

Sara Cristina Cibrão Leite

**PROTEÍNAS DERIVADAS DA MATRIZ DE ESMALTE (EMDOGAIN®) EM DEFEITOS INFRA-
ÓSSEOS**

REVISÃO NARRATIVA

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2018

Sara Cristina Cibrão Leite

**PROTEÍNAS DERIVADAS DA MATRIZ DE ESMALTE (EMDOGAIN®) EM DEFEITOS INFRA-
ÓSSEOS**

REVISÃO NARRATIVA

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2018

Sara Cristina Cibrão Leite

**PROTEÍNAS DERIVADAS DA MATRIZ DE ESMALTE (EMDOGAIN®) EM DEFEITOS INFRA-
ÓSSEOS**

REVISÃO NARRATIVA

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia das proteínas derivadas da matriz de esmalte (Emdogain®) na regeneração periodontal de defeitos infra-ósseos.

Materiais e Métodos: Realizou-se uma pesquisa na base de dados da PubMed. Foram apenas selecionadas revisões sistemáticas e meta-análises, publicadas nos últimos 10 anos, em humanos, em inglês ou português. A pesquisa resultou num total de 7 artigos.

Resultados: O tratamento de defeitos infra-ósseos com proteínas derivadas da matriz de esmalte, isoladamente ou em terapia de combinação, apresenta resultados positivos na redução da profundidade de sondagem, no ganho do nível de inserção clínico e no preenchimento ósseo. Contudo os resultados ainda estão associados a alguma heterogeneidade e risco de viés.

Conclusão: As proteínas derivadas da matriz de esmalte apresentam-se como uma alternativa válida na resolução de defeitos infra-ósseos. No entanto, mais estudos são necessários para tecer conclusões definitivas e permitir a elaboração de *guidelines* com alto grau de evidência científica.

Palavras-chave: “Emdogain”; “EMD”; “Proteínas derivadas da Matriz de Esmalte”; “Defeitos Infra-Ósseos”; “Regeneração Periodontal”.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the efficacy of the use of enamel matrix proteins (Emdogain®) in infra-bony defects, regarding the periodontal regeneration.

Materials and Methods: We carried out a bibliographic search using the PubMed database. The selection was based on articles of systematic review and meta-analysis, in the last 10 years based on human beings and published in English or Portuguese. The research resulted in a total of 7 articles.

Results: The treatment of infra-bony defects with enamel matrix proteins (Emdogain®), alone or in combination therapy, shows scientific evidence on the reduction of probing depth, gain of clinical insertion level and bone filling. However, some heterogeneity of results is still associated.

Conclusion: The enamel matrix proteins are presented as a valid alternative to the treatment of infra-bony defects. However, more studies are needed in order to allow guidelines elaboration, based on high scientific evidence.

Keywords: “*Emdogain*”; “*EMD*”; “*Enamel Matrix Proteins*”; “*Infrabony Defects*”; “*Periodontal Regeneration*”.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado só foi possível graças à colaboração e ao apoio de várias pessoas, a quem desta forma desejo expressar o meu agradecimento.

Gostaria de ressaltar os meus sinceros agradecimentos à minha professora e orientadora, Professora Dr.^a Patrícia Almeida Santos, enaltecendo as suas qualidades científicas e humanas, o seu incansável e permanente encorajamento, a sua disponibilidade dispensada em todas as situações bem como as suas sugestões que foram preciosas para a concretização e elaboração desta monografia.

Por último, tendo consciência que sozinha nada disto seria possível, dirijo um agradecimento especial aos meus pais e ao meu irmão pelo seu apoio incondicional, incentivo, amor, amizade e paciência demonstrados nesta minha longa caminhada. Também não poderia deixar de mencionar o meu melhor amigo e companheiro, Rafael Almeida. A eles dedico este trabalho!

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	IX
I. INTRODUÇÃO	1
1.1 Materiais e Métodos	5
II. DESENVOLVIMENTO.....	5
2.1 Resultados.....	5
III. DISCUSSÃO.....	12
IV. CONCLUSÕES	15
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
VI. ANEXO I	1

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

PDME - Proteínas derivadas da matriz de esmalte

LP- Ligamento periodontal

BG – Enxerto ósseo

RTG – Regeneração tecidual guiada

EMD - Emdogain®

DP – Doença Periodontal

mm – Milímetros

PS – Profundidade de sondagem

RG – Recessão gengival

NIC – Nível de inserção cínico

IC– Intervalo de confiança

EDTA - Ácido etileno-diaminotetra acético

RCT – Ensaio clínico randomizado

I. INTRODUÇÃO

Com uma prevalência de aproximadamente 90% na população mundial, as doenças periodontais - gengivite e periodontite - englobam as condições patológicas que condicionam as estruturas do periodonto (Pihlstrom *et al.*, 2005). Na periodontite, de carácter crónico e multifatorial, a destruição tecidual é um processo dinâmico, com períodos de estabilidade e de remissão, ajustada pela interação hospedeiro-bactérias e modificada por diversos fatores sistémicos e/ou ambientais que, influenciam a progressão e a severidade da doença (Salvi *et al.*, 1997; Page *et al.*, 1997). Fatores como a capacidade de controlo de placa bacteriana, a virulência da microflora oral, o sistema imunitário do hospedeiro, a sua suscetibilidade genética e fatores modificadores/predisponentes, como por ex, o tabaco e a diabetes *mellitus* são determinantes para o curso da doença (Haffajee e Socransky, 1994). Se não tratada, a periodontite resulta na destruição progressiva do periodonto com perda do nível de inserção clínico (NIC), resultante da destruição do ligamento periodontal (LP) e do osso alveolar (Smiley *et al.*, 2015). Sendo a destruição óssea uma das principais sequelas da periodontite, a sua extensão e severidade devem ser avaliadas clínica e radiograficamente para determinar a melhor abordagem terapêutica e permitir estabelecer o prognóstico da lesão (Lindhe *et al.*, 2008). As diferentes modalidades do tratamento periodontal visam cessar a progressão da doença e, idealmente, reverter o processo destrutivo, levando à regeneração dos tecidos periodontalmente perdidos.

O tratamento regenerativo periodontal tem como objetivo *major* a reconstrução das áreas anatómica e periodontalmente lesadas com o restabelecimento da arquitetura e funcionalidade dos tecidos, ou seja, a restauração do complexo osso, cemento e ligamento periodontal, a preservação das peças dentárias e do aspeto estético (Ohana *et al.*, 2010; Gestrelus *et al.*, 1997).

Os defeitos ósseos periodontais são, desde há muito, um grande desafio na Periodontologia (Needleman *et al.*, 2012). Em 1957, Goldman e Cohen propuseram uma classificação, que tem vindo a sofrer alterações. Ainda assim, os defeitos ósseos periodontais podem ser classificados em três tipos: defeitos supra-ósseos (horizontais), defeitos infra-ósseos (verticais ou intra-ósseos) e defeitos inter-radiculares (lesões de furca) (Lindhe *et al.*, 2008). Os defeitos infra-ósseos podem ainda ser classificados, de acordo com o número de paredes remanescentes, em defeitos de uma, duas ou de três paredes (Cortellini e Tonetti, 2008). Quando se verifica perda óssea na crista interdentária

e entre as paredes vestibular e lingual circundantes, o defeito não é classificado pelo número de paredes que abrange, mas é denominado por cratera interproximal (Goldman, 1958). É importante destacar que, dos defeitos ósseos existentes, os infra-ósseos são os únicos com potencial de regeneração. A relação entre a parede óssea e a superfície radicular associada ao defeito, é um fator decisivo para o êxito da regeneração periodontal, na medida em que a morfologia dos defeitos afeta a disponibilidade de elementos vasculares e celulares necessários para regenerar o defeito, bem como o suporte estrutural fornecido pelo osso alveolar circundante, o que influencia a estabilidade do coágulo (Trombelli, 2002; Illueca *et al.*, 2006). Os defeitos de 3 paredes, de 2 paredes estreitos (crateras interproximais) e as lesões de furca grau II mandibulares são os com melhor previsibilidade e indicação para a regeneração periodontal. Da mesma forma, os defeitos ósseos mais estreitos e profundos têm maior previsibilidade de tratamento do que os amplos e superficiais (Karring *et al.*, 2005). Contrariamente, os defeitos infra-ósseos com menos de 3 mm de profundidade são geralmente tratados com terapia não cirúrgica, ou se necessário, com cirurgia ressectiva. Atualmente, não há uma abordagem regenerativa previsível para defeitos de apenas 1 parede (Matarasso, 2014). Várias técnicas cirúrgicas regenerativas têm sido estudadas, de forma isolada ou combinada, destacando-se os enxertos ósseos (BG), a regeneração tecidual guiada (RTG), os fatores de crescimento e o uso de proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME) (Esposito *et al.*, 2009). No que concerne aos enxertos ósseos, podem ser autógenos (auto-enxertos, do próprio indivíduo), aloenxertos (da mesma espécie, mas de indivíduos diferentes), xenoenxertos (de outra espécie) e aloplásticos (sintéticos, como os de hidroxiapatite) (Esposito *et al.*, 2009). Já a RTG pressupõe a utilização de uma membrana, reabsorvível ou não-reabsorvível, que é posicionada cirurgicamente em torno do dente lesado, com a finalidade de recobrir o defeito ósseo, permitindo a recolonização por células provenientes do LP, do cimento e do osso alveolar. Sendo uma barreira física, protege o coágulo sanguíneo da sua desintegração, resguardando-o. A estabilidade da área da lesão, o coágulo sanguíneo e o espaço adequado para a migração celular, são critérios decisivos para o sucesso da terapia (Bartold, 2015). Tanto na RTG, como nos BG, o conceito subjacente é o de exclusão de células epiteliais na colonização da ferida e a manutenção de espaço para o coágulo sanguíneo (Esposito *et al.*, 2009). Por seu lado, as proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME) (comercializadas como Emdogain®, pela empresa Suíça Straumann) são um potencial agente promissor no

processo de regeneração periodontal. Possuem a característica clinicamente interessante de mimetizar as fases embrionárias da odontogênese, pela formação de um tecido mineralizado semelhante ao cimento, que serve de matriz para a multiplicação de células provenientes do LP (Hammarström, 1997). Desde a sua introdução, em 1997, as PDME têm sido amplamente utilizadas no tratamento periodontal regenerativo. A sua capacidade regenerativa foi demonstrada em diversos estudos e os ensaios clínicos randomizados realizados desde então têm evidenciado melhorias clínicas significativas após a sua utilização (Zetterström *et al.* 1997, Parkar e Tonetti, 2004).

As PDME são constituídas por um conjunto de proteínas amelogénicas e não amelogénicas como as amelinas, proteases, albuminas, enamelina, e a tufelina (Shimizu *et al.*, 2004). As proteínas amelogénicas são o grupo constituinte da componente de maior peso da fração orgânica da matriz do esmalte (aproximadamente 90%). Proteínas hidrofóbicas organizam-se em agregados macromoleculares, e formam uma matriz extracelular insolúvel. Estas atuam como controlo para a organização estrutural dos cristais de hidroxiapatite em desenvolvimento, promovem a proliferação, migração, adesão e diferenciação de células associadas com a cicatrização dos tecidos. O seu papel é, portanto, coadjuvante no desenvolvimento do cimento acelular, do ligamento periodontal e do osso alveolar (Hammarström *et al.*, 1997). Para além das amelogeninas, o Emdogain® apresenta, na sua constituição, água e um veículo de transporte, a solução aquosa de éster de alginato de propileno glicol (PGA). Este veículo vai permitir a aplicação do derivado das proteínas do esmalte sob a forma de um gel (Hammarström *et al.*, 1997; Esposito *et al.*, 2004). É importante realçar que o veículo (PGA), para além da biocompatibilidade, facilidade de utilização clínica e compatibilidade com as proteínas derivadas da matriz de esmalte, apresenta efeitos antimicrobianos significativos. É capaz de reduzir o crescimento de bactérias, suprimindo, nomeadamente, o crescimento de *Porphyromonas gingivalis* – bactéria anaeróbia, membro do complexo vermelho de Socransky, frequentemente encontrada na microbiota subgingival de casos com doença periodontal (Esposito *et al.*, 2009). Sendo o material de origem suína, levantou-se a suspeita de poder desencadear reações imunológicas adversas em seres humanos. No entanto, estas proteínas são semelhantes em mamíferos, e o uso de EMD como adjuvante em procedimentos periodontais, é considerado seguro para o paciente (Esposito *et al.*, 2009). O EMD surge assim, como uma alternativa aos enxertos ósseos e à utilização de membranas no tratamento dos defeitos infra-ósseos, uma vez que, nem um aporte ósseo,

nem a exclusão das células do epitélio são necessários para que ocorra regeneração (Louise *et al.*, 2004).

O processo de regeneração pelo EMD inicia-se quando este é decomposto, através de processos enzimáticos normais de cicatrização, que estimula as células formadoras de cimento a funcionar como uma interface entre o dente e tecidos adjacentes (Cochran e Wozney, 1999). O conjunto de acontecimentos subjacentes à utilização do EMD tem o intuito de recriar as fases embrionárias da odontogênese. Um tecido mineralizado (semelhante ao cimento) servirá de matriz para o repovoamento das células provenientes do LP (Hammaström *et al.*, 1997; Heijl *et al.*, 1997; Zetterström *et al.*, 1997). Essa matriz proteica induz, sob forma de substrato, a diferenciação das células estaminais mesenquimais do tecido periodontal, tal como na embriogênese (Sculean *et al.*, 2002). As células da bainha epitelial de Hertwig sintetizam e secretam PDME, que são depositadas na superfície da raiz do dente em formação. Por sua vez, as amelogeninas presentes no gel de Emdogain® precipitam para formar PDME. As PDME precipitam-se sobre a superfície da raiz formando uma camada de matriz extracelular, responsável pela atração e proliferação de células mesenquimatosas, provenientes da região sã do periodonto. Deste modo, estas proteínas desencadeiam fatores de crescimento que compõem os efeitos regenerativos do EMD. Este processo ocorre por uma interação de células da matriz do esmalte, com células indiferenciadas dos tecidos periodontais vizinhos (Heijl *et al.*, 1997). As *stem cells* (células mesenquimatosas), já no local, diferenciam-se em cementoblastos, que iniciam a formação da matriz do cimento, para a fixação das fibras periodontais. A recente camada de cimento aumenta de espessura, prolongando assim o LP. O defeito é preenchido com ligamento periodontal recém-formado no espaço de meses. Paralelamente a este fenômeno há formação de novo osso alveolar (Heijl *et al.*, 1997; Fulea, 2002; Sculean *et al.*, 2008; Trombelli *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2010).

De acordo com a literatura científica, são três as grandes indicações do Emdogain® no âmbito da regeneração periodontal, designadamente no tratamento de defeitos infra-ósseos (Giannobile e Sommerman, 2003), na regeneração de lesões de furca grau II mandibulares com mínima perda óssea interproximal (Meyle *et al.*, 2011) e ainda no tratamento de recessões gengivais, quando associado ao retalho de reposicionamento coronal (Froum *et al.*, 2001; Koop *et al.*, 2012). No âmbito deste trabalho apenas será discutida a sua utilização no tratamento de defeitos infra-ósseos. O objetivo é avaliar, à

luz das evidências atuais, se as PDME constituem uma alternativa terapêutica válida na regeneração dos defeitos infra-ósseos periodontais.

1.1 Materiais e Métodos

Recorrendo à base de dados da *PubMed*, realizou-se uma pesquisa bibliográfica, pela conjugação das diferentes palavras e expressões chave: “*Emdogain*”; “*EMD*”; “*Enamel Matrix Proteins*”; “*Infrabony Defects*”; “*Periodontal Regeneration*”. Foram apenas incluídas revisões sistemáticas e meta-análises, baseadas em estudos em humanos, publicadas nos últimos 10 anos, em língua inglesa ou portuguesa. A pesquisa resultou num total de 23 artigos. Uma vez eliminadas as referências em duplicado e após a leitura do título e respetivo *abstract*, selecionaram-se 7 artigos. Por fim, após a leitura dos artigos na íntegra, confirmou-se a seleção dos 7 artigos.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 Resultados

Os critérios de pesquisa resultaram em 7 artigos: 2 revisões sistemáticas (Esposito *et al.*, 2008; Sculean *et al.*, 2015), 2 meta-análises (Xiao *et al.*, 2012; Mueller *et al.*, 2012), 2 revisões sistemáticas e meta-análises (Zanatta *et al.*, 2013; Matarasso *et al.*, 2015) e um *consensus report* (Palmer *et al.*, 2008), que analisaremos de seguida. (Ver Anexo I, Tabela 1)

Em 2008, Palmer *et al.* publicaram um *consensus report* com o objetivo de avaliar os métodos usados para a regeneração periodontal de defeitos infra-ósseos e de tecidos moles. Os autores basearam-se em 2 revisões sistemáticas (Bosshardt, 2008; Cairo *et al.* 2008) e em 2 ensaios clínicos randomizados (RCTs) (Sculean *et al.* 2008; Trombelli & Farina 2008). Na revisão sistemática de Bosshardt em 2008, verificou-se que as PDME aumentam a proliferação do LP, dos fibroblastos a nível gengival, de osteoblastos e condrócitos. Estas proteínas influenciam a *upregulation* (aumento de componente celular) dos marcadores de formação óssea. No entanto, não encontraram evidências do papel das PDME na cementogênese. Os 2 RCTs, de Sculean *et al.* (2008) e Trombelli & Farina (2008), afirmam que a combinação de membranas e enxerto não apresentaram benefícios

adicionais, comparativamente ao uso de PDME em defeitos infra-ósseos de 3 paredes, furcas de classe II ou defeitos de fenestração óssea. No artigo de Sculean *et al.*, 2008, quando estudados os defeitos supra-alveolares e os defeitos infra-ósseos de 2 paredes, a combinação PDME+BG apresentou resultados superiores, evidenciando em termos de regeneração óssea melhores resultados histológicos, que o uso de BG por si só. Os autores concluem que existe cicatrização e formação de novo tecido periodontal com a utilização de PDME e evidências que enaltecem o uso da terapia combinada PDME+BG para obtenção de resultados clínicos superiores, face ao uso isolado de PDME.

Esposito *et al.*, em 2008, elaboraram uma revisão sistemática com a finalidade de testar a efetividade das PDME, comparando-as com RTG e BG, para o tratamento de defeitos infra-ósseos. Neste estudo foram incluídos 10 RCTs e 1 meta-análise (Francetti *et al.*, 2004; Heijl *et al.*, 1997; Okuda *et al.*, 2000; Pontoriero *et al.*, 1999; Rosing *et al.*, 2005; Sanz *et al.*, 2004; Silvestri *et al.*, 2000; Silvestri *et al.*, 2003; Tonetti, 2002; Zucchelli *et al.*, 2002). Foram avaliados o uso de EMD vs Placebo, o uso de EMD vs RTG e, por último, o uso de EMD vs BG. Para a primeira comparação foram analisados 8 RCTs (Francetti *et al.*, 2004; Heijl *et al.*, 1997; Okuda *et al.*, 2000; Pontoriero *et al.*, 1999; Rosing *et al.*, 2005; Silvestri *et al.*, 2000; Tonetti, 2002; Zucchelli *et al.*, 2002). Ao fim de 1 ano de *follow-up*, verificou-se uma melhoria significativa na PS com o uso de EMD, comparativamente ao placebo, com uma diferença média de 1.20 mm face à *baseline* (95% IC 0.71 - 1.69; $\text{Chi}^2 = 33.41$, 7 df, $p < 0.0001$, $I^2 = 79\%$). Para o NIC houve menos 2 mm de ganho no grupo de controlo (placebo) relativamente ao uso de EMD (95% IC 0.29 - 0.80; $\text{Chi}^2 = 4.4$, 4 df, $p < 0.35$, $I^2 = 9.9\%$). No que concerne à diminuição das bolsas periodontais ($\text{PS} \geq 4\text{mm}$) houve uma redução significativa da PS com a utilização do EMD, apresentando uma diferença de 0.77 mm face ao grupo de controlo (95% IC 0.54 - 1.00; $\text{Chi}^2 = 24.56$, 7 df, $p = 0.0009$, $I^2 = 72\%$). Quanto à RG e à avaliação radiográfica da altura óssea, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Nenhum efeito adverso atribuído ao uso de EMD foi relatado.

Para comparar o uso de EMD vs RTG, utilizaram-se 5 RCTs (Pontoriero *et al.*, 1999; Sanz *et al.*, 2004; Silvestri *et al.*, 2000; Silvestri *et al.*, 2003; Zucchelli *et al.*, 2002). No término do 1.º ano de *follow-up* nenhum dente foi perdido e não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para a PS. Quanto à redução da RG, os resultados foram positiva e estatisticamente melhores com a utilização da RTG face ao uso de EMD (95% CI: 0.13 - 0.66; $\text{Chi}^2 = 2.93$, 3 df, $p = 0.40$). A estética não foi avaliada.

Foram relatadas complicações pós-operatórias no caso da RTG, nomeadamente o aparecimento de 2 abscessos e a exposição da membrana que foi relativamente frequente, não sendo, no entanto, estatisticamente significativas. Ao tentar comparar EMD vs BG, a equipa de Esposito *et al.* lamentam a falta de estudos com avaliações comparativas entre as duas modalidades, tendo somente encontrado estudos que avaliam a terapia de combinação (EMD+BG). Os autores da revisão sistemática defendem que a utilização de EMD na regeneração periodontal apresenta resultados muito semelhantes aos conseguidos com técnicas de RTG com membranas, com vantagem de serem de simples manipulação e de estarem associadas a menos complicações pós-operatórias. No caso da RTG, foi relatada a presença de abscessos, verificando-se também com alguma frequência a exposição da membrana. Segundo Esposito *et al.*, a RTG apenas manifestou uma superioridade estatisticamente significativa, face ao uso de EMD isolado, (95% IC 0.13 - 0.66; $\text{Chi}^2= 2.93$, 3 df, $p= 0.40$), na avaliação da RG, mas não na regeneração óssea.

A meta-análise publicada por **Xiao *et al.***, em **2012**, baseada em 11 RCTs (Lekovic *et al.*, 2000; Velasquez-Prata *et al.*, 2002; Zucchelli *et al.*, 2003; Gurinsky *et al.*, 2004; Sculean *et al.*, 2005; Bokan *et al.*, 2006; Kuru *et al.*, 2006; Guida *et al.*, 2007; Jepsen *et al.*, 2008; Yilmaz *et al.*, 2010; Cortellini & Tonetti., 2011), teve como objetivo comparar os resultados da utilização de EMD isolada vs EMD associado a diferentes tipos de BG, em defeitos infra-ósseos. No grupo de RCTs com *follow-up* de 6 a 8 meses, verificou-se que a utilização de EMD+BG teve 0.16 mm (95% CI) mais redução de PS, do que o uso de EMD isolado, contudo as diferenças não são estatisticamente significativas ($p= 0.62$). No que concerne ao ganho de NIC, observou-se mais 0.37mm (95% CI) de ganho com o uso da terapia combinada, ainda que sem diferenças estatisticamente significativas ($p= 0.23$). Quanto ao ganho ósseo, observou-se mais 0.98 mm com EMD+BG, do que com o uso isolado de EMD (95% IC: 0.49 – 1.7), com diferenças estatisticamente significativas ($p< 0.001$). Por fim, para a RG, a utilização de EMD+BG resultou em menos 0.29 mm de diminuição (95% IC), face ao uso de EMD isolado, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p< 0.001$). No grupo de RCTs com tempo de *follow-up* de 12 meses, verificou-se que a utilização de EMD+BG teve 0.25 mm (95% IC) mais redução de PS, que o uso de EMD isolado, mas sem diferenças estatisticamente significativas ($p= 0.29$); para o ganho de NIC, observou-se um ganho de 0.34mm (95% IC) com o uso de terapia combinada EMD+BG, contudo, sem resultados estatisticamente significativos ($p= 0.15$). Observou-se mais 0.75 mm de ganho ósseo com EMD+BG, comparativamente ao uso de

EMD isolado (95% IC: 0.38–1.11), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0.001$) e sem heterogeneidade nos estudos. Para a RG a utilização de EMD+BG resultou em mais 0.29 mm de ganho (95% CI), face ao uso de EMD isolado, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0.3$). Para a redução da PS, a utilização do retalho simplificado de preservação de papila (face ao retalho de espessura total), revelou-se significativamente mais positiva com o uso de EMD+BG, face ao uso isolado de EMD ($p = 0.04$) (P de heterogeneidade = 0.10). Concluiu-se, ao comparar os resultados clínicos da utilização de EMD vs EMD+BG, que o uso da terapia combinada evidenciou melhores resultados, relativamente ao ganho ósseo e à diminuição da RG.

Muller et al., em 2012, publicaram uma meta-análise baseada em 39 RCTs. O objetivo foi comparar os resultados obtidos em artigos publicados entre 1997-2003, com os resultados publicados entre 2004-2010, no que diz respeito à regeneração periodontal em defeitos infra-ósseos, com a utilização de EMD. Os artigos datados entre 1997-2003 basearam-se em 20 dos 39 RCTs (Heijl *et al.*, 1997; Zetterstrom *et al.*, 1997; Sculean *et al.*, 1999; Heden *et al.*, 1999; Pontioero *et al.*, 1999; Heden *et al.*, 2000; Silvestir *et al.*, 2000; Okuda *et al.*, 2000; Parodi *et al.*, 2000; Bratthall *et al.*, 2001; Pietruska *et al.*, 2001; Minabe *et al.*, 2002; Windisch *et al.*, 2002; Tonetti, 2002; Zucchelli *et al.*, 2003; Gutierrez *et al.*, 2003; Wachtel *et al.*, 2003). Os resultados evidenciaram um ganho de inserção clínica de 3,150 mm (95% IC: 2,585 – 3,715; $p < 0.001$). Contudo, os resultados não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de estudos (1997-2003 vs. 2004-2010) ($p = 0.526$). A redução da PS foi de 4,223 mm (95% IC: 3,606–4,841; $p < 0.001$), sem diferenças significativas entre os dois grupos de estudos ($p = 0.231$). Para o ganho ósseo, verificou-se um aumento de 36,212% (95% IC: 21,4030–51,395; $p < 0,001$) com o uso de EMD face ao controlo, também sem diferenças entre os dois grupos de estudos ($p = 0.023$). No que concerne aos artigos datados entre 2004-2010, baseados nos restantes 18 RCTs (Vandana *et al.*, 2004; Parashis, 2004; Francetti *et al.*, 2004; Sanz *et al.*, 2004; Parodi *et al.*, 2004; Sculean *et al.*, 2004; Sipos *et al.*, 2005; Francetti *et al.*, 2005; Rosing *et al.*, 2005; Bokan, 2006; Kuru *et al.*, 2006; Chambrone *et al.*, 2007; Crea *et al.*, 2008; Jepsen *et al.*, 2008; Grusovin & Esposito, 2009; Leknes *et al.*, 2009; Sicilliano *et al.*, 2010; Harrell *et al.*, 2010), o ganho de inserção clínica foi de 2,937 mm (95% IC = 2,423–3,450; $p < 0.001$) com o uso de EMD face ao controlo, sem diferenças significativas entre os 2 grupos de estudos ($p = 0.526$). A redução da PS foi de 3,845 mm (95% IC = 3,516–4,175; $p < 0.001$) com o uso de EMD face ao controlo, sem diferenças significativas entre

os dois grupos de estudos ($p= 0.231$). Finalmente para o ganho ósseo, verificou-se com o uso de EMD face ao controlo (placebo), um aumento de 59,292% (95% IC= 54,109–64,474: $p< 0,001$), mas os resultados não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de estudos ($p= 0.023$).

Analisando os resultados, concluiu-se que estes não foram significativamente diferentes para o ganho de inserção clínica, redução da PS e ganho ósseo, entre os grupos de estudos datados entre 1997-2003 e os datados entre 2004-2010 ($p= 0.526$, $p= 0.231$ e $p= 0.023$, respetivamente).

A revisão sistemática e meta-análise, publicada em **2013**, por **Zannata *et al.***, teve por base 19 RCTs (Zetterström *et al.*, 1997; Silvestri *et al.*, 2000; Okuda *et al.*, 2000; Froum *et al.*, 2001; Wachtel, 2003; Francetti *et al.*, 2004; Mombelli *et al.*, 2005; Bokan *et al.*, 2006; Sculean *et al.*, 2008; Grusovin *et al.*, 2009; Filckl *et al.*, 2009; Chambrone *et al.*, 2010; Cortellini *et al.*, 2011; Bhutda, 2013; Heijl *et al.*, 1997; Tonetti, 2002; Francetti *et al.*, 2005; Rösing *et al.*, 2005;

Leonardi, 2013). Este estudo visou compreender se os resultados obtidos para as PDME e para o retalho de espessura total, variavam de acordo com o tempo de *follow-up* e/ou com a qualidade dos estudos. Considerando a PS, detetou-se uma alta heterogeneidade estatística em estudos com *follow-up* até 12 meses ($p<0,00001$; $I^2= 91\%$) comparativamente a estudos com mais de 24 meses ($p<0,00001$; $I^2= 82\%$). Quanto à análise do NIC, verificou-se uma alta heterogeneidade em estudos com 12 meses de *follow-up* ($p <0,0000$; $I^2= 86\%$) e baixa heterogeneidade naqueles com mais de 24 meses ($p= 0,08$; $I^2= 45\%$). As PDME apresentaram resultados estatisticamente superiores comparativamente aos respetivos controlos, com uma diferença média de 0,93 mm (CI 95% 0,57-1,29) e 1,15 mm (IC 95% 0,74-1,48) para PS e NIC, respetivamente. Em estudos com mais de 2 anos de *follow-up*, as médias também foram favoráveis para a utilização de PDME, com 0,93 mm (IC 95% 0,57-1,29) e 1,11 mm (IC 95% 0,84-1,48) para PS e NIC, respetivamente. Os estudos com *follow-up* até 12 meses demonstraram diferenças de 0,97 mm (IC 95% 0,52–1,43) e 1,19 mm (IC 95% 0,77–1,60) para PS e NIC respetivamente, com o uso de PDME. Os estudos com *follow-up* maior ou igual a 24 meses demonstraram vantagens de 1,11 mm (IC 95% 0,74-1,48) para NIC e de 0,83 mm (IC 95% 0,19-1,48) para PS, com o uso de PDME, mas sem diferenças estatisticamente significativas. Mais, os estudos classificados com baixo risco de viés, demonstraram uma diminuição de 1,06 mm para as PDME no que diz respeito à PS (IC

95% 0,52-1,60) e um aumento de 0,99 mm para NIC (IC 95% 0,63-1,35). Assim, considerando a qualidade dos estudos, as publicações com baixo risco de viés exibiram menor diferença entre os resultados. Deste modo, é de realçar que o tempo de *follow-up* e o risco de viés são variáveis que influenciam os resultados dos estudos com PDME.

Em **2015**, **Matarasso *et al.***, elaboraram uma revisão sistemática e meta-análise, baseada em 12 RCTs (Lekovic, 2000; Velasquez-Plata *et al.*, 2002; Zucchelli *et al.*, 2003; Gurinsky *et al.*, 2004; Sculean *et al.*, 2005; Bokan *et al.*, 2006; Kuru *et al.*, 2006; Guida *et al.*, 2007; Yilmaz *et al.*, 2010; Meyle *et al.*, 2011; Cortellini and Tonetti, 2011; De Leonardis and Paolantonio, 2013). Pretendeu-se avaliar a eficácia clínica da regeneração periodontal de defeitos infra-ósseos usando a terapia de combinação de EMD+BG vs EMD isolado. Os resultados apresentaram alta heterogeneidade estatística na análise da PS, do NIC e da RG ($p < 0,00001$ $I^2 = 41,62\%$; $p < 0,00001$ $I^2 = 39,16\%$; $p < 0,00001$ $I^2 = 31,96\%$). A redução média da PS foi de $4,22 \pm 1,20$ mm (mediana 4,10; IC 95% 3,96–4,24) em locais tratados com EMD+BG, e $4,12 \pm 1,07$ mm (mediana 4,00; IC 95% 3,88–4,12) nos locais tratados somente com EMD, com diferenças estatisticamente significativas. O ganho de NIC foi de $3,76 \pm 1,07$ mm (mediana 3,63; IC 95% 3,51–3,75) para os defeitos infra-ósseos tratados com terapia de combinação EMD+BG, e $3,32 \pm 1,04$ mm (mediana 3,40; IC 95% 3,28–3,52) para os defeitos tratados com EMD isolado, com diferenças estatisticamente significativas. No que concerne à RG, nos locais tratados com EMD+BG, houve um ganho de $0,76 \pm 0,42$ mm (mediana 0,63; IC 95% 0,58–0,68), enquanto que nos locais tratados somente com EMD, o ganho foi de $0,91 \pm 0,26$ mm (mediana 0,90; IC 95%: 0,87-0,93), mas sem diferenças estatisticamente significativas. Matarasso *et al.*, concluíram que a combinação de EMD+BG reflete melhorias significativas, em termos de ganho de NIC e redução da PS, quando comparado com o uso isolado de EMD.

Sculean *et al.*, em **2015**, publicaram uma revisão sistemática onde se analisou a nível histológico, o *outcome* fornecido pela utilização de EMD em defeitos infra-ósseos. A análise foi efetuada, com base em 8 estudos (Majzoub *et al.*, 2005; Sculean *et al.*, 2003; Windisch *et al.*, 2002; Parodi *et al.*, 2000; Sculean *et al.*, 2000; Yukna *et al.*, 2000; Mellonig, 1999; Sculean *et al.*, 1999). Sculean *et al.*, em 1999, avaliaram 7 pacientes, analisando os dentes 37, quatro dentes 21, dois dentes 11 e um 16, com defeitos infra-ósseos não especificados. Após 6 meses, a análise histológica, revelou novo cemento celular, novo LP e novo osso, tendo-se concluído que houve regeneração periodontal. No

artigo de Mellonig, em 1999, os autores avaliaram 1 paciente portador de um defeito infra-ósseo de 3 paredes, com profundidade de 5 mm. Após 6 meses, na análise histológica, observou-se novo cemento, mas neste caso acelular, LP e novo osso, tendo, portanto, ocorrido regeneração periodontal. Yukna *et al.*, em 2000, num grupo formado por 8 pacientes, com defeitos infra-ósseos de 1-3 paredes e com profundidades de 3-10 mm, confirmaram a ocorrência de regeneração periodontal, com formação de novo cemento celular, LP e osso. Em 2000, Sculean *et al.*, analisaram 2 pacientes, com defeitos infra-ósseos de 1-2 paredes em mesial dos dentes 11 e 12, respectivamente. A análise histológica, realizada após 6 meses, evidenciou a existência de novo cemento acelular, formação de novo LP e novo osso, confirmando a regeneração periodontal. Parodi *et al.* (2000), numa amostra de 2 pacientes, em dentes não especificados, mas com defeitos infra-ósseos de 1-2 paredes, ao realizarem a análise histológica após 6-9 meses, não foi observada regeneração periodontal. A equipa de Windisch *et al.*, 2002, num grupo de 6 pacientes, com defeitos infra-ósseos de 1-2 paredes e profundidades entre 6-8 mm, nos dentes 11, 16, 21, 12, 37, efetuaram análise histológica aos 6 meses, tendo verificado a formação de novo cemento celular, osso e LP, confirmando a presença de regeneração periodontal. Em 2003, Sculean *et al.*, num grupo de 10 pacientes, em dentes não especificados, mas com efeitos infra-ósseos de 1-2 paredes e profundidade entre 6-8 mm, verificaram, aos 6 meses, a formação de cemento reparador. Por último, Majzoub *et al.*, 2005, analisaram o dente 46 (face distal) com um defeito infra-ósseo de 3 paredes, com profundidade de 8 mm. Após 9 meses, foi feita a análise histológica, observando-se novo cemento celular, novo LP e osso, confirmando a regeneração periodontal.

Sculean *et al.*, verificaram, histologicamente, que o uso de EMD em defeitos infra-ósseos resultou sempre e invariavelmente em regeneração periodontal, em defeitos de 1 a 3 paredes e com uma profundidade de 3 mm (exclusive) a 10 mm (inclusive).

III. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho de revisão narrativa foi avaliar, à luz das evidências atuais, se as PDME constituem uma alternativa terapêutica válida na regeneração dos defeitos infra-ósseos periodontais. Nesse sentido, foram apenas incluídas revisões sistemáticas e meta-análises que, por se basearem em informações confiáveis e na melhor evidência científica disponível, são os que permitem estabelecer *guidelines* e pautas terapêuticas aplicáveis à prática clínica diária.

Atendendo aos resultados já referidos, todos artigos incluídos nesta revisão bibliográfica defendem, sem exceção, a ocorrência de melhorias clínicas a nível da regeneração periodontal, com a utilização de PDME (Esposito *et al.*, 2008; Sculean *et al.*, 2015; Xiao *et al.*, 2012; Mueller *et al.*, 2012; Zanatta *et al.*, 2013; Matarasso *et al.*, 2015; Palmer *et al.*, 2008). A análise histológica foi unicamente feita por Sculean *et al.*, em 2015, que verificaram, em todas as 53 observações, que o uso de EMD em defeitos infra-ósseos resultou sempre em regeneração periodontal. Tendo em conta que a avaliação histológica é o único meio capaz de comprovar se efetivamente ocorreu uma verdadeira regeneração, este facto remete-nos para uma avaliação incompleta na maioria dos estudos considerados.

Mais ainda, apesar dos bons resultados clínicos, a forma de utilização do EMD, isolada ou combinada, não é, lamentavelmente, transversal a todos os estudos. De facto, dos 6 estudos clínicos, 3 compararam a utilização de EMD isolado *versus* terapia combinada EMD+BG (Esposito *et al.*, 2008; Xiao *et al.*, 2012 Matarasso *et al.*, 2015), 2 avaliaram a utilização de EMD face ao uso de RTG (Palmer *et al.*, 2008 e Esposito *et al.*, 2008) e apenas 1 avaliou o uso de EMD isolado *versus* placebo (Esposito *et al.*, 2008).

Os 3 estudos que avaliaram o desempenho da utilização de EMD comparativamente à terapia combinada de EMD+BG (Esposito *et al.*, 2008; Xiao *et al.*, 2012 Matarasso *et al.*, 2015), com base nos parâmetros clínicos NIC, PS e RG, verificaram efeitos benéficos na utilização da terapia combinada, com diminuição da PS e da RG e ganho de NIC, face ao uso de EMD isolado. Contudo, os resultados nem sempre foram estatisticamente significativos, e apresentaram tempos de *follow-up* de apenas 6-12 meses.

Quando, clinicamente, se comparou a utilização de EMD face ao uso de RTG (Palmer *et al.*, 2008 e Esposito *et al.*, 2008), não foram encontradas diferenças significativas. De qualquer forma, é importante salientar, a maior ocorrência de complicações com a utilização de RTG, designadamente no que diz respeito à exposição da membrana e a um

pior pós-operatório. Pelo contrário, a literatura é unânime em afirmar que, a nível de complicações, não houve nenhum efeito particularmente atribuído ao uso de PDME.

Esta comparação foi igualmente explorada em mais 1 artigo, relativamente à influência do tempo de *follow-up* e à alta heterogeneidade nos RCTs disponíveis (Zanatta *et al.*, 2013). Encontraram-se benefícios superiores com o uso das PDME, especialmente quando considerados os diferentes tempos de *follow-up* disponíveis na literatura e a qualidade dos estudos.

Por último, a meta-análise de Esposito *et al.*, em 2008, foi a única a avaliar os resultados do uso de EMD isolado *versus* placebo, verificando-se resultados positivos e estatisticamente significativos para a PS e a RG, com o uso de EMD.

Desta forma, e tendo em conta os resultados das diferentes publicações, ao tentarmos comparar as terapêuticas EMD *versus* EMD+BG *versus* RTG, parece haver, de um modo geral, uma tendência para melhores resultados com o uso de EMD+BG. De qualquer forma, esta tendência deve ser interpretada cautelosamente, uma vez que apesar de serem observadas melhorias clínicas nos diferentes RCTs incluídos, a nível de PS, RG ou NIC, os resultados nem sempre alcançaram significância estatística.

De facto, atendendo à considerável heterogeneidade verificada entre os estudos e à pouca disponibilidade de literatura com baixo risco de viés, não é ainda possível, de acordo com a literatura científica consultada, a elaboração de *guidelines* e pautas terapêuticas, categorizadas por tipo de defeitos infra-ósseos, corroboradas ao mais alto nível científico. Neste contexto, é de salientar que poucos foram os estudos que definiram convenientemente os defeitos infra-ósseos, sendo que alguns não os definem de todo, não se referindo nem ao tipo, nem ao dente a que está associado (Xiao *et al.*, 2012; Mueller *et al.*, 2012; Zanatta *et al.*, 2013; Matarasso *et al.*, 2015; Palmer *et al.*, 2008). Por outro lado, metodologias de investigação distintas, utilização de diferentes critérios de inclusão e a avaliação de distintos parâmetros ou variáveis de desfecho, impedem uma fidedigna comparação dos resultados e invalidam uma possível e posterior extrapolação clínica.

A propósito de nem sempre as características/critérios da amostra se encontrarem bem definidos, Zanatta *et al.*, em 2013, expressam a sua total indignação face a alguns RCTs por permitirem amostras com pacientes medicados com antibióticos, bem como a coexistência de fumadores e não fumadores. A inclusão de fatores de confusão, como o tabaco, pacientes com doenças sistémicas (por ex. diabetes *mellitus*), entre outros, sem que os dados sejam adequadamente ajustados, induz inevitavelmente a resultados sem

validade científica. O baixo tempo de *follow-up* (entre 6 meses a 1 ano), comum à maioria dos RCTs, é outra limitação que merece ser referida, tendo aliás sido demonstrado que os resultados obtidos para a utilização de PDME variavam de acordo com o tempo de *follow-up* e/ou com a qualidade dos estudos (Zanatta *et al.*, 2013).

Apesar destas limitações, no tratamento de defeitos intra-ósseos, o uso de EMD providencia regeneração óssea adicional face ao uso de placebo, sendo estatisticamente significativo o ganho de nível de inserção clínico e a diminuição da PS. As meta-análises e revisões sistemáticas consultadas defendem, com resultados estatisticamente superiores, a utilização da terapia combinada PDME+BG no tratamento de defeitos infra-ósseos, evidenciando a sua superioridade face ao uso isolado de BG ou de PDME. As vantagens traduzem-se em ganhos superiores de regeneração óssea a nível histológico e a nível clínico, apesar de nem sempre serem estatisticamente significativas (Esposito *et al.*, 2008; Matarasso *et al.*, 2015). Os resultados clínicos estão positivamente correlacionados com a profundidade do defeito, com os defeitos mais profundos a obter maior ganho de inserção (Xiao *et al.*, 2012; Mueller *et al.*, 2012; Zanatta *et al.*, 2013; Matarasso *et al.*, 2015; Palmer *et al.*, 2008).

Tendo em conta as limitações supracitadas, mais estudos são necessários para que se possam tecer conclusões definitivas acerca do potencial de utilização das proteínas derivadas da matriz de esmalte, isoladas ou em combinação com outras matérias, na regeneração de defeitos infra-ósseos.

IV. CONCLUSÕES

As PDME apresentam-se como uma alternativa válida na resolução de defeitos infra-ósseos. Desde a sua introdução em 1997, a sua capacidade regenerativa já foi demonstrada, em diversos estudos clínicos randomizados que suportam a existência de formação de novo tecido periodontal e adequada cicatrização.

Os resultados desta revisão bibliográfica sugerem que a utilização de EMD é vantajosa na regeneração de defeitos infra-ósseos, com melhorias estatisticamente significativas em termos de ganho ósseo e de nível de inserção clínico, com redução da profundidade de sondagem. No entanto, a heterogeneidade verificada entre os estudos, designadamente quanto ao nível de viés associado, às diferentes metodologias e desenhos dos estudos, às características da amostra, aos critérios de inclusão e exclusão, à caracterização (muitas vezes omissa) dos defeitos infra-ósseos e/ou quanto ao tempo de *follow-up*, não permitem tecer conclusões definitivas, nem a elaboração de verdadeiras e universais *guidelines* para o tratamento de defeitos infra-ósseos, com o mais alto grau de evidência científica. Em suma, é claramente notória a necessidade de mais e aprimorados estudos nesta área.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bartold, P. *et al.* (2015). Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Australian Dental Journal*, 59(9), pp.117-130.

Bosshardt, D. *et al.* (2005). Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth, *Journal Periodontal*, 40(2), pp.158-167.

Cochran, D. and Wozney, J. (1999). Biological mediators for periodontal regeneration, *Journal of Clinical Periodontology*, 19(2), pp. 40-58.

Cortellini, P. and Tonetti, M. (2008). Single minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative to treat multiple adjacent intra-bony defects: clinical outcomes and patient morbidity, *Journal of Clinical Periodontology*, 35(7), pp. 605-613.

Esposito, M. *et al.* (2009). Enamel matrix derivative (*Emdogain*) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Review), *European Journal of Oral Implantology*, 4, pp. 247-266.

Giannobile, W and Sommerman, M. (2003). Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8(1), pp. 193-204.

Haffajee, A. and Socransky, S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases, *Periodontology 2000*, 5(6), pp. 78-111.

Heijl, L. *et al.* (1997). Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects, *Journal of Clinical Periodontology*, 24(9), pp. 705-714.

Koop *et al.* (2012). Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy: a systematic review, *Journal of Clinical Periodontology*, 83(6), pp. 707-720.

Lindhe, J. and Karring, T. (2015). Tissue Regeneration *In*: Lindhe, J. (Ed.). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6ª Edição. Oxford, Wiley Blackwell Ltd, pp. 521-552.

Matarasso, M. *et al.* (2014). Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. A systematic review and meta-analysis, *Clinical Oral Investigations*, 19(7), pp. 1581-1593.

Meyle, J. *et al.* (2011). A multi-centre randomized controlled clinical trial on the treatment of intra-bony defects with enamel matrix derivatives/synthetic bone graft or enamel matrix derivatives alone: results after 12 months, *Journal of Clinical Periodontology*, 38(7), pp. 652-660.

Muller, S. *et al.* (2012). Early and late studies of EMD use in periodontal intrabony defects, *Journal of Clinical Periodontology*, 5(3), pp. 117-125.

Page, R. *et al.* (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions, *Periodontology 2000*, 14(6), pp. 216-248.

Palmer, P. *et al.* (2008). Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology, *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), pp. 83-86.

Parkar, M. and Tonetti, M. (2004). Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence?, *Journal of Clinical Periodontology*, 31(5), pp. 402-411.

Salvi, G. *et al.* (1997). Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis, *Periodontology 2000*, 14(6), pp. 173-201.

Sculean, A. *et al.* (2002). Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects, *Journal of Periodontology*, 73(4), pp. 409-417.

Sculean, A. *et al.* (2015). Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review, *Periodontology 2000*, 68(1), pp. 182-216.

Smiley, C. *et al.* (2015). Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts, *Journal of the American Dental Association*, 146(7), pp. 508-524.

Trombelli, L. *et al.* (2002). A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects, *Journal of Clinical Periodontology*, 29(3), pp. 117-135.

Xiao, L.; Li, W. and Hu, J. (2012). The use of enamel matrix derivative alone versus in combination with bone grafts to treat patients with periodontal intrabony defects, *JADA*, 143(9), pp. 46-56.

Zanatta, F. *et al.* (2013). Do the Clinical Effects of Enamel Matrix Derivatives in Infrabony Defects Decrease Overtime? A Systematic Review and Meta-Analysis, *Brazilian Dental Journal*, 24(5), pp. 446-455.

ANEXOS I

VI. ANEXO I

Tabela 1- Revisões sistemáticas e Meta-análises.

AUTOR, DATA	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA/ESTUDOS INCLUÍDOS	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES	CRÍTICAS
Palmer <i>et al.</i> , 2008 <i>Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus Reporto f the Sixth European Workshop on Periodontology</i>	<i>Consensus Report</i>	2 Revisões Sistemáticas (Bosshardt, 2008; Cairo <i>et al.</i> 2008) 2 RCTs (Sculean <i>et al.</i> 2008; Trombelli & Farina 2008)	Avaliar os correntes métodos no âmbito da regeneração periodontal, em defeitos infra-ósseos e em tecidos moles.	<u>Bosshardt, 2008:</u> As PDME aumentam a proliferação do LP, fibroblastos a nível gengival, osteoblastos e condrócitos. As PDME influenciam a <i>upregulation</i> (aumento de componente celular) relativamente aos marcadores de formação óssea. Não foram encontradas evidências do papel das PDME na cementogénese. <u>Sculean <i>et al.</i> 2008:</u> A combinação de membranas e enxerto não apresentaram benefícios adicionais, em defeitos infra-ósseos de 3 paredes, furcas de classe 2 ou defeitos de fenestração óssea. Num estudo em defeitos supra-alveolares e defeito infra-ósseos de 2 paredes, a combinação apresentou resultados superiores – melhores resultados histológicos de regeneração óssea- que o uso de enxerto por si só. <u>Trombelli e Farina 2008:</u> Agentes bioativos como as PDME apresentam evidência científica que suporta o seu uso no tratamento de defeitos infra-ósseos.	Existe evidência científica que as PDME suportam a cicatrização e formação de novo tecido periodontal.	Inexistência de estudos para determinados tipos de defeitos infra-ósseos e com condutas a adotar bem protocoladas. Não há quaisquer referências à medição da RG inicial e final, número de dentes perdidos, avaliação do ganho de nível de inserção clínica, ou discriminação de pacientes com periodontite crónica <i>vs</i> agressiva, diferentes biótipos gengivais e altura de tecido queratinizado. Falha na descrição da técnica na literatura (facilita erros associados ao operador). Há também uma lacuna no que diz respeito aos resultados a longo prazo (<i>follow-up</i>), e avaliação de parâmetros relativos ao pós-operatório – sensibilidade, dor/ desconforto, satisfação estética, efeitos adversos -

				<u>Cairo et al. 2008</u> : O uso de enxerto de TC (2 RCTs)(OR=2,49) ou PDME (4 RCTs)(OR=3,89) com um retalho coronalmente avançado, aumenta a probabilidade de obter completo recobrimento da raíz. – Conclusões para classes de Miller I e II e RG unitária.		para se proceder a um justo balanço do custo-benefício.
Esposito <i>et al.</i> , 2009 <i>Enamel matrix derivate (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in infrabony defects (Review)</i>	Revisão Sistemática	1 Meta-Análise 10 RCTs (Francetti <i>et al.</i> , 2004; Heijl <i>et al.</i> , 1997; Okuda <i>et al.</i> , 2000; Pontoriero <i>et al.</i> , 1999; Rosing <i>et al.</i> , 2005; Sanz <i>et al.</i> , 2004; Silvestri <i>et al.</i> , 2000; Silvestri <i>et al.</i> , 2003; Tonetti, 2002; Zucchelli <i>et al.</i> , 2002)	Testar a efetividade das proteínas derivadas de esmalte, comparando com RTG e BG para o tratamento de defeitos infra-ósseos.	<u>EMD vs Placebo</u> 8 RCTs (Francetti <i>et al.</i> , 2004; Heijl <i>et al.</i> , 1997; Okuda <i>et al.</i> , 2000; Pontoriero <i>et al.</i> , 1999; Rosing <i>et al.</i> , 2005; Silvestri <i>et al.</i> , 2000; Tonetti <i>et al.</i> , 2002; Zucchelli <i>et al.</i> , 2002) 1 Ano de <i>follow-up</i> : Perda de dentes: Não havia dentes suficientes para análise – foram extraídos por razões protéticas. PS: Houve um ganho significativo com o uso de EMD comparativamente ao placebo. Uma diferença média de 1.20 mm (95% IC 0.71 - 1.69; Chi ² = 33.41, 7 df, p < 0.0001, I ² = 79%), face à <i>baseline</i> . Complicações: Nenhum efeito particularmente atribuído ao uso de EMD. PS: Houve, significativamente, mais locais com ganho de menos 2mm no grupo de controlo (placebo) que com o uso de EMD (95% IC 0.29 - 0.80; Chi ² = 4.4, 4 df, p< 0.35, I ² = 9.9%). Houve uma redução significativa com o uso de	A utilização de EMD prova-se vantajosa na regeneração de defeitos infra-ósseos. Diferença estatisticamente significativa (95% IC 0.13 - 0.66; Chi ² = 2.93, 3 df, p = 0.40) somente no tratamento da recessão gengival, com a utilização da RTG, face ao uso de EMD. Mais complicações pós-operatórias estão associadas na abordagem com RTG.	<i>O follow-up</i> utilizado nos estudos selecionados para a elaboração deste artigo, não são verdadeiramente significativos para avaliar a utilização de EMD, RTG. Esposito <i>et al.</i> sublinham a heterogeneidade de resultados – necessidade de elaboração de mais artigos com <i>low risk bias</i> (minimização do viés). Existe uma falha na publicação de artigos relativos à comparação de BG com EMD – estes não são avaliados separadamente, mas sim em terapias de combinação, o que impossibilita compreender as vantagens clínicas de um face a outro. Não são classificados os tipos de defeitos avaliados. Apenas é feita uma referência à profundidade das bolsas e dos defeitos infra-ósseos: profundidade de sondagem de 6 a 7 mm, e

				<p>EMD, com uma diferença de 0.77 mm face ao grupo de controlo (placebo).</p> <p>RG: Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.</p> <p>Avaliação óssea radiográfica: Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.</p> <p>Estética: Não foi avaliada.</p> <p><u>EMD vs RTG</u></p> <p>5 RCTs (Pontoriero <i>et al.</i>, 1999; Sanz <i>et al.</i>, 2004; Silvestri <i>et al.</i>, 2000; Silvestri <i>et al.</i>, 2003; Zucchelli <i>et al.</i>, 2002)</p> <p>1 Ano de <i>follow-up</i>:</p> <p>Perda de dentes: Nenhum dente foi perdido.</p> <p>PS: Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre grupos.</p> <p>Complicações: Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, apesar de no caso da RTG terem sido relatados 2 abscessos e a exposição da membrana ter sido relativamente frequente.</p> <p>RG: Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (95% IC 0.13 to 0.66; $\chi^2 = 2.93$, 3 df, $p = 0.40$), com resultado significativamente</p>	<p>defeitos infra-ósseos de 3 a 4 mm.</p>
--	--	--	--	---	---

				<p>positivo para a redução de recessão gengival, na utilização da RTG.</p> <p>Estética: Não foi avaliada.</p> <p><u>EMD vs BG</u></p> <p>Não foram encontradas avaliações comparativas de EMD com BG, sem ser em casos de terapia de combinação.</p>		
<p>Xiao <i>et al.</i>, 2012</p> <p><i>The use of enamel matrix derivative alone versus in combination with bone grafts to treat patients with periodontal intrabony defects</i></p>	<p>Meta-Análise</p>	<p>11 RCTs</p> <p>(Lekovic <i>et al.</i>, 2000; Velasquez-Prata <i>et al.</i>, 2002; Zucchelli <i>et al.</i>, 2003; Gurinsky <i>et al.</i>, 2004; Sculean <i>et al.</i>, 2005; Bokan <i>et al.</i>, 2006; Kuru <i>et al.</i>, 2006; Guida <i>et al.</i>, 2007; Jepsen <i>et al.</i>, 2008; Yilmaz <i>et al.</i>, 2010; Cortellini & Tonetti., 2011;)</p>	<p>Comparar os resultados clínicos da utilização de EMD, com o seu uso em combinação com vários tipos de BG, em defeitos infra-ósseos.</p>	<p><u>Grupo de 6-8 meses de follow up:</u></p> <p>6 RCTs</p> <p>A utilização de EMD com BG teve 0.16 mm (95% IC) mais redução de PS, que o uso de EMD sozinho, mas sem resultados estatisticamente significativos ($p = 0.62$).</p> <p>Para o ganho de NIC, observou-se mais 0.37mm (95% IC) com o uso de terapia combinada EMD + BG, mas sem resultados estatisticamente significativos ($p = 0.23$).</p> <p>Existe um ganho no aumento ósseo do defeito de mais 0.98 mm com EMD + BG, do que o uso isolado de EMD (95% IC, 0.49 – 1.7) com diferença estatisticamente significativa ($p < 0.001$).</p> <p>A utilização de EMD + BG resultou numa diminuição de 0.29 mm (95% IC) no ganho na RG, face ao uso de EMD isolado, estatisticamente significativo ($p < 0.001$).</p>	<p>Comparando os resultados clínicos da utilização de EMD vs EMD + BG, o uso da terapia combinada obteve melhores resultados no que toca ao ganho ósseo e diminuição de recessão gengival.</p>	<p>O <i>follow-up</i> utilizado nos estudos selecionados para a elaboração desta meta-análise é curto – 12 meses máximo, e em apenas metade dos RCTs (6 artigos), os restantes são somente de 6/8 meses.</p> <p>A técnica utilizada para a elaboração dos retalhos nem sempre foi a mesma nos grupos em comparação, o que leva a viés clínico.</p> <p>O tipo de estudo utilizado variou entre estudos paralelos e de boca dividida, não havendo uma uniformização. Xiao <i>et al.</i>, 2012, afirmam que estudos paralelos são os de eleição para estudo.</p> <p>Continua-se a encontrar heterogeneidade nos</p>

			<p><u>Grupo de 12 meses de follow up:</u></p> <p>6 RCTs</p> <p>A utilização de EMD com BG teve 0.25 mm (95% IC) mais redução de PS, que o uso de EMD isolado, mas sem resultados estatisticamente significativos (p = 0.29).</p> <p>Para o ganho de NIC, observou-se mais 0.34mm (95% IC) com o uso de terapia combinada EMD + BG, mas sem resultados estatisticamente significativos (p = 0.15).</p> <p>Existe um ganho no aumento ósseo do defeito de mais 0.75 mm com EMD + BG, comparativamente ao uso de EMD isolado (95% IC, 0.38 – 1.11) com diferença estatisticamente significativa (p <0.001), e sem heterogeneidade nos estudos.</p> <p>A utilização de EMD + BG resultou numa diminuição de ganho de 0.29 mm (95% IC) de RG, face ao uso de EMD isolado, sendo estatisticamente significativo (p <0.3).</p> <p>A utilização do retalho simplificado de preservação de papila revelou significativamente mais redução da PS com a terapia de combinação, do que com o uso isolado de EMD. Os resultados tiveram baixa heterogeneidade ao longo dos artigos, e redução significativamente maior face ao retalho de espessura total. (p = 0.04; p de heterogeneidade = 0.10).</p>	<p>resultados fornecidos pelos RCTs.</p>
--	--	--	--	--

<p>Mueller <i>et al.</i>, 2012</p> <p><i>Early and late studies of EMD use in periodontal intrabony defects</i></p>	<p>Meta-Análise</p>	<p>39 RCTs</p> <p>(Heijl <i>et al.</i>, 1997; Zetterstrom <i>et al.</i>, 1997; Sculean <i>et al.</i>, 1999; Heden <i>et al.</i>, 1999; Pontioero <i>et al.</i>, 1999; Heden <i>et al.</i>, 2000; Silvestri <i>et al.</i>, 2000; Okuda <i>et al.</i>, 2000; Parodi <i>et al.</i>, 2000; Bratthall <i>et al.</i>, 2001; Pietruska <i>et al.</i>, 2001; Minabe <i>et al.</i>, 2002; Windisch <i>et al.</i>, 2002; Tonetti, 2002; Zucchelli <i>et al.</i>, 2003; Gutierrez <i>et al.</i>, 2003; Wachtel <i>et al.</i>, 2003; Vandana <i>et al.</i>, 2004; Parashis <i>et al.</i>, 2004; Francetti <i>et al.</i>, 2004; Sanz <i>et al.</i>, 2004; Parodi <i>et al.</i>, 2004; Sculean <i>et al.</i>, 2004; Sipsos <i>et al.</i>, 2005; Francetti <i>et al.</i>, 2005; Rosing <i>et al.</i>, 2005; Bokan <i>et al.</i>, 2006; Kuru, 2006; Chambrone <i>et al.</i>, 2007; Crea <i>et al.</i>, 2008; Jepsen <i>et al.</i>, 2008; Grusovin & Esposito, 2009; Leknes <i>et al.</i>, 2009; Sicilliano, 2010; Harrell, 2010)</p>	<p>Comparar os resultados obtidos em estudos publicados entre 1997-2003 e publicados entre 2004-2010, respetivos à regeneração periodontal em defeitos infra-óssos, com a utilização de EMD.</p>	<p><u>Artigos datados entre 1997-2003</u></p> <p>20 RCTs (Heijl <i>et al.</i>, 1997; Zetterstrom <i>et al.</i>, 1997; Sculean, 1999; Heden <i>et al.</i>, 1999; Pontioero <i>et al.</i>, 1999; Heden <i>et al.</i>, 2000; Silvestri <i>et al.</i>, 2000; Okuda <i>et al.</i>, 2000; Parodi <i>et al.</i>, 2000; Bratthall <i>et al.</i>, 2001; Pietruska <i>et al.</i>, 2001; Minabe <i>et al.</i>, 2002; Windisch <i>et al.</i>, 2002; Tonetti, 2002; Zucchelli <i>et al.</i>, 2003; Gutierrez <i>et al.</i>, 2003; Wachtel <i>et al.</i>, 2003)</p> <p>Ganho de inserção clínica: 3,150 mm (95% IC = 2,585 – 3,715; p <0.001). Os resultados não foram significativamente diferentes entre o grupo de estudos (p = 0.526).</p> <p>Redução da PS: 4,223 mm (95% IC = 3,606 – 4,841; p <0.001). Os resultados não foram significativamente diferentes entre o grupo de estudos (p= 0.231).</p> <p>Ganho ósseo (%): Aumento de 36,212% (95% IC = 21,4030 – 51,395; p <0,001).</p> <p>Os resultados não foram significativamente diferentes entre o grupo de estudos (p = 0.023).</p> <p><u>Artigos datados entre 2004-2010</u></p>	<p>Os resultados não foram significativamente diferentes para o ganho de inserção clínica, redução da PS e ganho ósseo, entre o grupo de estudos 1997-2003 e 2004-2010. (p = 0.526; p = 0.231 e p = 0.023).</p>	<p>O artigo não especifica os <i>follow-up</i> utilizados nos diferentes artigos.</p> <p>Não há alusão às características que definiam as populações, para esta poder ser comparada entre estudos (idade, % sexo feminino/masculino, estado geral de saúde, hábitos) – os resultados podem apresentar fatores de confusão.</p> <p>Não são especificados os tipos de defeitos infra-ósseos.</p>

				<p>18 RCTs (Vandana <i>et al.</i>, 2004; Parashis <i>et al.</i>, 2004; Francetti <i>et al.</i>, 2004; Sanz <i>et al.</i>, 2004; Parodi <i>et al.</i>, 2004; Sculean <i>et al.</i>, 2004; Sipos <i>et al.</i>, 2005; Francetti <i>et al.</i>, 2005; Rosing <i>et al.</i>, 2005; Bokan <i>et al.</i>, 2006; Kuru <i>et al.</i>, 2006; Chambrone <i>et al.</i>, 2007; Crea <i>et al.</i>, 2008; Jepsen <i>et al.</i>, 2008; Grusovin & Esposito, 2009; Leknes <i>et al.</i>, 2009; Siciliano <i>et al.</i>, 2010; Harrell <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Ganho de inserção clínica: 2,937 mm (95% IC = 2,423 – 3,450; p< 0.001). Os resultados não foram significativamente diferentes entre o grupo de estudos (p = 0.526).</p> <p>Redução da PS: 3,845 mm (95% IC = 3,516 – 4,175; p< 0.001). Os resultados não foram significativamente diferentes entre o grupo de estudos (p = 0.231).</p> <p>Ganho ósseo (%): Aumento de 59,292% (95% IC = 54,109 – 64,474; p< 0,001).</p> <p>Os resultados não foram significativamente diferentes entre o grupo de estudos (p = 0.023).</p>		
<p>Zanatta <i>et al.</i>, 2013</p> <p><i>Do the Clinical Effects of Enamel</i></p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-Análise</p>	<p>19 RCTs (Zetterström <i>et al.</i>, 1997; Silvestri <i>et al.</i>, 2000; Okuda <i>et al.</i>, 2000; Froum <i>et al.</i>, 2001; Wachtel <i>et al.</i>, 2003;</p>	<p>Determinar se os resultados obtidos para as proteínas derivadas da matriz de esmalte</p>	<p>Considerando a PS, foi detetada alta heterogeneidade estatística na análise desta em estudos com <i>follow-up</i> até 12 meses (p <0,00001 I² = 91%) comparados com mais de 24 meses (p <0,00001 I² = 82%).</p>	<p>O tempo de <i>follow-up</i> e o risco de viés são variáveis que influenciam os resultados dos estudos relativos às PDME.</p>	<p>Apenas são avaliados a profundidade de sondagem e nível de inserção clínico.</p> <p>A variabilidade dos resultados é clara quando avaliada a redução da</p>

<p>Matrix Derivatives in Infrabony Defects Decrease Overtime? A Systematic Review and Meta-Analysis</p>		<p>Francetti <i>et al.</i>, 2004; Mombelli <i>et al.</i>, 2005; Bokan <i>et al.</i>, 2006; Sculean <i>et al.</i>, 2008; Grusovin <i>et al.</i>, 2009; Filckl <i>et al.</i>, 2009; Chambrone <i>et al.</i>, 2010; Cortellini <i>et al.</i>, 2011; Bhutda <i>et al.</i>, 2013; Heijl <i>et al.</i>, 1997; Tonetti <i>et al.</i>, 2002; Francetti <i>et al.</i>, 2005; Rösing <i>et al.</i>, 2005; Leonardi <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>e retalho de espessura total, variam de acordo com o tempo de <i>follow-up</i> e/ou com a qualidade dos estudos.</p>	<p>Na análise do NIC, houve alta heterogeneidade em estudos de 12 meses de <i>follow-up</i> ($p < 0,00001$ $I^2 = 86\%$) e baixa heterogeneidade naqueles com mais de 24 meses ($p = 0,08$ $I^2 = 45\%$).</p> <p>As PDME apresentaram resultados estatisticamente melhores que os respetivos controles, com uma diferença média de 0,93 mm (IC 95% 0,57 -1,29) e 1,15 mm (IC 95% 0,74 - 1,48) para PS e NIC, respetivamente.</p> <p>Em estudos com mais de dois anos de <i>follow-up</i>, as médias também foram favoráveis para a utilização de PDME com 0,93 mm (IC 95% 0,57 - 1,29) e 1,11 mm (IC 95% 0,84 - 1,48) para PS e NIC, respetivamente.</p> <p>Considerando o risco de viés, estudos com baixo risco, demonstraram diminuição de 1,06 mm (IC 95% 0,52 - 1,60) para as PDME no que toca à PS e 0,99 mm (IC 95% 0,63 - 1,35) para NIC.</p> <p>Estudos com <i>follow-up</i> até 12 meses demonstraram diferenças de 0,97 mm (IC 95% 0,52 – 1,43) e 1,19 mm (IC 95% 0,77 – 1,60) para PS e NIC, respetivamente, com o uso de PDME.</p> <p>Estudos com <i>follow-up</i> maior ou igual a 24 meses, demonstraram vantagens de 1,11 mm (IC 95% 0,74 -1,48) para NIC e 0,83 mm (IC 95% 0,19 -1,48) para PS, com o uso de PDME.</p> <p>Considerando a qualidade dos estudos, publicações com baixo risco de viés</p>	<p>A literatura publicada indica ligeiros benefícios com o uso das PDME face ao retalho de espessura total, especialmente quando considerados os deferentes <i>follow-up</i>, bem como a qualidade dos estudos.</p>	<p>profundidade de sondagem e nível de inserção clínica - A heterogeneidade é explicada pelo fato de que em 7 estudos os pacientes estavam medicados com antibióticos e 9 estudos incluíam fumadores.</p> <p>O estudo explora pouco os resultados com a utilização de retalho de espessura total, em defeitos infra-ósseos.</p> <p>Não são especificados os resultados obtidos de acordo com os tipos de defeitos infra-ósseos.</p>
--	--	---	---	---	---	---

				exibiram menor diferença entre os resultados.		
<p>Matarasso <i>et al.</i>, 2015</p> <p><i>Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. A systematic review and meta-analysis</i></p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-Análise</p>	<p>12 RCTs</p> <p>(Lekovic. 2000 Velasquez-Plata <i>et al.</i>, 2002; Zucchelli <i>et al.</i>, 2003; Gurinsky <i>et al.</i>, 2004; Sculean <i>et al.</i>, 2005; Bokan <i>et al.</i>, 2006; Kuru <i>et al.</i>, 2006; Guida <i>et al.</i>, 2007; Yilmaz <i>et al.</i>, 2010; Meyle <i>et al.</i>, 2011; Cortellini and Tonetti, 2011; De Leonardis and Paolantonio, 2013)</p>	<p>Avaliar a eficácia clínica da regeneração periodontal de defeitos infra-ósseos usando terapia de combinação de EMD com BG, comparando com o uso isolado de EMD.</p>	<p>Os resultados apresentaram alta heterogeneidade estatística na análise de profundidade de sondagem, níveis de inserção clínico e RG ($p < 0,00001$ $I^2 = 41,62\%$; $p < 0,00001$ $I^2 = 39,16\%$; $p < 0,00001$ $I^2 = 31,96\%$).</p> <p>A redução média da PS foi de $4,22 \pm 1,20$ mm (mediana 4,10; IC 95% 3,96 – 4.24) em locais tratados com EMD + BG, e, $4,12 \pm 1,07$ mm (mediana 4,00; IC 95% 3,88 – 4,12) nos locais tratados somente com EMD.</p> <p>O ganho de CAL foi de $3,76 \pm 1,07$ mm (mediana 3,63; IC 95% 3,51 – 3,75) para os defeitos infra-ósseos tratados com terapia de combinação EMD + BG, e, $3,32 \pm 1,04$ mm (mediana 3,40; IC 95% 3,28 – 3,52) para os defeitos tratados somente com EMD.</p> <p>No que concerne à RG, nos locais tratados com EMD + BG, apresentam um ganho de $0,76 \pm 0,42$ mm (mediana 0,63; IC 95% 0,58 – 0,68). Enquanto nos locais tratados somente com EMD, o aumento foi de $0,91 \pm 0,26$ mm (mediana 0,90; IC 95% 0,87-0,93).</p>	<p>Os resultados indicam que, a combinação de EMD com enxerto ósseo reflete melhorias significativas em termos de ganho de nível de inserção clínica e redução da profundidade de sondagem, em comparação com aqueles obtidos apenas com o uso de EMD.</p>	<p>O potencial de influência do material de enxerto escolhido ou do procedimento cirúrgico (<i>design</i> de retalho) não é claro – são necessários mais estudos.</p>

<p>Sculean <i>et al.</i>, 2015</p> <p><i>Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review</i></p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>58 Estudos clínicos <i>in vivo</i></p>	<p>Avaliar a efetividade de biomateriais, histologicamente, em defeitos infra-ósseos.</p>	<p>No que diz respeito à regeneração periodontal dos defeitos infra-ósseos, utilizando EMD:</p> <p>(Majzoub <i>et al.</i>, 2005; Sculean <i>et al.</i>, 2003; Windisch <i>et al.</i>, 2002; Parodi <i>et al.</i>, 2000; Sculean <i>et al.</i>, 2000; Yukna <i>et al.</i>, 2000; Mellonig, 1999; Sculean <i>et al.</i>, 1999)</p> <p><u>Sculean <i>et al.</i>, 1999</u> 7 Pacientes Dentes: 37, 21, 21, 11, 16, 21, 11, 21 Defeitos infra-ósseos não especificados. 6 meses até à análise histológica. Resultados: Novo cimento celular, novo LP e osso, foram observados. Há regeneração periodontal.</p> <p><u>Mellonig, 1999</u> 1 Paciente Dentes: Não especificados. Defeito infra-ósseo de 3 paredes com profundidade de 5mm. 6 meses até à análise histológica. Resultados: Novo cimento acelular, novo LP e formação de osso, foram observados. Há regeneração periodontal.</p> <p><u>Yukna <i>et al.</i>, 2000</u> 8 Pacientes Dentes: Não especificados. Defeitos infra-ósseos de 1-3 paredes com profundidade de 3-10 mm. 6 meses até à análise histológica. Resultados: Novo cimento celular, LP e osso.</p>	<p>Nas observações histológicas, o uso de EMD em defeitos infra-ósseos resultou sempre em regeneração periodontal.</p>	<p>Poucos estudos com biópsias em humanos. Sculean <i>et al.</i>, 2015, realçam a dificuldade de encontrar artigos com amostras humanas, contrariamente aos abundantes em animais como cães ou macacos – fisiologia e anatomia oral díspar da humana.</p> <p>A amostra para a revisão sistemática foi apenas de 37 pacientes em 6 anos, acrescentando o fato de não existir amostra suficiente para cada um dos tipos de defeitos infra-ósseos. Outra problemática é a falta de discriminação dos pacientes. Não é fornecida informação sobre hábitos tabágicos, doenças sistêmicas, estado geral da cavidade oral, controle de placa, entre outros parâmetros importantes.</p> <p>Impossibilidade de <i>follow-up</i> devido à excisão da peça e circundante osso alveolar. Impossibilidade de extrapolação para longo prazo e descrever as possíveis problemáticas ao longo do tempo.</p>
---	----------------------------	---	---	---	--	---

				<p>Há regeneração periodontal.</p> <p><u>Sculean et al., 2000</u> 2 Pacientes Dentes: 11 Mesial, 21 Mesial Defeitos infra-ósseos de 1-2 paredes 6 meses até à análise histológica. Resultados: Novo cimento acelular e também celular, novo LP e formação óssea. Há regeneração periodontal.</p> <p><u>Parodi et al., 2000</u> 2 Pacientes Dentes: Não especificados. Defeitos infra-ósseos de 1-2 paredes 6-9 meses até à análise histológica. Resultados: Inespecífico.</p> <p><u>Windisch et al., 2002</u> 6 Pacientes Dentes: 11, 16, 37, 21, 21, 12 Defeitos infra-ósseos de 1-2 paredes com profundidade entre 8-6 mm. 6 meses até à análise histológica. Resultados: Novo cimento celular, novo LP e formação óssea, foram observados. Há regeneração periodontal.</p> <p><u>Sculean et al., 2003</u> 10 Pacientes Dentes: Não especificados. Defeitos infra-ósseos de 1-2 paredes com profundidade entre 8-6 mm. 6 meses até à análise histológica. Resultados: Novo cimento reparador. Há regeneração periodontal.</p> <p><u>Majzoub et al., 2005</u> 1 Paciente Dente: 46 Distal</p>		
--	--	--	--	--	--	--

				<p>Defeito infra-ósseo de 3 paredes com profundidade de 8 mm. 9 meses até à análise histológica. Resultados: Novo cemento celular, novo LP e formação óssea, foram observados. Há regeneração periodontal.</p>		
--	--	--	--	---	--	--

LEGENDA: Milímetros - mm; Profundidade de sondagem - PS; Recessão gengival - RG; Ensaio clínico randomizado controlado - RCT; Emdogain® - EMD; Regeneração Tecidual Guiada - RTG; Enxerto Ósseo - BG; Proteínas derivadas da matriz de esmalte - PDME; Nível de Inserção Clínico - NIC; Intervalo de confiança - IC; Ligamento Periodontal - LP.