ao contrário do grupo teste, houve a formação do epitélio juncional longo. Nesse mesmo estudo, também foram testadas diversas preparações contendo frações específicas das proteínas da matriz do esmalte. Com isso, observou-se que as propriedades relativas à regeneração periodontal estavam associadas à amelogenina, que é o constituinte principal das proteínas da matriz do esmalte. Assim, os autores afirmaram pela primeira vez que as EMD, utilizando-se PGA como veículo são capazes de promover a regeneração periodontal (Hammarstrom et al, 1997).

Gestrelius et al, em 1997, avaliaram *in vitro* os mecanismos pelos quais as EMD induzem a regeneração periodontal. As propriedades avaliadas pelo experimento foram migração, adesividade, proliferação, atividade biossintética e

formação de nódulos minerais. Os resultados demonstraram que o EMD formou agregados proteicos, promovendo um ambiente propício para interação célula-matriz. Nestas condições, EMD, proporcionou aumento da proliferação de células do ligamento periodontal, mais não de células epiteliais, aumento da síntese proteica por aquelas células e formação de nódulos minerais, mas não teve efeito significativo na migração de células ou em sua adesividade ou distribuição pelos limites dos ensaios usado no trabalho.

Os mesmos autores (Gestrelus et al, 1997) avaliaram in vivo a cinética das EMD associadas ao alginato de propilenoglicol como veículo, além de determinar seus efeitos sobre as células do ligamento periodontal. O derivado da matriz de esmalte (EMD) contém proteínas da família das amelogeninas. A característica dessas proteínas é que elas agregam-se e tornam-se praticamente insolúveis em pH fisiológico e temperatura corpórea. A solubilidade aumenta em pH ácido ou básico e baixas temperaturas. Um veículo ideal deveria ter um pH que não fosse neutro e permitir a precipitação gradativa da matriz em condições fisiológicas restabelecidas. Sendo assim, o PGA mostrou-se adequado também nesse aspecto. Os estudos demonstraram também que o EMD absorve-se tanto a hidroxiapatita quanto ao colágeno e a superfície radicular exposta. As EMD mostraram-se capazes de permanecerem in loco por até duas semanas, tempo suficiente para a colonização celular.

Zetterstrom et al, (1997) testou a biocompatibilidade das EMD somadas ao alginato propilenoglicol, além do seu potencial imunogênico em pacientes submetidos à cirurgia periodontal por três anos. Os resultados não demonstraram reação imunológica relacionada a algum tipo de reação alérgica em nenhum dos pacientes testados, assegurando-se assim o uso das EMD combinado ao PGA.

2.4 Emdogain®

Dobbs (1999) descreve o Emdogain® como uma fórmula comercial de matriz derivada de esmalte (EMD), produzida por Biora AB, em Malmö, Suécia. Representa um complexo proteico à base de amelogenina, derivado do extrato ácido

purificado de matriz de esmalte de porcos jovens, caracterizado também como xenoenxerto (Dobbs, 1999; Mellonig, 1999).

O produto foi designado para aplicação tópica em superfícies radiculares comprometidas periodontalmente durante cirurgia periodontal com retalho de espessura total e é apresentado em duas vias – uma constituída pela solução veículo, o alginato de propilenoglicol e a outra pelas proteínas da matriz do esmalte congeladas a seco. Quando misturados, obtém-se um gel viscoso que facilita a manipulação e que deve ser aplicado através de uma seringa, de acordo com as instruções do fabricante.

A viscosidade da formulação é dependente do pH e da temperatura. A formulação é solúvel em uma temperatura baixa e num pH ácido ou alcalino, no entanto quando as condições fisiológicas são estabelecidas (pH 7.4, 36°C), a viscosidade diminui gradualmente e a solução se precipita formando uma matriz de proteínas insolúveis e aderentes sob a superfície radicular (Gestrelius et al, 1997).

Foi demonstrado que a EMD poderia estimular a síntese de matriz *in vitro*, através da modulação da síntese de proteoglicanos e ácido hialurônico. Com o estímulo da formação da matriz, o Emdogain® pode ser capaz de, indiretamente, iniciar uma reação em cascata que leva a regeneração periodontal, já que a matriz é a base para a agregação e diferenciação celular em células com potencial regenerativo (Haase et al, 2001).

EMD é dito ser clinicamente seguro. As avaliações de segurança clínica foram limitadas a avaliação da capacidade das proteínas do esmalte suíno provocarem reações imunológicas ou sintomas locais no pós-operatório, tais como dor ou sensibilidade nos dentes envolvidos, estudados ambos *in vitro* e *in vivo* (Zetterström et al. 1997; Oringer et al., 2002; Nikolopoulos et al., 2002).

Petinaki et al, em 1998, pesquisou a existência de quaisquer respostas imunológicas contra o Emdogain®. Com experimento *in vitro*, isolaram e cultivaram linfócitos do sangue de dez indivíduos saudáveis na presença de diferentes concentrações do produto, com o objetivo de determinar a taxa de proliferação celular, a expressão dos antígenos de superfície e a produção de citocinas e imunoglobulinas. Atestaram um estímulo bastante discreto do Emdogain® à proliferação de linfócitos, indicando assim, o uso do mesmo em cirurgias periodontais.

As reações imunológicas responsáveis pela hipersensibilidade clínica são descritas em quatro tipos: I: resposta alérgica imediata típica, mediada pela IgE; II e III: mediados pela IgG ou IgM via ativação do complemento; e IV: hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos (Zetterström et al., 1997).

Zetterström et al. (1997) descreveram estudos iniciais realizados pela Biora AB com o objetivo de comprovar a segurança imunológica do Emdogain®, demonstrando a ausência de sensibilização do tipo IV.

Zetterström et al., em 1997, também consideram que a exposição do organismo às proteínas da matriz do esmalte que ocorre durante os primeiros estágios do desenvolvimento dental em crianças parece induzir normalmente uma tolerância a essas proteínas que são reconhecidas pelo sistema imune como “proteínas próprias”. Alterações na estrutura e conformação da proteína ou a ocorrência de proteínas não relacionadas poderiam ser possíveis fatores para uma resposta imune negativa ao produto, contudo as proteínas do esmalte têm estado virtualmente inalteradas durante a evolução (Slavkin e Diekwisch, 1996). Também parece haver muita homogeneidade entre a proteína humana e a suína, encontrado no Emdogain®, o que pode explicar a ausência de reações adversas.

A maioria dos estudos de viabilidade concluem que o EMD estimula o crescimento, a proliferação e a mobilidade dos osteoblastos e cementoblastos e regula a expressão dos genes (Tokiyasu Y et al., 2000; Jiang J et al., 2006). Além disso, EMD desempenha um papel na diferenciação dos osteoblastos, regulando a expressão dos fenótipos marcadores, incluindo a BSP (sialoproteína do osso), fosfatase alcalina (ALP) e osteocalcina (Tokiyasu Y et al., 2000; Shimizu E et al., 2004; Galli C et al., 2006; Schwartz Z et al., 2000; Wada Y et al., 2008). No entanto o resultado desses estudos são inconsistentes e o efeito do Emdogain® sob os fenótipos marcadores dos osteoblastos são pouco claros. Observações sugerem que o EMD estimula a proliferação de osteoblastos durante a fase inicial de maturação e aumenta a sua diferenciação.

Emdogain® foi encontrado exercendo efeito sobre as citocinas produzidas pelos osteoblastos. Estimula o fator beta de crescimento modificado (TGF- β 1), fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e fator de crescimento fibroblástico (FGF₂) (Schwartz Z et al., 2000; Hama H et al., 2008; Mizutani S et al., 2003; Heng NH et al., 2007). O EMD e TGF- β 1 (fator de crescimento associado à cicatrização dos tecidos e também à regeneração periodontal) protegem os osteoblastos da

apoptose induzida pela inflamação (He J et al., 2005; Van der Pauw et al., 2000). A produção de FGF₂ (regula a proliferação, diferenciação e migração dos fibroblastos) foi associada ao estímulo à produção de COX₂ (surge na resposta inflamatória induzida por gatilhos inflamatórios como hipóxia celular e dano tecidual) e, conseqüentemente, PGE₂ (age na remodelação óssea, controlando a formação óssea). A produção de FGF₂ também influenciou na redução da metaloproteinase da matriz 1 (MMP1) – responsável pela degradação do colágeno, encontrado em alta degradação na gengivite e periodontite (Mizutani S et al., 2003). Demonstrou possuir um número de propriedades que são chamadas de “fatores de crescimento – like”, como a BMP - proteína óssea com atividade morfogenética, indutora da proliferação de células epiteliais (Iwata T et al., 2002; Takayama T et al., 2005).

O Emdogain[®] também mostrou influência na via RANKL/RANK, RANKL/OPG (Galli et al. 2006). RANKL é um fator de necrose tumoral que se liga a seu receptor no pré-osteoclasto, promovendo sua maturação, induzindo a reabsorção óssea. Este fator é encontrado em osteoblastos e linfócitos T, em forma solúvel ou como receptor de membrana. O controle dessa via se dá pela OPG (Osteoprotegenina), um receptor antagonista que se liga ao RANKL, impedindo sua ligação com o pré-osteoclasto. Dentro desse contexto, os autores mostraram que as células osteoblásticas, em contato com o Emdogain[®], produzem maior quantidade de OPG e menor de RANKL, interferindo nessa via de reabsorção óssea, criando um micro ambiente favorável para a formação óssea.

2.5 Regeneração Tecidual Guiada

O princípio biológico da regeneração tecidual guiada foi inicialmente proposto visando a regeneração periodontal. Sabendo-se que as células capazes de neoformar as estruturas de sustentação dental eram as células do ligamento periodontal (Melcher, 1976), dever-se-ia esperar que uma nova inserção de tecido conjuntivo seria presumivelmente obtida se tais células povoassem a superfície radicular durante a cicatrização. Esta suposição foi confirmada em um estudo com macacos no qual tanto o tecido conjuntivo gengival como o epitélio gengival foram impedidos de entrar em contato com a superfície radicular durante a cicatrização,

pelo uso de uma membrana não reabsorvível (Nyman et al., 1982; Gottlow et al., 1984). Os resultados desse estudo sugeriram fortemente que a exclusão de células do tecido epitelial e do conjuntivo gengival da área de cicatrização, por meio de uma barreira física, pode permitir (guiar) que as células do ligamento periodontal repovoem a superfície radicular sem inserção. Esta observação forneceu a base para aplicação clínica da regeneração tecidual guiada.

A técnica da RTG baseia-se na utilização de membranas biocompatíveis com a finalidade de impedir a migração imediata do epitélio para a ferida, permitindo que células do ligamento periodontal povoem a região, e criando condições para a regeneração do aparato de inserção (Gottlow, Karring & Nyman, 1993).

Dois tipos de membranas são conhecidos: as reabsorvíveis e não reabsorvíveis.

A utilização de membranas não reabsorvíveis se torna pouco prático devido à necessidade de um segundo ato cirúrgico para a remoção das mesmas (Pontoriero et al., 1989). Além disso, existe o risco de contaminação da porção coronária da membrana que fica exposta à cavidade bucal (Tempro & Nalbandian, 1993).

As membranas reabsorvíveis têm merecido especial atenção, pois apresentam resultados semelhantes às não reabsorvíveis, com a vantagem de não ser necessária uma 2ª intervenção cirúrgica (Greenstein & Caton, 1993).

A utilização da RTG foi observada posteriormente na regeneração do tecido ósseo em defeitos de deiscência e fenestrações, defeitos localizados de rebordo alveolar e defeitos associados aos implante imediatos (Dahlin et al., 1989; Mellonig & Nevins, 1995; Buser et al., 1999). Visando a regeneração deste tipo de tecido, uma barreira física é utilizada prevenindo o crescimento de células não osteogênicas, derivadas do tecido conjuntivo da mucosa alveolar, permitindo o crescimento de células angiogênicas e osteogênicas derivadas do espaço medular, as quais repovoam a região possibilitando a regeneração do defeito ósseo (Dahlin et al., 1989; Becker et al. 1990; Nyman, 1991).

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 ao tratamento regenerativo, com a 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 (Christgau et al., 2002; Parashis et al., 2004; Metzler et al., 1991; Mellonig et al., 1994; Pontoriero e Lindhe, 1995; Lekovic et al., 1998; Eickholz et al., 2001; Cury et al., 2003; Murphy & Gunsolley, 2003).

Algumas complicações são encontradas com a utilização dessa técnica como: deiscências de tecido mole com exposição prematura da membrana e possível contaminação, deslocamento da membrana durante o período de cicatrização e o seu colabamento, gerando um efeito negativo na resposta ao tratamento (Buser et al., 1999).

2.6 Defeitos Infra- Ósseos

Os defeitos ósseos podem ser divididos basicamente em dois grupos sendo os defeitos horizontais aqueles que apresentam uma topografia regular em relação aos demais dentes envolvidos pela doença e defeitos verticais, também denominados angulares e infra-ósseos, onde a base do defeito está situada em posição mais apical em relação à margem do mesmo. Estão classificados de acordo com o número de paredes ósseas remanescentes podendo apresentar três, duas ou uma parede, ou ainda uma combinação delas.

Carranza, Newman e Takei (2004) definiram os defeitos verticais ou angulares como aqueles que resultam em depressão côncava no osso e que, na maioria dos casos, estes defeitos são acompanhados por bolsas intra-ósseas, classificando-as como defeitos de uma, duas ou três paredes. Estes defeitos ósseos verticais são comumente notáveis em indivíduos de idade avançada e aproximadamente 8% da população possuem perda óssea agressiva.

Silva ER et al., em 2009 caracterizou os defeitos infra-ósseos no periodonto pela redução dos tecidos periodontais de suporte, podendo ser simultâneos a retrações gengivais.

As bolsas infra- ósseas foram também definidas por Ericsson e cols em 1977, como aquelas que possuem o tecido conjuntivo inflamado e epitélio localizado apicalmente a crista óssea, que podem ter sido desenvolvidas como resultado de uma periodontite destrutiva. Além disso, podem também ser causadas por movimentos

ortodônticos de inclinação e/ou intrusão de dentes que possuem placa bacteriana aderida.

Tem sido afirmado que os defeitos ósseos devem ser considerados como um sintoma importante de trauma oclusal (Glickman 1965,1967). A validade dessa sugestão, no entanto, tem sido questionada. Assim, defeitos infra- ósseos têm sido encontrados em dentes afetados pelo trauma oclusal, bem como em dentes com função oclusal normal (Waerhaug, 1979).

Em casos avançados da doença periodontal, alguns dentes são perdidos mesmo após tratamento, devido principalmente às dificuldades de manutenção causada pelos defeitos ósseos remanescentes (Mc Fall JR, 1982). Nesses casos, a terapia periodontal deve compreender também o tratamento dos defeitos ósseos produzidos pela doença (Caffesse et al., 1988; Cortellini et al., 1993a).

Cortellini et al., 1993, trataram defeitos infra – ósseos com RTG e obtiveram após 1 ano de tratamento um ganho de inserção clínica de 4,1mm, acompanhados de um ganho ósseo médio de 4,3mm, concluindo que a técnica produz eficácia e previsibilidade para esse tipo de defeito.

Hebling & Lima, após 6 meses de avaliação, obtiveram resultados estatísticos superiores no nível de inserção clínico e no preenchimento ósseo de defeitos infra – ósseos tratados com barreira de celulose, comparados a aqueles tratados apenas com terapia convencional.

Através de um estudo randomizado, Heijl et al. (1997) compararam o resultado de cirurgias periodontais realizadas com o retalho modificado de Widman em associação com o Emdogain® e aquelas que utilizaram um placebo (veículo alginato propileno-glicólico) em defeitos de uma ou duas paredes. Os ganhos médios de inserção clínica do grupo teste em relação ao controle aos oito meses foram de 2,1mm e 1,5mm; aos 16 meses foi de 2,3mm e 1,7mm e aos 36 meses foi de 2,2mm e 1,7mm. Para o nível ósseo radiográfico o grupo teste apresentou em média um ganho de 0,9mm e o controle apresentou uma perda de 0,1mm aos oito meses. Com 16 meses de avaliação, o grupo teste apresentou um ganho médio de 2,2mm e o controle uma perda média de 0,2mm e aos 36 meses o grupo teste apresentou um ganho ósseo médio de 2,6mm comparados com níveis ósseos inalterados do grupo controle.

Ainda no mesmo ano, Zetterström et al., compararam os resultados clínicos após o tratamento de defeitos infra – ósseos tratados com retalho de espessura total associado ou não ao Emdogain®. Os defeitos infra – ósseos em dentes

unirradiculares tratados com as proteínas da matriz do esmalte mostraram um ganho médio no nível de inserção clínica de 3,1mm aos oito meses e 2,9mm aos três anos de acompanhamento e ganho ósseo radiográfico de 1,2mm em oito meses e 2,5mm em três anos. Já o grupo controle apresentou ganhos médios de nível de inserção de 2,6mm em oito meses e 2,2mm aos três anos e um ganho ósseo radiográfico de 0,3mm aos oito meses e não apresentou alterações após três anos.

Mellonig em 1999 publicou um caso de histologia humana após terapia regenerativa com Emdogain[®]. Neste estudo o derivado da matriz do esmalte foi aplicado em um defeito periodontal infra-ósseo de três paredes na mesial de um canino inferior esquerdo, apresentando um componente infra-ósseo de 0,5mm. Clinicamente os resultados obtidos, seis meses após o procedimento cirúrgico, foram a redução de 0,5mm de profundidade de sondagem, um ganho de inserção clínica de 0,4mm e um preenchimento ósseo radiográfico limitado. A avaliação histológica, realizada no mesmo período, demonstrou uma fina camada de cimento acelular sobre o cimento original, áreas de osso maduro e lamelar com poucas áreas de formação imatura e fibras de ligamento periodontal paralelas à superfície radicular.

O reparo de defeitos infra – ósseos em humanos após tratamento com Emdogain[®] ou com RTG foi avaliado histologicamente por Sculean et al. (1999). O estudo compreendeu 14 defeitos infra – ósseos de dentes indicados à exodontia, tratados preliminarmente com Emdogain[®] ou com membranas reabsorvíveis. Após seis meses os resultados obtidos demonstraram que o grupo tratado com Emdogain[®] apresentou um ganho médio no nível de inserção de 3,2mm, nova inserção de tecido conjuntivo de 2,6mm e de 0,9mm de novo osso alveolar. Já o grupo tratado com RTG o ganho médio no nível de inserção foi de 3,6mm, nova inserção de tecido conjuntivo de 2,4mm e a média de novo osso alveolar foi de 2,1mm. A análise histológica demonstrou que o cimento neoformado em ambas as técnicas, tinha um caráter predominantemente celular. Com isso concluíram que ambas as técnicas promovem formação de nova inserção de tecido conjuntivo, porém, o tratamento com Emdogain[®] não resulta, previsivelmente, na formação de cimento acelular em defeitos infra- ósseos humanos. Além disso, a RTG promove uma regeneração óssea superior ao tratamento com as proteínas do esmalte.

Ainda em 1999, Sculean et al., avaliaram as modificações nos parâmetros clínicos de sondagem em defeitos infra – ósseos tratados com as proteínas derivadas do esmalte. O estudo documentou 32 casos de defeitos com duas ou três paredes

ósseas e um componente intra – ósseo de pelo menos 6mm no início do estudo. Após oito meses os resultados foram a redução de profundidade sondagem de 4,4mm, uma média de recessão gengival de 1,5mm e um ganho médio no nível de inserção de 3,0mm.

Em outro estudo, Sculean et al., 1999 abrangeu 16 pacientes apresentando dois defeitos infra – ósseos contra lateralmente e na mesma maxila, que foram tratados aleatoriamente com Emdogain® e com membranas reabsorvíveis, caracterizando um estudo split-mouth. Em oito meses de pós- operatório, os sítios tratados com Emdogain® apresentaram um redução de profundidade sondagem, retração gengival e ganho médio no nível de inserção clínica respectivamente de 3,8mm, 0,8mm e 3,1mm. Logo, os sítios tratados com RTG apresentaram 4,0mm, 1,1mm e 3,0mm.

Rasperini et al., em 1999 trataram três pacientes com defeitos infra – ósseos e obtiveram resultados excelentes com a diminuição da profundidade de sondagem, aumento de reinserção periodontal e neoformação óssea após 18 meses das cirurgias.

Heden et al. (1999) avaliou a previsibilidade do ganho de inserção e da redução de profundidade sondagem, em defeitos ósseos angulares, tratados com Emdogain® em 108 pacientes periodontais. Os resultados obtidos com o Emdogain® foram semelhantes àqueles da regeneração tecidual guiada. Os mesmos resultados clínicos favoráveis foram descritos por Pontorieiro et al. (1999) quando avaliou comparativamente várias técnicas regenerativas com o efeito do tratamento cirúrgico para acesso a raspagem radicular em um estudo clínico, controlado e prospectivo.

Silvestri et al., 2000, em um estudo piloto, comparou a eficácia clínica do Emdogain® RTG com membranas não- reabsorvíveis e retalho de Widman modificado, no tratamento dos defeitos infra- ósseos de dentes unirradiculares e na superfície mesial do primeiro molar inferior sem envolvimento de furca, com componente infra-ósseo maior ou igual a 4mm e profundidade de sondagem maior ou igual a 6mm. Os resultados demonstram igualdade dos parâmetros clínicos nos defeitos tratados com Emdogain® e RTG, porém, superiores ao tratamento com retalho, com ganhos médios de inserção clínica respectivamente iguais a 4,5mm, 4,8mm e 1,2mm aos 12 meses de avaliação.

Okuda et al., 2000, compararam os resultados clínicos de 16 pacientes com 18 pares de defeitos infra - ósseos, com o Emdogain® ou placebo. Após um ano,

a redução da profundidade de sondagem e ganho do nível de inserção clínica foram maiores nos defeitos tratados com o derivado da matriz do esmalte quando comparado ao grupo placebo. O índice de placa, índice gengival e mobilidade dental não mostraram diferenças entre os grupos em nenhum momento do estudo.

Em um estudo clínico controlado, Froum et al., 2001 compararam os resultados clínicos após tratamento de defeitos infra – ósseos tratados com Emdogain[®], ou, apenas, com retalho de espessura total (RET). Foram 23 pacientes que colaboraram com 53 defeitos ósseos no total. Após um ano os resultados obtidos foram a redução da profundidade de sondagem clínica foram de 4,99mm para o Emdogain[®] e de 2,24mm pra RET, ao passo que, a média de ganho do nível de inserção clínico foi de 4,26mm e 2,75mm, para Emdogain[®] e RET. A retração gengival foi de 0,61mm e de 1,29mm para Emdogain[®] e RET, respectivamente. Frente aos resultados, concluíram que o tratamento com Emdogain[®] é clinicamente superior ao RET.

Ainda Tonetti et al.(2002) compararam os resultados clínicos do tratamento de 172 pacientes, com defeitos infra – ósseos com profundidade de sondagem clínica maior que 8mm, divididos em dois grupos tratados com técnica cirúrgica de preservação papilar (controle) associada ou não com o Emdogain[®]. Após 12 meses os resultados demonstraram que o Emdogain[®] foi superior ao grupo controle em ganho do nível de inserção clínico e redução da profundidade de sondagem. Porém, para retração gengival não houve diferença estatística entre os grupos em nenhum momento do estudo.

Os resultados clínicos de defeitos infra – ósseos tratados com retalho de espessura total associado ou não ao Emdogain[®] foram estudados por Wachtel et al., 2003; Francetti et al., 2004. Concluíram que em termos de redução da profundidade de sondagem, a associação do Emdogain[®] com o retalho de espessura total leva a resultados superiores comparado a não associação, após 6 e 12 meses de estudo. Já numa avaliação de 24 meses os grupos não apresentaram diferenças estatísticas. E para a variável do nível de inserção clínico, o grupo do Emdogain[®] apresentou maiores ganhos quando comparados ao RET, aos 12 e 24 meses.

Rösing et al. (2005) discordou desses resultados. O mesmo tratou 16 pacientes com um par de defeitos ósseos cada, com retalho de espessura isolado ou associado ao Emdogain[®]. Após 6 e 12 meses os resultados do Emdogain[®] associado ao RET não demonstraram resultados clínicos superiores ao uso do RET sozinho. Esse

resultado também prevaleceu quando a amostra foi dividida entre pacientes fumantes e não fumantes.

2.7 Emdogain® e sua associação com outras modalidades terapêuticas no tratamento de defeitos infra – ósseos

Lekovic et al., 2001 avaliaram a eficácia da combinação das proteínas derivadas da matriz do esmalte (PME), enxerto ósseo bovino poroso mineral (BPBM) e a RTG como uma terapia regenerativa no tratamento de defeitos infra – ósseos e compararam ao retalho de espessura total (RET). Utilizaram 18 pacientes com um par de defeitos cada, com uma profundidade de sondagem clínica maior que 6mm. Os resultados, após seis meses, demonstraram que o grupo teste (PME + BPBM + RTG) teve uma maior redução de profundidade de sondagem e um maior ganho no nível de inserção clínica (4,95mm, 3,89mm respectivamente) comparados ao lado controle (2,83mm, 1,52mm respectivamente). Índice de placa, Índice gengival e Retração gengival não apresentou diferença entre os grupos em qualquer momento do experimento.

Camargo et al. (2001) avaliaram a eficácia da PME combinada com BPBM no tratamento dos defeitos infra – ósseos e compararam seus resultados com aqueles tratados com apenas RET. Para o estudo, selecionaram 24 pacientes com um par de defeitos cada com uma profundidade de sondagem maior que 6mm. Após 6 meses, observou-se uma redução média na profundidade de sondagem clínica de 3,99mm para o grupo PME + BPBM e de 1,64mm para o RET. Observou-se um significativo ganho no nível de inserção clínica no grupo PME + BPBM (3,48mm) do que no RET (1,44mm). O Índice de Placa, Índice Gengival e Retração Gengival não apresentou diferença estatística entre os grupos em qualquer momento do experimento.

Sculean et al. (2001) avaliou defeitos infra- ósseos com profundidade maior que 6mm, tratados com PME, RTG, a combinação PME + RTG e o RET. Os resultados demonstram que PME, RTG E PME + RTG expressaram um aumento significativo no nível de inserção clínica quando comparados aos defeitos tratados com RET, após 1 ano.

Zucchelli et al. (2002) compararam os resultados clínicos do tratamento de 90 pacientes com um defeito infra- ósseo cada, com profundidade de sondagem maior que 7mm, divididos em três grupos, tratados com a PME, a RTG e o RET. Após 12 meses os resultados demonstraram que no grupo PME houve redução da profundidade de sondagem de 5,2mm e ganho de nível de inserção de 4,1mm. No grupo RTG, houve uma redução de profundidade de sondagem clínica de 6,5mm e ganho de nível de inserção clínica de 4,8mm. E, no grupo RET, houve uma redução média da profundidade de sondagem clínica de 4,5mm e ganho médio de nível de inserção clínica de 2,6mm. Isso indicou que todas as terapias foram eficazes na melhora clínica para o nível de inserção clínica e profundidade de sondagem, contudo, os grupos PME e RTG, mostraram superioridade estatística em relação ao grupo RET. Comparando PME e RTG o segundo foi superior ao primeiro somente para a profundidade de sondagem. Em relação à Retração gengival, essa apresentou maior nas técnicas de RTG e RET do que no grupo das PME.

Em 2004, Sculean et al., voltaram a avaliar resultados clínicos do tratamento de defeitos infra – ósseos com a PME, RTG, a associação entre PME + RTG, e RET apenas. Este trabalho concluiu que todas as modalidades de tratamento obtiveram melhores resultados em relação ao início do tratamento, sendo bem mantidos por 60 meses, não apresentando superioridade entre os tratamentos ao final desse tempo.

Sculean et al (2005) tratou defeitos infra- ósseos de 18 dentes indicados para extração. Avaliaram o uso de membranas bioabsorvíveis (RTG), Emdogain[®], Emdogain[®] + Bioglass, Osso bovino, Osso bovino + RTG e Osso bovino + Emdogain[®]. Os resultados mostraram que não há diferença na formação de cimento entre as modalidades testadas, entretanto o autor é enfático em dizer que: em humanos, o cimento formado é celular e que as fibras têm orientação paralela ao longo eixo do dente. Além disso, a formação e tipo de cimento não sofrem influência da modalidade regenerativa escolhida.

2.8 Lesões de furca

Segundo a Academia Americana de Periodontia em 2001, lesões de bifurcações são definidas pela reabsorção patológica do osso no interior da furca

acompanhada da perda de inserção e tecido ósseo inter-radicular ou dos tecidos de sustentação nas áreas da furca, diretamente ligadas ao acúmulo de biofilme (Cattabriga et al.,2000; Cortelli et al.,2005).

Segundo Abdallah e colaboradores (1987), a retenção de placa, cálculo, dentes impactados, restaurações inadequadas ou inflamação gengival ,dificuldade de higienização e fatores iatrogênicos são ideais para a colonização bacteriana e desenvolvimento de doença na região da furca.

A profundidade da lesão de furca de um dente é um dado fundamental para que se eleja o tratamento de escolha (Lindhe, 1997).

Esta profundidade é obtida pela sonda Nabers, sendo esta específica para a realização desse exame clínico e confirmada por radiografias periapicais ou “bitewing”, obtidas através da técnica do paralelismo. Contudo, mesmo utilizando instrumentos específicos, Zappa et al (1993) observou presença de super e subestimação dessas lesões, explicitando a dificuldade do diagnóstico clínico isolado.

É importante ressaltar que lesões do complexo radicular podem ter outras origens que não a placa bacteriana periodontal como infecções pulpares e trauma oclusal . Portanto o tratamento não deve iniciar até que um diagnóstico diferencial seja feito de forma correta , sob pena de aumentar o comprometimento periodontal de forma irreversível.

Em 2002, Suh et al, avaliaram a sondagem óssea como técnica para determinar a arquitetura da lesão com maior precisão. Ao examinar trinta lesões de bifurcação, antes e após a abertura cirúrgica, sendo esses valores comparados entre si. Em média a sondagem cirúrgica foi 0,9 a 1,1 mm maior que a sondagem óssea, diferença essa, devido à remoção involuntária de tecido ósseo quando da remoção do tecido de granulação, chegando à conclusão de que a sondagem óssea pode ser uma alternativa confiável das medidas ósseas de lesões de bifurcação.

No estudo de Abdallah (1987) foi detectado com maior frequência a presença de furca em molares maxilares examinados radiograficamente do que clinicamente , vice-versa para os molares da mandíbula. Grant (1979) chegou à conclusão que o exame radiográfico visualiza a lesão de furca e a sonda periodontal determina a sua extensão e grau.

Dessa forma, a união desses dois métodos é fundamental para aumentar a precisão do diagnóstico das lesões de bifurcação, especialmente em molares

superiores, já que o diagnóstico preciso é necessário para um planejamento adequado (Papapanou & Toneti, 2000)

Dentre as várias classificações a mais clássica de lesão de furca no sentido horizontal é a de Hamp, Nyman, Lindhe (1975):

CLASSE I-Perda Horizontal do tecido periodontal de suporte não excedendo 1/3 da largura do dente.

CLASSE II-Perda horizontal do tecido de suporte excedendo 1/3 da largura do dente.

CLASSE III- Destruição horizontal de lado a lado dos tecidos periodontais na área da furca.

Na literatura Svärdröm & Wennström em 1996 avaliaram clínica e radiograficamente lesões de furca em uma população representativa. A questão da especificidade do sítio é considerado um dos fatores etiológicos da doença periodontal. Os resultados apontam uma maior porcentagem de casos de envolvimento de furca como sendo na maxila e na distal do 1º molar superior (53%) e mesial do 2ª molar superior (20%) e sugerem como sendo a morfologia a responsável por estes achados. Acrescentam que o envolvimento de furca se dá, em média, mais cedo nos molares da maxila (30 anos) do que na mandíbula (40 anos).

De acordo com Nordland et al em 1987, dentes periodontalmente afetados respondem bem a terapia na maioria dos pacientes. Porém os multiradiculares com envolvimento de furca, após 2 anos respondiam menos favoravelmente do que aqueles sem envolvimento de furca, apresentando maior sangramento a sondagem e uma pequena perda de inserção. Fato esse, estudado também por Gantes et al em 1988 que atribui esse insucesso a inacessibilidade anatômica das furcas, que dificulta na higienização pelo paciente e na instrumentação do profissional.

Hamp em 1975 estudou 49 furcas classe I tratadas com debridamento através da abertura cirúrgica do sítio e encontrou sondagem residual favorável após cinco anos. Hirschfeld et al em 1978 e McFall em 1982 não encontraram indícios que essa terapia melhore o prognóstico de dentes com envolvimento de furca.

Além da anatomia da região de furca, como fator predisponente também se apresentam os canais acessórios. Cerca de 46% a 59% dos dentes apresentam canais acessórios na região de furca. Sendo assim, a doença pulpar pode ser um co-fator para a patogenicidade da doença da furca. A presença ou não de tratamento

endodôntico não é significativa para a quantidade de inserção dos dentes com envolvimento de furca (Bender e Seltzer, 1972; Ross et al., 1978).

Polson em 1980, relata que o trauma oclusal pode desenvolver lesão no ligamento periodontal, perda óssea e de cemento sem inflamação na gengiva, aumentando a mobilidade do dente, porém as fibras gengivais permanecem ilesas e sem migração apical de epitélio juncional.

Dentre vários fatores predisponentes podemos citar: pérola e projeções cervicais do esmalte, sulco bifurcado, junção cimento- esmalte da furca e fatores iatrogênicos (Rosenberg 1996; Everett 1958; Larato 1970)

Tem por objetivo a eliminação do biofilme e do cálculo do complexo radicular bem como o estabelecimento de uma anatomia radicular, óssea e tecidual , que permita uma higienização eficiente pelo paciente por um longo período.

O estudo de Abdallah et al (1987), diz que quando temos furca envolvida , o tratamento se torna muito complexo. A literatura tem descrito várias modalidades de tratamento. Selecionar o tratamento apropriado requer conhecimento dos problema e da patologia que envolve a região da furca. Contudo , a cura da doença periodontal consiste no adequado controle da placa bacteriana .(Biofilme supra e consequentemente sub gengival).

No ano de 1991 Metzler et al, foram os primeiros a avaliar a regeneração tecidual guiada com membranas em lesões de bifurcações de molares superiores. Dos 17 pares de furca avaliados, 5 pares eram lesões de bifurcação proximais (mesial ou distal). O lado controle foi tratado com acesso cirúrgico para raspagem e alisamento radicular; e lado teste: acesso cirúrgico para raspagem e alisamento radicular associado à colocação de uma membrana de politetrafluoretileno expandido. Os resultados mostraram que ambos os grupos tiveram respostas semelhantes, com aumento de recessão gengival, redução da profundidade de sondagem e ganho de nível de inserção.

As lesões proximais incluídas no estudo apresentaram uma resposta inferior em comparação aos outros pares de furcas livres e os autores atribuem esse fato a anatomia do defeito ósseo associado à dificuldade da entrada de instrumentos raspadores e técnica de adaptação da membrana na região interproximal .

Pontorieiro e Lindhe em 1995, acompanharam 10 pares de bifurcações livres (vestibulares) e 18 pares de lesões proximais (10 mesiais e 8 distais) por 6

meses. Os resultados demonstraram que ambos reduziram a profundidade de sondagem e ganharam nível de inserção. Contudo lesões proximais não apresentaram diferenças estatísticas entre si ao contrário das lesões livres, onde foi detectada diferença entre os grupos em todos os parâmetros, sempre a favor da RTG.

Dentre as lesões estudadas, as bifurcações distais apresentaram os piores resultados.

O trabalho de Avera et al, de 1988, avaliou a resposta ao tratamento com RTG de 8 pares de bifurcações mesias. No lado teste essas bifurcações foram debridadas e receberam membranas de e-PTFE e o lado controle recebeu apenas o debridamento periodontal da região. Após 9 meses o lado teste apresentou diminuição da profundidade de sondagem e aumento do ganho de inserção. Algumas ressalvas foram feitas pelos autores já que os resultados podem ser influenciados quando a sondagem é realizada pela palatina ou não, no caso de bifurcações mesias e também quando a furca é preenchida por um tecido borrachóide sendo que a retirada do mesmo, pode gerar diferença nos resultados.

Independente das diferenças metodológicas, os resultados encontrados estão abaixo dos encontrados com a RTG em furcas livres, e, além disso, não foi um achado constante entre as lesões estudadas.

Os resultados dos trabalhos de Rosen et al, em 1997 e Giusto em 2005, associando RTG com enxertos autógenos e alógenos e vidros bioativos, respectivamente, em bifurcações classe II proximais, diferiram-se dos estudos feitos anteriormente. Observou-se o fechamento completo da furca em 73% das 15 bifurcações avaliadas e fechamento completo em 2 dos 3 casos acompanhados. Houve também, relato de dificuldade de acesso e debridamento da região interproximal assim como exposição da membrana nas primeiras semanas pós-operatórias.

Dentro desse contexto fica evidente que o insucesso e a baixa previsibilidade da RTG em bifurcações interproximais é atribuída, em grande parte, a exposição precoce das membranas utilizadas.

Em uma extensa revisão sobre a regeneração em defeitos de bifurcação, os autores foram unânimes ao afirmar que a regeneração tecidual guiada em molares superiores deve ser evitada, por apresentar baixa previsibilidade e baixo índice de sucesso (Sanz & Giovannoli, 2000)

Contudo, o uso de técnicas de RTG sem a necessidade de adaptação de membrana torna-se uma excelente alternativa para tratamento de lesões de furca proximais dos molares superiores.

Dentre outras, o uso das proteínas derivadas da matriz do esmalte vem ganhando um largo espaço, apresentando resultados clínicos favoráveis ao seu uso, sendo uma opção no tratamento das lesões proximais.

Estudos comparativos de tratamento de lesões de furca III com RTG isolada ou com associação do Emdogain[®] sugerem que a aplicação das proteínas pode modular o tipo da velocidade de formação do cimento, promovendo a regeneração de forma mais semelhante às estruturas originais do periodonto e que ambas as técnicas foram capazes de promover a regeneração tecidual na região da furca, embora não tenha ocorrido o fechamento completo de nenhuma delas. Os autores acrescentam que o Emdogain[®] não foi capaz de promover a formação de cimento acelular. A exposição da membrana foi um achado constante (Araújo e Lindhe, 1998; Donos et al., 2003; Heijl, 1997; Hammarstrom et AL, 1997).

Porém, o trabalho de Sakallioğlu et al (2004) realizado em cães, comparando o uso de tratamento regenerativo ou não os levou a afirmarem que o uso do Emdogain[®] pode promover a regeneração periodontal, com novo cimento acelular, ligamento e osso alveolar, com maturação adequada dos tecidos neoformados, após 28 dias.

Sallum et al em 2004, avaliaram sete cães e foram selecionados 4 dentes que foram tratados com Emdogain[®] isolado, ou membrana reabsorvível isolada (RTG), ou a associação de ambas as técnicas (Emdogain[®] + RTG), ou apenas o acesso para raspagem e alisamento radicular. Os resultados histométricos mostraram que aqueles tratados com Emdogain[®], RTG ou associação da ambas as técnicas tiveram a formação de novo cimento de forma superior ao grupo controle e que a associação de ambas as técnicas não promove benefício adicional ao tratamento.

No ano de 1975, Hamp tratou lesões de bifurcação Classe III mandibulares com Emdogain[®] associado ou não a membranas reabsorvíveis. De 14 casos operados 5 tiveram fechamento parcial das lesões e embora a maioria das lesões tenham se mantido com a mesma classificação, houve uma redução de profundidade de sondagem de 1,5 a 2 mm após 01 ano de acompanhamento, mostrando assim, que os tratamento Emdogain[®], Emdogain[®] + RTG e RTG produzem algum benefício.

Segundo o autor as lesões de bifurcação classe II oferecem resultados mais promissores.

O uso do Emdogain[®] em lesões de bifurcação mandibulares Classe II também foi estudado por Donos et al, 2003, num acompanhamento de 36 meses. Os resultados mostraram um ganho de inserção clínica vertical de 1,0 a 1,3mm e horizontal de 1,2 a 1,4mm em 6 meses de acompanhamento. Entretanto, o acompanhamento longitudinal mostrou que esse ganho é inconsistente, sendo que os valores principalmente para o nível de inserção horizontal chegaram muito próximos as medidas iniciais. Ainda há a ressalva de que esses ganhos foram significantes apenas para as furcas mandibulares vestibulares, sendo as linguais insignificantes estatisticamente.

Os resultados clínicos da aplicação do Emdogain[®] em furcas mandibulares foram também publicados em uma sequência de três artigos (Jepsen et al, 2004; Meyle et al, 2004; Hoffmann et al, 2006).

Jepsen et al (2004) avaliaram 45 pares de bifurcações mandibulares livres contra- laterais por 14 meses, sendo os pacientes submetidos à cirurgia de reentrada para avaliação do fechamento horizontal da bifurcação. Os resultados mostraram um ganho horizontal nos dentes que receberam a matriz de esmalte de 1,8mm a 2,6mm e no grupo controle de 1,4mm a 1,9mm. O Emdogain[®] promoveu o fechamento completo em 8 furcas, enquanto a RTG promoveu o fechamento em apenas 3 defeitos. Na análise pós operatória o grupo tratado com RTG apresentou exposição da membrana, dor e infecção após a cirurgia.

Em sequencia esses pacientes foram estudados por Meyle et al em 2004. Os resultados mostraram variáveis clinicas das lesões de bifurcações em que foram tratadas com Emdogain[®] e daquelas tratadas com RTG. O grupo teste apresentou redução da profundidade de sondagem na área da bifurcação, mudança na arquitetura do defeito ósseo, entretanto, esses resultados foram desprezíveis clinicamente.

Dentro dos resultados os autores relataram que em pacientes com pobre higiene, fumantes, do sexo masculino e com mais idade, o Emdogain[®] promoveu um benefício adicional, superior estatisticamente, comparado à RTG nas furcas mandibulares livres (Hoffman et al, 2006)

3 DISCUSSÃO

O tratamento periodontal convencional, responsável por remover mecanicamente o biofilme dental, cálculo e cemento contaminado produz uma reorganização dos tecidos periodontais e conseqüentemente bons resultados clínicos. Porém, mediante estudos, os resultados histológicos mostram que a cicatrização desenvolve-se através da formação de epitélio juncional longo (Melcher et al, 1976; Nyman et al, 1982; Waerhaug et al, 1978).

Os tecidos que formam o periodonto de sustentação apresentam a mesma origem embriológica. A formação do cemento radicular após a produção da amelogenina é importante para a formação do ligamento periodontal e do osso alveolar (Ten Cate, 1994).

Mediante a esta consideração, pesquisadores iniciaram estudos que gerassem segurança na utilização de uma matriz proteica derivada de esmalte de suínos, da família das amelogeninas (Hammarstrom et al, 1997; Heijl, 1997). Os resultados obtidos em defeitos periodontais demonstraram a formação de novo tecido periodontal de inserção, mostrando que a formação do cemento possa ter influenciado a formação de novas fibras de inserção e novo osso alveolar, estando portanto, de acordo com os princípios embriológicos descritos por outros autores (Sculean, 2000; Sculean et al, 1998; Ten Cate, 1994).

A matriz derivada do esmalte (Emdogain[®]) atua na proliferação, adesão, biossíntese e formação de nódulos de mineralização e de fibroblastos de ligamento periodontal, porém, não atua na migração das células. Portanto, para facilitar a migração celular ao local do defeito necessita-se da proximidade do ligamento periodontal. Sendo assim, a quantidade de paredes remanescentes ao defeito ósseo torna-se importante para a previsibilidade dos resultados (Gestrelius et al, 1997; Hagewald et al, 2002; Gotllow et al, 1986; Melcher, 1976; Nyman et al, 1982).

O emprego de técnicas regenerativas no tratamento de defeitos de furca classe III tem mostrados alguns resultados favoráveis para a regeneração periodontal (Garret et al, 2004; Lindhe et al, 1995; Pontiero et al, 1989).

A presença de remanescentes do cemento original nas raízes, o tamanho do defeito, o nível de migração epitelial, a presença de recessão gengival e a

ocorrência de trauma no sítio durante o período de cicatrização são fatores que influenciam a extensão do novo cemento (Gottlow et al, 1986).

O emprego do Emdogain[®] associado ao tratamento regenerativo justifica-se na formação de uma nova camada de cemento acelular. No entanto, as vantagens do cemento acelular sobre células regenerativas do periodonto ainda não estão claramente definidos (Hammarstrom et al, 1997; Heijl et al, 1997).

Baseado em vários estudos já realizados, não houve diferenças estatisticamente significantes em relação a outras técnicas regenerativas. Os estudos demonstram formação de cemento em toda a extensão das raízes dos defeitos de furca classe III com o uso do Emdogain[®] (Lindh et al, 1995; Parque et al, 1995; Rossa et al, 2000).

Atualmente as técnicas regenerativas ou reconstrutivas são o tratamento de escolha para os defeitos infra-ósseos de duas e três paredes e lesões de furca grau II. Avaliando por meio dos parâmetros clínicos e radiográficos a técnica regenerativa, utilizando a matriz derivada do esmalte, demonstrou resultados clínicos e radiográficos positivos.

Diversos trabalhos analisados que utilizaram o Emdogain[®] demonstraram ganho clínico de inserção e preenchimento dos defeitos ósseos por observação radiográfica, após aproximadamente um ano de acompanhamento (Parashis A et al, 2000)

O uso do Emdogain[®] em defeitos infra ósseos demonstrou ganhos estatísticos significantes para NIC e diminuição de PCS quando comparado a PME com a RET, porém os autores ressaltam que o alto grau de heterogeneidade dos estudos sugere que os resultados devem ser estudados com cautela (Espósito et al, 2005).

Os resultados mais surpreendentes com o uso da PME estão relacionados aos defeitos ósseos de duas paredes, pois os de três paredes são considerados os mais previsíveis pela própria arquitetura óssea e os de uma parede apresentam um arcabouço desfavorável. Os resultados demonstraram melhora dos parâmetros clínicos tanto na área do defeito infra-ósseo quanto na região de furca (Heijl LH et al, 1997)

Em estudos comparativos entre Emdogain[®] e a técnica de RTG alguns trabalhos demonstraram a formação de novo cemento, novas fibras de inserção do ligamento periodontal e novo osso alveolar em ambos os métodos de tratamento.

Porém os parâmetros clínicos referentes à profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e ganho de tecido ósseo foram maiores nos casos onde foram utilizadas técnica de RTG e quanto à associação das 2 técnicas não houve resultados estatisticamente significantes. Entretanto, os resultados histológicos demonstraram que os dentes tratados com Emdogain[®] tiveram a formação de cemento acelular, considerado pelos autores como sendo de melhor qualidade (Sculean et al, 2000; Sculean et al, 2001; Sculean et al, 2002; Pietruska 2001).

Os autores acreditam que a matriz derivada do esmalte apresentou resultados menos favoráveis devido às características físicas do material, que na forma de gel, não possui boa propriedade oclusiva, prejudicando a manutenção de espaço para a neoformação tecidual. Sendo assim, resultados satisfatórios são encontrados com a associação de osso desmineralizado bovino com Emdogain[®], possibilitando maior formação tecidual (Donos et al, 2004; Velasquez et al, 2002).

4 CONCLUSÃO

Baseados nos estudos encontrados na literatura, podemos observar que o uso da matriz derivada de esmalte promove formação de novo cemento radicular, novas fibras de inserção periodontal e formação de novo osso, com resultados mais previsíveis em defeitos infra-ósseos periodontais de três paredes e lesões de furca grau II. No entanto, esses resultados não foram mais satisfatórios do que os resultados encontrados com RTG.

5 BIBLIOGRAFIA

Abdallah, F., Kon, S., Ruben, M.P. The furcation problem: etiology, diagnosis, therapy and prognosis. *The Journal of the western society of periodontology* 1987; 35: 129 – 140.

American Academy of Periodontology. *Glossary of Periodontal Terms*, 4th ed, 2001.

Annals Of Periodontology. Chicago : AAP, v. 4, n. 1, 1999

Araujo MG, Lindhe J. GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 1998; 25 (6): 524-30.

Avera JB, Camargo PM, Klokkevold PR, Kenney EB, Lekovic V. Guided tissue regeneration in Class II furcation involved maxillary molars: a controlled study of 8 split-mouth cases. *J Periodontol*. 1998; 69(9): 1020-6.

Boyan BD, Weesner TC, TC Lohman, Andreacchio D, Carnes DL, DD Dean, et al. Suínos esmalte fetal matriz derivados aumenta a formação óssea induzida por demin-

Carranza FA, Newman MG, Takey HH. *Periodontia Clínica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Caton J.G, Greenstein G. Factors related to periodontal regeneration. *Periodontology* 2000, 1: 9-15, 1993.

Caton, J. G., Nyman, S. & Zander, H. A. (1980) Histometric evaluation of periodontal surgery II Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *Journal of Clinical Periodontology* 7, 224–231.

Caton, J.G, et al. Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planning. *J. Periodont.*, 53: 420-4, 1982.

Cattabriga M, Pedrazzoli V, Wilson TG Jr. The conservative approach in the treatment of furcation lesions. *Periodontol* 2000.2000; 22: 133-53.

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, PINI PRATO, G.P, TONETTI, M.S. Periodontal regeneration of human infrabony defects. I, Clinical measures. *J. Periodont.*, Chicago, v.64, n.4, p 254-260, Apr. 1993 a.

Donos N, Sculean A, Glavind L, Reich E, Karring T. Wound healing of degree III furcation involvements following guided tissue regeneration and /or Emdogain. A histologic study. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(12): 1061-8.

Efeoglu, E., Yilmaz, S., Kuru, B. & Alatli, C. (1997) The histopathological evaluation of treated sites in early onset periodontitis patients. *DiŞhekimlig̃inde Klinik* 10,143–152.

Ericsson, I., Thilander, B., Lindhe, J. & Okamoto, H. (1977) The effect of orthodontic tilting movements on the periodontal tissues of infected and non – infected dentitions in the dog. *Journal of Clinical Periodontology* 4, 278-293.

Espósito M, Grusovim MG, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain[®]) for periodontal tissue regeration in infrabony defects. *Cochrane database of systematic reviews* 2005, issue 4, 2007.

Flores-de-Jacoby, L. & Mengel, R. (1995) Conventional surgical procedures. *Periodontology* 2000 9, 38–54.

FRANCO, Carolina Ferreira. SOUZA, Ana Carolina Dupim. COSTA, José Eustáquio. COSTA, Fernando Oliveira. GUIMARÃES, Marcus Martins. Enxertos ósseos humanos na regeneração periodontal: evidências atuais e posicionamento científico. *Revista PerioNews* 2010;4(2):163-8

Galli C, Macaluso GM, Guizzardi S, Vescovini R, Passeri M, Passeri G (2006) Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand modulation by enamel matrix derivative in human alveolar osteoblasts. *J Periodontol* 77, 1223-1228.

Gantes B, Martin M, Garrett S & Egrlberg J. Treatment of periodontal furcation defects. Bone regeneration in mandibular class II defects. *J Clin Periodontol* 1988; 15; 232-239.

Gantes,B,; Martin, M.; Garrett, S.; Egelberg, J.:(1988).Treatment of periodontal furcations defects.*J. Clin. Periodontol* ;15: 227-231.

Garret S. regeneração periodontal ao redor dos dentes naturais. *Ann Periodontol* 1996; 1:621-66.

GESTRELIUS S, ANDERSSON C, LIDSTROM D, HAMMARSTROM L,SOMERMAN M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivate. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v.24, n.9,p.685-692, 1997b.

Gestrelius, S., Andersson, C., Johansson, A. C., Persson, E., Brodin, A., Rydhag, L. & Hammarstro`m, L. (1997a) Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *Journal of Clinical Periodontology* 24, 678–684.

Glickman. I. (1965) Clinical significance of trauma from occlusion. *Journal of the American Dental Association* 70, 607-618.

Glickman. I. (1967). Occlusion and periodontium. *Journal of Dental Research* 46, Supplement.53.

GOTTLOW J, NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, WENNSTROM J. New attachment formation in the human periodontal by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v.13, n.6,p.604-616, 1986.

Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T. & Lindhe, J. (1984). New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *Journal of Clinical periodontology* 11, 494-503.

Greenstein G & Caton JG. Biodegradable barriers and guided tissue regeneration. *Periodontol* 2000 1993;1;36-45.

HAGEWALD S, SPHAR A, ROMPOLA E, HALLER B, HEIJL L, BERNIMOULIN

Hama H, Azuma H, Seto H, Kido J, Nagata T (2008) Inhibitory effect of enamel matrix derivative on osteoblastic differentiation of rat calvaria cells in culture. *J Periodontal Res* 43, 179-185.

Hammarström, L. (1997) Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* 24, 658–668

Hamp, Sven-Erik., Nyman, S., Lindhe, J. Periodontal treatment of multirooted teeth. Result after 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*:1975: 2: 126 – 135.

Haney JM, Zimmerman GJ & Wikesjö UME. Periodontal repair in dogs: evaluation of the natural model. *J Clin Periodontol* 1995; 22; 208-213.

Heijl, King Y, Jiang J, Safavi KE, Spångberg LS, Zhu Q (2005) Enamel matrix derivative inhibits TNF α -induced apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99, 761-767.

HEIJL L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J. Clin. Periodontol.* v.24(9pt2), p.693-6, 1997.

Heijl LH et al. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabonyperiodontal defects. **J. Clin. Periodontol.**, v. 9, n.24, p. 705-14, 1997.

Heng NH, N'Guessan PD, Kleber BM, Bernimoulin JP, Pischon N (2007) Enamel matrix derivative induces connective tissue growth factor expression in human osteoblastic cells. *J Periodontol* 78, 2369-2379.

Hoffmann T, Richter S, Meyle J, Gonzales JR, Heinz B, Arjomand M, et al. A randomized clinical multicenter trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part III: patient factors and treatment outcome. *J Clin Periodontol*. 2006; 33(8): 575-83.

Iwata T, Morotome Y, Tanabe T, Fukae M, Ishikawa I, Oida S (2002) Noggin blocks osteoinductive activity of porcine enamel extracts. *J Dent Res* 81,387-391.

Jepsen S, Heinz B, Jepsen K, Arjomand M, Hoffmann T, Richter S, Reich E, et al. a randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: study design and results for primary outcomes. *J Periodontol*. 2004; 75 (8): 1150-60.

Jiang J, Goodarzi G, He J, Li H, Safavi KE, Spångberg LS, Zhu Q (2006) Emdogain-gel stimulates proliferation of odontoblasts and osteoblasts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102, 698-702.

JL. Comparative study of Emdogain® and coronally advanced flap technique in the treatment of human gingival recessions: a prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, v.29, p.35-41, 2002.

Karring T, Nyman S, Gottlow J & Layrel L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration. *Periodontol 2000* 1993;1;26-35. Løe H. Periodontal diseases: a brief historical perspective. *Periodontol 2000* 1993;2;7-12.

Lekovic V, AM Camargo, M Weinlaender, EB Kenney, Vasilic N. Usar a combinação de mineral ósseo poroso bovino, proteínas da matriz do esmalte, e uma membrana bioabsorvível em defeitos periodontais infra-ósseos em seres humanos. *J Periodontol* 2001; 72:583-9.

Linde, A. et al. Osteopromotion: a soft tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis. *J. Periodont.*, Chicago, v.64, n.11, p. 1116-1128, Nov., 1993.

Lindhe Pontoriero R, J, T Berglundh, M. Araújo. The effect of flap management and bioresorbable occlusive devices in GTR treatment of degree III furcation defects. An experimental study in dog. *Journal of clinical periodontology* 1995;22(4):276-83.

Lindhe, J. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia oral*. 3. ed. R.J.: Guanabara, 1997.

Lindhe, J., Westfelt, E., Nyman, S., Socransky, S. S., Heijl, L. & Bratthall, G. (1982) Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *Journal of Clinical Periodontology* 9, 115-128.

Listgarten, M.A & Rosenberg, M.M. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J. Periodont.*, 50: 333-44, 1979.

Lynch, S.E. Methods for evaluation of regenerative procedures. *J. Periodont.*, 63: 1085-92, 1992.

McFall WT Jr. Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *J. Periodontol.* 1982; 53(9): 539-49.

McGuire, M. K., Newman, M. G. & Whitley, N. (1996) Evidence based periodontal regenerative therapy. *Current Opinions in Periodontology* 3, 109–117.

MELCHER AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J. Periodontol.* Vol. 47. p.256-260. 1976.

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(6): 353-60.

Meyle J, Gonzales JR, Bodeker RH, Hoffmann T, Richter S, Heinz B, Arjomand M, Reich E, Sculean A, Jepsen K, Jepsen S. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Parte II: secondary outcomes. *J Periodontol.* 2004; 75(9): 1188-95.

Mizutani S, Tsuboi T, Tazoe M, Koshihara Y, Goto S, Togari A (2003) Involvement of FGF-2 in the action of Emdogain on normal human osteoblastic activity. *Oral Dis* 9, 210-217.

Newman, M. G. & McGuire, M. K. (1995) Evidence based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 15, 116–127.

Nikolopoulos S, Peteinaki E, Castanas E (2002) Immunologic effects of emdogain in humans: one year results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 22, 269-277.

Nordland, P., Garrett, S., Kiger, R., Vannootehem, R., Hutchens, L.H., Egelberg, J. The effect of plaque control and root debridement in molar teeth. *Journal Clinical Periodontol* 1987; 14: 231 – 236.

NYMAN S, LINDHE J, KARRING T. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.9, n.4, p.290-296, 1982.

Oringer RJ (2002) Biological mediators for periodontal and bone regeneration. *Compend Contin Educ Dent* 23, 501-512.

Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol* 2000. 2000; 22: 8-21.

Parashis A ; Tsiklakis K. Clinical and radiographic findings following application

Parque JB, M Matsuura, KV Han, ó Norderyd, WL Lin, Genco RI, et al. Regeneração periodontal em furca classe III, defeitos ção de cães da raça beagle com regenerativa tecidual guiada terapêutica com factor de crescimento derivado de plaquetas-. *J Periodontol* 1995; 66:462-77.

PIETRUSKA MD. A comparative study on the use of Bio-Oss® and enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal bone defects. *Eur J Oral Sci*, v.109, p. 178-181, 2001.

Pontoriero R, Lindhe J, Nyman S, Karring T, Rosenberg E & Sanavi F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in mandibular molars. *J Clin Periodontol* 1989;16;170-174.

Pontoriero R, Lindhe J. Guided tissue regeneration in the treatment of degree II furcations in maxillary molars. *J Clin Periodontol*. 1995; 22(10): 756-63.

Proceedings of the world workshop in clinical periodontics. Princeton, The American Academy of Periodontology, 1989. Sec VI, p.21 (Consensus report).

Proye, M et al. initial healing of periodontal pockets after single episode of root planning monitored by controlled probing forces. *J. Periodont.*, 53: 296-301, 1982.

Rosen PS, Marks MH, Bowers GM. Regenerative therapy in the treatment of maxillary molar Class II furcations: case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1997; 17(6): 516-27

Rosling, B. et al. The healing pontential of the periodontal tissues following different techniques of the periodontal surgery in plaque-free dentitions. A 2-year clinical study. *J. Clin. Periodontol.*, 3: 233- 50, 1976.

Ross, I. F., Thompson, R. H. A long term study of root retention in the treatment of maxillary molars with furcation involvement. *Journal Clinical Periodontol* .1978. 238 – 244.

Rossa Jr C, E Marcantonio Jr, JA Cirelli, Marcantonio RAC, LC Spolidorio, JC Fogo. A regeneração da pele classe III- defeitos de comunicação com o fator de crescimento de fibroblastos básico (b-FGF) associada a RTG. Um estudo descritivo e histométrico

Sakallioğlu U, Acikgoz G, Ayas B, Kirtiloğlu T, Sakallioğlu E. Healing of periodontal defects treated with enamel matrix proteins and root surface conditioning-an experimental study in dogs. *Biomaterials*. 2004; 25(10): 1831-40.

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 (10): 1357-63.

Sanz M, Giovannoli JL. Focus on furcation defects: guided tissue regeneration. *Periodontol* 2000. 2000; 22: 169-89.

Schwartz Z, Carnes DL Jr, Pulliam R, Lohmann CH, Sylvia VL, Liu Y, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD (2000) Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. *J Periodontol* 71, 1287-1296.

Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Arweiler NB, Brex M, Gera I. healing of infra-bony defects following treatment with a compositive bovine- derived xenograft (Bio-Oss Collagen) in combination with a collagen membrane (bio- Gide PERIO). *J Clin Periodontol*. 2005; 32(7):720-4.

SCULEAN A, REICH E, CHIANTELLA G, BRECX M. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix protein derivate (EMDOGAIN®): a report of 32 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, v.19, p.157-163, 1999b.

SCULEAN A. Treatment of fenestration-type defects following treatment with Guided Tissue Regeneration or Enamel Matrix Proteins. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Investig*, v.4, p.50-56,2000.

Shimizu E, Nakajima Y, Kato N, Nakayama Y, Saito R, Samoto H, Ogata Y (2004) Regulation of rat bone sialoprotein gene transcription by enamel matrix derivative. *J Periodontol* 75, 260-267.

Silva ER, Maia LP, Pessoa CG, Taba Jr M, Reino DM. *Rev Odontol UNESP, Araraquara*, v. 38, n. esp., p. 25, out. 2009

Suh YI, Lundgren /t, /sigurdsson T, Riggs M, Crigger M, Probing boné level measurements for determination of the depths of Class II furcation defects. *J Periodontol*. 2002; 73(6): 637-42.

Svardstrom, G., Wennstrom, J.L. prevalence of furcation involvements in patients referred for periodontal treatment. *Journal Clinical Periodontol* 1996; 23: 1093 – 1099.

Takayama T, Suzuki N, Narukawa M, Tokunaga T, Otsuka K, Ito K (2005) Enamel matrix derivative stimulates core binding factor alpha1/Runt-related transcription factor-2 expression via activation of Smad1 in C2C12 cells. *J Periodontol* 76, 244-249.

Tempo PJ & Nalbandian J. Colonization of retrieved polytetrafluoroethylene membranes: Morphological and microbiological observation. *J Periodontol* 1993;64;162-168.

TEN CATE AR. Repair and regeneration of dental tissue. In: *Oral Histology. Development, structure and function.* AR Ten Cate eds., 4th ed., 456-468, Mosby, St. Louis, 1994.

The Academy Of Periodontology. Glossary of Periodontic Terms. *J. Periodontol.*, 57 (supl.):15, 1986.

Tokiyasu Y, Takata T, Saygin E, Somerman M (2000) Enamel factors regulate expression of genes associated with cementoblasts. *J Periodontol* 71,1829-1839.

Tonetti MS, Pini – Prato G & Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol* 1995; 22;229-234.

Van der Pauw, M., Van den Bos, T., Everts, V. & Beertsen, W. (2000) Enamel matrixderivedprotein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor b1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology* 71, 31–43.

VELASQUEZ PLATA D, SCHEYER ET, MELLONIG JT. Clinical comparison of Enamel Matrix Derivate used alone or in combination with a bovine derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*, v.73, p.433-440, 2002.

Wada Y, Yamamoto H, Nanbu S, Mizuno M, Tamura M (2008) The suppressive effect of enamel matrix derivative on osteocalcin gene expression of osteoblasts is neutralized by an antibody against TGF-beta. *J Periodontol* 79, 341-347.

WAERHAUG J. Healing of the dento epithelial junction following subgingival plaque control I. As observed in human biopsy material. *J Periodontol*, v.49, p.1, 1978.

Waerhaug, J. (1979). The infrabony pocket and it's relationship to trauma from occlusion and subgingival plaque. *Journal of Periodontology* 50, 355-365.

Wikesjö , U. M. E. & Selvig, K. A. (1999) Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology* 2000 19, 21–39.

Yilmaz, S., Kuru, B. & Efeog˘ lu, E. (1992) Clinical studies on juvenile, rapidly progressive and adult periodontitis before and after

Zappa U, Grosso L, Simona C, Graf H, Case D. Clinical furcation diagnoses and interradicular boné defects. *J Periodontol.* 1993; 64(3): 219-27.

Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, Jansson B, Lundgren T, Nilveus R, Olsson A, Renvert S, Salonen L, Sjöström L, Winell A, Ostgren A, Gestrelus S (1997) Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* 24, 697-704.