DANIELA CHAMBRONE

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, DO EFEITO DO
TRATAMENTO DE DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS COM A PROTEÍNA
DA MATRIZ DO ESMALTE. RESULTADOS APÓS DOIS ANOS**

São Paulo

2007

Daniela Chambrone

**Estudo clínico randomizado, duplo cego, do efeito do tratamento de
defeitos infra-ósseos com a proteína da matriz do esmalte.**

Resultados após dois anos

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o Título de Doutora, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Pugliesi
Alves de Lima

São Paulo

2007

FOLHA DE APROVAÇÃO

Chambrone D. Estudo clínico randomizado, duplo cego, do efeito do tratamento de defeitos infra-ósseos com a proteína da matriz do esmalte. Resultados após dois anos [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

São Paulo, ___/___/___

Banca Examinadora

1) Prof(a).

Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a).

Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a).

Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

4) Prof(a).

Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

5) Prof(a).

Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luiz Armando Chambrone e Joana Aparecida Chambrone, pelo amor incondicional, dedico este trabalho hoje e sempre.

Aos meus irmãos, Luiz Armando Chambrone Júnior e Leandro Chambrone, por continuarem ao meu lado trilhando um caminho de vida onde somos ainda aprendizes.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Antonio Pugliesi Alves de Lima, por transmitir seus ensinamentos e experiências na área de Periodontia, mas acima de tudo pela confiança, ajuda, apoio, persistência, coragem, companheirismo, compreensão, otimismo, carinho, amizade e lealdade durante todo o nosso convívio, dedico este trabalho hoje e sempre.

E, não menos importante, para a pessoa que mais me motivou a continuar o meu trabalho, de todas as formas que um ser humano pode inventar. Ao meu marido, Cristiano Jóia, eu decido não só este trabalho mas toda uma vida. EU TE AMO!

AGRADECIMENTOS

Aos meus companheiros de trabalho, Ivan Munhoz Pasin, Marina Conde e Cláudio Panutti, por terem contribuído diretamente na realização deste trabalho. Sem eles, HOJE, eu não estaria aqui. O meu muito obrigado!

Aos meus colegas Ana Cristina de Oliveira Solis, Andréa de Carvalho Azem, Gisele Lucato Fróio, Alessandra Quedas Ferraro, Fabiano Ribeiro Cirano, Mônica Struffadi De Vuono, Carmen Lúcia Mueller Storrer, Fábio de Freitas Duarte, pelo carinho, apoio e companheirismo vividos nesta casa.

À minha companheira e amiga Elaine Cristina Escobar Gebara que em tantos momentos me ajudou com suas palavras meigas e amigas, que em tantos momentos me trouxe energia, e que em TODOS os momentos acreditou em mim. Minha amiga, muito obrigado!

Ao colega Evandro Scigliano Amarante a quem tanto admiro e respeito. Grande pessoa com imenso coração e grande sabedoria. A você meu amigo o meu muito obrigado!

À colega Eliane Matsura, pessoa mais importante na fase inicial de desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Titular José Hildebrando Todescan, por ter me aceito no curso de Pós-graduação em Periodontia para o Mestrado e pelo carinho durante nossa convivência fora e dentro desta casa.

Ao atual Prof. Titular Francisco Emílio Pustiglioni, por ter me aceito no doutorado e pelos momentos de carinho e acessibilidade.

Aos professores Giordio De Micheli, Giuseppe Alexandre Romito, Roberto Fraga Moreira Lotufo, Rosana Gerab Tramontina, Marco Antonio Paupério Georgetti, Silvia Rosana Soares Carneiro, pelos ensinamentos em Periodontia, pelo positivismo de seus comentários, pelo apoio e carinho nas horas difíceis, pelos sorrisos que me fizeram sentir esperança e seguir em frente, a vocês, meus mestres, o meu muito obrigado!

Ao Prof. Dr. Assoc. Cesário Antonio Duarte, por ter me emprestado, sem eu ter pedido, seu espaço em sua sala na FOUSP, onde muitas vezes ele chegou e não tinha nem um cantinho para colocar as suas coisas. Sempre com palavras carinhosas e positivas me deixou tomar conta do lugar, desejando sempre um bom trabalho. A você, Professor, o meu muito obrigado!

À Doutora Ana Vitória Imbronito, pelas idéias, muito bem vindas, no início do trabalho, pela dedicação e tempo gasto corrigindo e me orientando na redação da dissertação do mestrado que conseqüentemente me ajudou na tese de doutorado, seus comentários foram de grande valor, muito obrigado.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Metodista de São Paulo (UMESP), minha casa desde o início da minha carreira docente, onde fui acolhida e instruída para chegar a ser uma professora desta casa. Hoje, 13 anos depois, concluo com muita satisfação o doutorado graças também à Metodista que apostou em mim e continua apostando. À Universidade Metodista de São Paulo, o meu muito obrigado.

Quero ainda agradecer aos diretores da Faculdade de Odontologia da UMESp. Prof. Dr. Garcia, que acreditou e me ajudou a cursar o mestrado de maneira que minha ausência na UMESp não prejudicasse nem a Faculdade e nem a mim. Prof. Dr. Mandeta, por sempre ter tido uma admiração por mim e pelo meu trabalho, onde manifestou a sua vontade, por diversas vezes, onde gostaria que eu atuasse de maneira mais constante dentro da Metodista. E ao atual diretor, Prof. Dr. Scanavine, sempre através do olhar transmitindo positividade, confiança e apoio, além do carinho e da total e incondicional ajuda que me permitiu terminar o doutorado. A todos os diretores que vivenciaram o mestrado e doutorado comigo, o meu imenso obrigado.

Não menos importante, mas com certeza, os mais importantes ao longo desses 13 anos a equipe que me acolheu, orientou e me preparou para enfrentar a carreira docente com dignidade, sabedoria, sensatez, força, tolerância e compaixão. São eles os professores da cadeira de periodontia da UMESp: Prof. Mestre Eduardo Trevisani, Prof. Sérgio Bassit Macedo, Prof. Francisco Cardoso Ramalho e o Prof. Fábio Menocci Pace. A vocês, hoje meus colegas de profissão o MEU MUITO OBRIGADO!

Aos funcionários Vera Lúcia Cordeiro de Almeida Santos, Elisa D'arc da Silva, Mara Luisa Hortêncio, Simone Ciafreis, Maria Tereza Carvalho Brasilino e Márcia Maria dos Santos, que com muita paciência e dedicação não pouparam esforços para me ajudar não só nos momentos em que necessitei de ajuda, mas também de uma palavra amiga.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) que nos possibilitou a realização deste trabalho através de seu financiamento.

À Faculdade de Odontologia desta Universidade que me acolheu e possibilitou a realização deste trabalho através da infra-estrutura oferecida pela mesma.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa, pela confiança, desempenho e paciência durante todo o tempo da nossa convivência, o meu muito obrigado.

Às bibliotecárias Vânia B. O. Funaro, Luzia Marilda Z. N. Moraes e Maria Aparecida Pinto, pela ajuda prestada em todos os momentos necessários.

Às funcionárias da secretaria de pós-graduação pela colaboração e compreensão em todos os momentos solicitados.

E a tantos outros anônimos que passaram por mim e com um gesto de carinho transformou todo o meu ser em puro amor.

Chambrone D. Estudo clínico randomizado, duplo cego, do efeito do tratamento de defeitos infra-ósseos com a proteína da matriz do esmalte. Resultados após dois anos [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi comparar os parâmetros clínicos periodontais após tratamento de defeitos infra-ósseos com retalho de espessura total (RET) associado ou não à proteína da matriz do esmalte (PME). Foram selecionados 10 pacientes com saúde geral boa, apresentando periodontite crônica e com um par ou mais de defeitos infra-ósseos ($PCS \geq 6$ mm), totalizando 38 defeitos. Todos os pacientes receberam instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular, prévio a cirurgia. Foram divididos em dois grupos: grupo PME recebeu retalho de espessura total associado à proteína da matriz do esmalte; e o grupo RET recebeu apenas retalho de espessura total. Todos os pacientes passaram por sessões de controle e manutenção bucal a cada 3 meses, até o final do experimento. Após 24 meses observamos redução na média da PCS de 4,21 mm (PME) e 3,28 mm (RET), do início ao final do experimento, resultado significativo para ambos os grupos ($p < 0,001$), entretanto, o PME mostrou redução da PCS estatisticamente superior ao RET, aos 24 meses ($p = 0,030$). Para o NCIR o ganho médio foi de 5,69 mm (PME) e de 5,24 mm (RET), sendo esses ganhos significativos para ambos os grupos ($p < 0,001$) comparados o início ao final do experimento, no entanto, não houve diferença significativa quando comparadas às médias entre os dois grupos, ao final do trabalho ($p = 0,59$). Com relação ao IP, foi detectada uma redução significativa nos

dois grupos ao longo do tratamento ($p=0,022$ para PME; $p=0,005$ para RET), 60% para o grupo PME e 80% para o grupo RET, sem contudo ser observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,46$). Quando observado o IG, tanto no PME como no RET, foi detectada uma redução significativa ao longo do experimento ($p<0,001$), entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum momento do experimento ($p=0,34$). A RG foi maior para o PME do que para o RET ($p<0,001$), sendo que no PME a RG aumentou 1,02 mm, apesar desse resultado, os valores médios de retração gengival não foram diferentes estatisticamente quando comparadas entre os grupos ($p=0,68$). Não houve alteração significativa na quantidade de gengiva queratinizada no PME ($p = 0,23$), enquanto no RET houve uma redução significativa na faixa de gengiva queratinizada ao longo do tempo de 0,78 mm ($p=0,010$), sem diferença estatística significativa entre os grupos. A mobilidade dental não sofreu mudanças ao longo do tempo em ambos os grupo ($p=0,90$). Concluímos que o tratamento de defeitos infra-ósseos periodontais através da associação da proteína da matriz do esmalte com o retalho de espessura total repostado resulta em maior redução da profundidade clínica de sondagem quando comparado ao uso do retalho de espessura total repostado, após 24 meses.

Palavras-Chave: Periodontia; Perda Óssea Alveolar; Regeneração óssea

Chambrone D. Randomized clinical study, double blind, of the defects intra-bony treatment effect with the enamel matrix protein. Results after two years [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

ABSTRACT

The aim of the present clinical trial was to compare the periodontal clinical parameters after the treatment of intrabony defects with open flap debridement (OFD) with or without enamel matrix derivative (EMD). Ten subjects with good health, chronic periodontitis and one or more pair of the intrabony defects (PPD $\geq$ 6 mm), totalizing 38 defects. All the patients received instructions of buccal hygiene, scaling and root planning, previous surgery. They were divided into two groups: group PME received open flap debridement associated to the enamel matrix protein; and the group OFD just received open flap debridement. All the patients passed by control sessions and buccal maintenance every 3 months, until the experiment end. After 24 months, a mean reduction of PPD was 4,21 mm (EMD) and 3,28 mm (OFD), beginning at the end of the experiment, significant result for both groups ($p < 0,001$), however, EMD showed PPD reduction statistically superior to OFD, at 24 months ($p = 0,030$). For the relative attachment level (RAL) the mean gain was 5,69 mm (EMD) and 5,24 mm (OFD), being these significant for both groups ($p < 0,001$) compared the beginning at the end of the experiment, however, there was not significant difference when compared to the means between both groups, at the end of the work ($p = 0,59$). With regard to PI, it was detected a significant reduction in the two groups along the treatment ($p=0,022$ to EMD; $P=0,005$ to OFD), 60% to the group EMD and 80% to the group OFD, without however a statistically significant difference between groups be observed ($p=0,46$). When observed GI, so much in the EMD as in OFP, it was detected a significant reduction along the experiment ($p<0,001$), however, there

was not significant difference between groups in no experiment moment ($p=0,34$). RG was larger for EMD than for OFP ($p<0,001$), for EMD increased 1,02 mm, although of this result, the mean values of GR were not different statistically when compared between groups ($p=0,68$). There was not significant alteration in the keratinized tissue quantity in EMD ($p = 0,23$), while in the OFD there was a significant reduction in the keratinized tissue band along time of 0,78 mm ($p=0,010$), without differentiating significant statistics between groups. The dental mobility did not suffer changes along time in both group ($p=0,90$). In conclusion, the intra-bony periodontal defects treatment through the enamel matrix protein association with the open flap debridement results in more reduction to the probing clinical depth when compared to the open flap debridement, after 24 months.

Keywords: Periodontics; Alveolar Bone Loss; Bone Regeneration

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 4.1- Momento do registro do NCIR com guia acrílica utilizando sonda computadorizada (Grupo RET).....	39
Figura 4.2- Retalho deslocado e defeito desbridado (Grupo RET).....	39
Figura 4.3- Pós-operatório de 24 meses (Grupo RET).....	40
Figura 4.4- Momento do registro do NCIR com guia acrílica utilizando sonda computadorizada (Grupo PME).....	40
Figura 4.5- Afastamento do retalho para preparo radicular e do defeito. Após esse momento a superfície radicular foi tratada quimicamente e aplicado à proteína da matriz do esmalte (Grupo PME).....	41
Figura 4.6- Pós-operatório de 24 meses (Grupo PME).....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à Profundidade Clínica de Sondagem (PCS).....	45
Tabela 5.2 – Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao Nível Clínico de Inserção Relativo (NCIR).....	47
Tabela 5.3 – Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao Índice de Placa (IP).....	49
Tabela 5.4 – Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao Índice Gengival (IG).....	50
Tabela 5.5 – Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à Retração Gengival (RG).....	52
Tabela 5.6 – Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação a Faixa de Gengiva Queratinizada (GQ).....	54
Tabela 5.7 – Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à Mobilidade Dental (MD).....	55

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

APG	Alginato Propileno Glicol
BPBM	Enxerto ósseo bovino mineralizado poroso
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CO	Crista Óssea
DP	Desvio Padrão
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid = Ácido Etilenodiaminotetracético
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FD	Fundo do Defeito
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
GI	Gengiva Inserida
IG	Índice Gengival
IP	Índice de Placa
JEC	Junção Esmalte-Cimento
MD	Mobilidade Dental
mm	Milímetro
MW	Mann-Whitney
NCI	Nível Clínico de Inserção
NCIR	Nível Clínico de Inserção Relativo
PCS	Profundidade Clínica de Sondagem
PME	Proteína da Matriz do Esmalte
RG	Retração Gengival
RET	Retalho de Espessura Total
RTG	Regeneração Tecidual Guiada
SR	Superfície Radicular
W	Wilcoxon

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
α	alfa
n	número da amostra

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3 PROPOSIÇÃO.....	34
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4.1 Amostra.....	35
4.2 Métodos.....	36
5 RESULTADOS.....	44
6 DISCUSSÃO.....	56
7 CONCLUSÃO.....	68
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICES.....	75
ANEXOS.....	76

1 INTRODUÇÃO

Tratar defeitos infra-ósseos periodontais produzidos pela doença periodontal inflamatória de forma que resulte na regeneração do periodonto, isto é, nova formação de cemento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar têm sido um objetivo comum dentre inúmeras pesquisas nos últimos anos (FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; RÖSING et al., 2005; SCULEAN et al., 2001a,c, 2004, 2005, 2006, 2007; TONETTI et al., 2002, 2004; ZETTERSTRÖM et al., 1997; ZUCHELLI et al., 2002).

Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos, utilizando regeneração tecidual guiada (SCULEAN et al., 2001a,c, 2006; SILVESTRE et al., 2003; ZUCHELLI et al., 2002), materiais para enxerto (LEKOVIC et al., 2000; PIETRUSKA, 2001; SCULEAN et al., 2002a,b, 2005, 2007; TODD SCHEYER et al., 2002; VELASQUEZ-PLATA, TODD SCHEYER; MELLONIG, 2002; WINDISH et al., 2002) ou proteína da matriz do esmalte (PME) (FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; RÖSING et al., 2005; TONETTI et al., 2002, 2004; ZETTERSTRÖM et al., 1997) têm sido estudados para avaliar o seu potencial e a previsibilidade em regenerar os tecidos periodontais.

A literatura demonstrou in vitro o potencial da PME em estimular a proliferação das células do ligamento periodontal e inibir a proliferação das células do tecido epitelial (GESTRELIUS et al., 1997; HOANG; OATES; COCHRAN, 2000; KAWASE et al., 2000, 2002; LYGSTADAAS et al., 2001). Estudos em animais mostraram como resultado do tratamento de defeitos ósseos com a PME a formação de novo cemento com fibras

colágenas nele inseridas e no novo osso alveolar (ARAÚJO et al., 2003; CASATI et al., 2002; HAMMARSTRÖM, 1997; HAMAMOTO et al., 2002; KAWANA et al., 2001; SCULEAN et al., 2002c). Estudos clínicos em humanos mostraram resultados favoráveis para a diminuição da profundidade clínica de sondagem e o aumento do nível clínico de inserção ao utilizar a proteína da matriz do esmalte no tratamento de defeitos infra-ósseos (FRANCETTI et al., 2004; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; OKUDA et al., 2000; SCULEAN et al., 2004; TONETTI et al., 2002; WACHTEL et al., 2003).

Na literatura foram demonstrados resultados clínicos superiores ao utilizar-se a PME no tratamento de defeitos infra-ósseos quando comparados àqueles obtidos com o retalho de espessura total (RET) para desbridamento (CAMARGO et al., 2001; FRANCETTI et al., 2004; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; LEKOVIC et al., 2001; OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; SCULEAN et al., 2001c, 2004; TONETTI et al., 2002; WACHTEL et al., 2003; ZETTERSTRÖM et al., 1997; ZUCCHELLI et al., 2002). Porém, verificamos que esses autores associaram ao RET produtos como alginato de propileno glicol (HEIJL et al., 1997; OKUDA et al., 2000) ou fizeram tratamento químico radicular, previamente ao uso da proteína da matriz do esmalte, com ácido orto-fosfórico 37% (HEIJL et al., 1997; OKUDA et al., 2000; ZETTERSTRÖM et al., 1997) e ácido cítrico (FROUM et al., 2001); prescreveram antibiótico concomitantemente à técnica regenerativa (CAMARGO et al., 2001; FRANCETTI et al., 2004; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; LEKOVIC et al., 2001; OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; SCULEAN et al., 2001c, 2004; TONETTI et al., 2002; ZETTERSTRÖM et al., 1997; ZUCCHELLI et al., 2002), ou, ainda, utilizaram a proteína da matriz do esmalte associada à técnica de

retalho de preservação papilar, procurando potencializar os resultados do tratamento cirúrgico (RÖSING et al., 2005; TONETTI et al., 2002, 2004; WACHTEL et al., 2003).

Na revisão sistemática de Espósito et al. (2005) foi demonstrado ganhos estatísticos significantes para NCI (1,2 mm) e redução da PCS (0,8 mm) 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 analisados com cautela.

Assim, faz-se necessário que mais ensaios clínicos aleatórios sejam realizados para procurar esclarecer essa questão.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Dividimos a revisão da literatura em dois subitens: o primeiro grupo de trabalhos compara os resultados clínicos obtidos após o tratamento de defeitos infra-ósseos com cirurgia a retalho de espessura total (RET) associada ou não com a proteína da matriz do esmalte (PME); e o segundo grupo compara a RET com a associação ou não da PME com outras técnicas cirúrgicas.

2.1 Estudos clínicos em humanos que comparam o tratamento de defeitos infra-ósseos com o RET associado ou não a PME

Heijl et al. (1997) compararam os resultados clínicos de defeitos infra-ósseos tratados com a PME ou placebo. Para isso, trataram 33 pacientes (34 pares de defeitos) com a profundidade clínica de sondagem (PCS) ≥ 6 mm. Todos os pacientes passaram por instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular, antes da cirurgia. Durante o ato cirúrgico, todas as superfícies radiculares foram tratadas com ácido orto-fosfórico (37%) antes do ser aplicado ou não a PME. Para todos os pacientes foram administrados doxiciclina (100mg/dia) durante 3 semanas, após a cirurgia. Após 8 meses, o grupo PME, obteve ganho médio de nível clínico de inserção (NCI) de 2,1 mm, enquanto o grupo placebo obteve 1,5 mm ($p < 0,01$). Observaram-se, também, uma diminuição média da PCS de 3,3 mm para o grupo PME e 2,6 mm para o placebo ($p < 0,01$). Após 36 meses, a redução média da PCS foi de 3,1 mm para o grupo PME e

de 2,3 mm para o grupo placebo ($p<0,001$), já o ganho médio de NCI foi de 2,2 mm e de 1,7 mm para o grupo PME e placebo ($p<0,01$), respectivamente. Quando comparado os grupos observaram-se diferenças estatisticamente significantes entre eles tanto aos 8 meses, bem como, aos 36 meses de estudo, sendo o grupo PME superior em relação ao placebo para NCI e PCS. Com relação aos índices de placa (IP) e gengival (IG), as diferenças não se mostraram estatisticamente significantes, em nenhum momento, entre os grupos. Concluíram que a PME comparando-se ao placebo promove melhores resultados clínicos para NCI e PCS, após 8 meses, mantendo-se esses resultados até 36 meses.

Ainda no mesmo ano, Zetterström et al. (1997) também compararam os resultados clínicos após o tratamento de defeitos infra-ósseos com a RET associada ou não a PME. Para isso, utilizaram 107 pacientes com um defeito cada ($PCS \geq 6$ mm), sendo estes tratados com PME. Um segundo grupo de 30 pacientes com também 1 defeito ósseo cada foi utilizado como grupo controle, recebendo apenas retalho de espessura total (RET). Durante a cirurgia em ambos os grupos a superfície radicular foi quimicamente tratada com ácido fosfórico (37%). Durante 7 dias, foi administrado aos pacientes 250mg de metronidazol + 375mg de amoxicilina, três vezes ao dia. Após 8 meses, o grupo PME reduziu em média a PCS em 4,3 mm, e 3,7 mm para o grupo RET, apresentando o grupo PME estatisticamente melhores resultados clínicos que o RET ($p<0.05$); o grupo PME ganhou em média 3,1 mm de NCI, enquanto o grupo RET ganhou 2,6 mm, também sendo o grupo PME superior estatisticamente ao RET ($p<0.05$). Após 36 meses, o grupo PME teve uma redução média de 3,8 mm na PCS e o RET teve 3,2 mm; com relação ao NCI, houve um ganho médio de 2,9 mm no PME e 2,2 mm no RET, sendo novamente o grupo PME superior estatisticamente ao RET

($p < 0,05$), tanto para a PCS como para o NCI. Os resultados mostraram que a PME proporcionou melhores resultados clínicos no ganho de NCI e na redução da PCS comparado ao RET, bem como na manutenção desses resultados ao longo de 36 meses, no tratamento de defeitos infra-ósseos.

Três anos mais tarde, Okuda et al. (2000) compararam os resultados clínicos do tratamento de defeitos ósseos com a PME ou placebo em 16 pacientes, com 18 pares de defeitos infra-ósseos ($PCS \geq 6\text{mm}$). Também nesse estudo todos os pacientes receberam instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radiculares antes das cirurgias. Durante o ato cirúrgico, as superfícies radiculares de ambos os grupos foram condicionadas com ácido orto-fosfórico (36%). E, foi administrado aos pacientes 750mg de cefalosporina por dia, durante 5 dias. Após 12 meses, a redução média da PCS foi maior no grupo PME ($3,00 \pm 0,97\text{mm}$) quando comparado ao grupo placebo ($2,22 \pm 0,81\text{mm}$) ($p = 0,0262$). O ganho médio de NCI para o grupo PME foi de $1,72 \pm 1,07\text{mm}$ enquanto o grupo placebo apresentou $0,83 \pm 0,86\text{mm}$ ($p = 0,0125$). Já o IP, o IG e a mobilidade dental (MD) não apresentaram diferenças significantes entre os grupos em nenhum momento do estudo ($p \geq 0,05$). Apenas a retração gengival (RG) mostrou uma diferença significativa entre o início e o final do experimento, para ambos os grupos (PME: $p = 0,0022$; Placebo: $p = 0,0010$), mas não quando comparado entre os grupos. Com os resultados obtidos acima, concluiu-se que a PME, em relação ao placebo, produz uma significativa melhora clínica em defeitos infra-ósseos periodontais para os parâmetros NCI e PCS após 12 meses.

Entre outros, Froum et al. (2001) compararam os resultados clínicos após tratamento de defeitos infra-ósseos utilizando a PME ou, apenas, RET. Foram selecionados 23 pacientes que colaboraram com 53 defeitos ósseos no total. Antes das

cirurgias, os pacientes passaram por instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular, como nos outros estudos já citados. Durante a cirurgia, somente o sítio que recebeu a PME foi condicionado com ácido cítrico $\text{ph}=1$. Após a cirurgia, cada paciente tomou 1g por dia de tetraciclina, durante 2 semanas. Posteriormente há 12 meses, a média de redução da PCS foi de 4.99 mm para PME e de 2.24 mm para RET, ao passo que, a média de ganho do NCI foi de 4.26 mm e 2.75 mm, para PME e RET, respectivamente. A RG foi de 0,61 mm e de 1,29 mm para a PME e RET, respectivamente. Sendo que todos os parâmetros clínicos citados acima foram estatisticamente melhores para o grupo PME ($p<0,0001$). Entretanto, os IP e IG não mostraram diferença estatística entre os grupos em qualquer momento do estudo. Concluíram que o tratamento com a PME é clinicamente superior ao RET.

Ainda Tonetti et al. (2002) compararam os resultados clínicos do tratamento de 172 pacientes, apresentando um defeito infra-ósseo cada ($\text{PCS}>8\text{mm}$), divididos em dois grupos, onde utilizaram a técnica cirúrgica de preservação papilar (controle) associada ou não com a PME. Passados pelos procedimentos de instrução de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular previamente a cirurgia, somente o grupo que recebeu a PME foi aplicado EDTA (24%) nas superfícies radiculares, durante a cirurgia. Alguns dos pacientes fizeram uso de amoxicilina, após a cirurgia. Após 12 meses, os resultados mostraram que o grupo PME ganhou em média $3,1\pm 1,5\text{mm}$ de NCI, enquanto, o grupo controle ganhou $2,5\pm 1,5\text{mm}$ ($p=0,01$). A redução média da PCS foi maior para a PME ($3,9\pm 1,7\text{mm}$) do que para o controle ($3,3\pm 1,7\text{mm}$) ($p=0,02$), sendo a PME superior estatisticamente ao controle para NCI e PCS. Porém, para a RG não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0.86$), em qualquer momento do estudo. Assim, os resultados desse estudo, indicaram que a cirurgia periodontal associada a

PME oferece um benefício adicional em termos de ganho de NCI e redução de PCS, se comparada à técnica da preservação papilar quando usada sozinha.

Nesse mesmo contexto, Wachtel et al. (2003) avaliaram o resultado clínico do tratamento de defeitos infra-ósseos com RET associados ou não com a PME. Onze pacientes foram selecionados com pelo menos um par de defeitos infra-ósseos ($PCS \geq 6$ mm). Como todos os estudos anteriores, os pacientes passaram, antes das cirurgias, por instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular. Somente o grupo que recebeu a PME foi aplicado EDTA (24%) nas superfícies radiculares. Aos pacientes também foi administrado amoxicilina, após a cirurgia. Após 6 meses, os resultados mostraram um ganho médio de NCI de 2.8 mm (grupo PME) e de 2.0 mm (grupo RET), e de 3,6 mm e 1,7 mm após 12 meses, respectivamente ($p < 0.05$). A redução média da PCS foi de 3,3 mm e 3,9 mm para o grupo PME, e de 2,2 mm e 2,1 mm para o grupo RET, após 6 e 12 meses, respectivamente ($p < 0.05$). O que significa que o grupo PME foi superior estatisticamente quando comparado ao RET, ao final dos dois tempos estudados, para NCI e PCS. O aumento médio da RG foi estatisticamente maior em comparação ao início do tratamento somente no grupo PME aos 6 meses. Já no grupo RET a RG não foi diferente estatisticamente ao longo dos tempos, e quando comparado os grupos nos dois tempos, não houve diferença estatística. Concluíram, com esses resultados, que em termos de redução da PCS e ganho de NCI, a associação da PME com o RET leva a resultados superiores comparado à não associação, após 6 e 12 meses de estudo.

Um ano depois, Francetti et al. (2004) avaliaram a superioridade da PME no tratamento de defeitos infra-ósseos comparado ao RET. Participaram 24 pacientes com

um defeito infra-ósseo cada ($PCS \geq 6\text{mm}$). Os pacientes receberam instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular, antes das cirurgias. Somente o grupo PME teve as superfícies radiculares tratadas quimicamente com EDTA (24%). Todos os pacientes foram medicados com amoxicilina + ácido clavulânico por 5 dias, após a cirurgia. Depois de 12 meses, os resultados mostraram uma redução média da PCS de 4,71 mm e 2,57 mm para o grupo PME e RET, respectivamente. E, o ganho médio de NCI foi de 4,14 mm para o grupo PME e 2,29 mm para o RET. Aos 24 meses, a redução média da PCS foi de 4,86 mm e de 3,0 mm para os grupos PME e RET, respectivamente. E, o ganho médio de NCI foi de 4,29 mm para o grupo PME e de 2,71 mm para o RET. Esses resultados mostraram que a redução da PCS foi diferente estatisticamente entre os dois grupos, aos 12 meses, sendo o grupo PME superior ao RET, entretanto, não houve diferença estatística, aos 24 meses, entre os grupos. E para a variável NCI, o grupo PME foi superior estatisticamente ao grupo RET, aos 12 e 24 meses. Concluíram que o uso da PME associada ao RET mostra um melhor padrão de regeneração periodontal do que o RET sozinho.

No ano seguinte, Rösing et al. (2005) observaram se a PME associada a RET oferece benefícios clínicos adicionais quando comparado a RET no tratamento de defeitos infra-ósseos periodontais. Para tal, utilizaram 16 pacientes com um par de defeitos ósseos cada ($PCS \geq 6\text{ mm}$). Todos os pacientes receberam instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular, antes da cirurgia. Os dois sítios foram operados simultaneamente, sendo tratadas as superfícies radiculares com EDTA (24%), e nesse momento escolhido aleatoriamente o sítio que receberia a PME ou o placebo. Os pacientes também fizeram uso de penicilina (500mg), 3 vezes ao dia,

durante 5 dias. Após 6 meses, a redução média da PCS foi de 3,72 mm para o grupo PME e de 4,02 mm para o grupo RET. O ganho médio do NCI foi de 1,58 mm para a PME e de 2,42 mm para o RET. Após 12 meses, a redução média da PCS foi de 4,17 mm para o grupo PME e de 2,99 mm para o grupo RET. O ganho médio do NCI foi de 2,01 mm para a PME e de 2,16 mm para o RET. Mesmo os resultados de 6 e 12 meses, tenham sido estatisticamente superiores ao início do tratamento ($p < 0,05$), não houve diferença estatística significativa quando comparados ambos os grupos, em qualquer momento do experimento. Quando foi avaliados o IP e o IG, observaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em qualquer momento do experimento, também. E quando a amostra foi estratificada e dividida em pacientes fumantes e não fumantes, sendo avaliados todos os mesmos parâmetros acima e seus resultados comparados entre os grupos em seus respectivos tempos, nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada mostrando que pacientes fumantes possuem melhores resultados que pacientes não fumante. Os autores concluíram que os usos da PME associada a RET, no tratamento de defeitos ósseos, não mostraram resultados clínicos superiores ao uso do RET sozinho.

AUTOR	DESENHO	TEMPO EM MESES	Nº PACIENTE	Nº DEFEITOS	TIPO DEFEITO INFRA-ÓSSEO	TRATAMENTO	ANTIBIÓTICO	TRAT. QUÍM. RADICULAR	RESULTADO
Heijl et al. (1997)	Boca-dividida (PCS≥6mm)	8,16 e 36	33	66	1,2,3	PME X RET	Doxiciclina	Ortofosfórico em ambos os grupos	PME foi melhor para NCI e PCS
Zetterström et al. (1997)	Paralelo (PCS≥6mm)	8,16 e 36	137	137	1,2,3	PME X RET	Metronidazol + Amoxicilina	Ortofosfórico em ambos os grupos	PME foi melhor para NCI e PCS
Okuda et al. (2000)	Boca-dividida (PCS≥6mm)	12	16	32	1,2,3	PME X RET	Cefalosporina	Ortofosfórico em ambos os grupos	PME foi melhor para NCI e PCS
Froum et al. (2001)	Boca-dividida (PCS≥6mm)	12	23	53	1,2,3	PME X RET	Tetraciclina	Ác. Cítrico no grupo PME	PME foi melhor para NCI e PCS
Tonetti et al. (2002)	Paralelo (PCS≥8mm)	12	172	172	1,2,3	PME X RET	Amoxicilina	EDTA no grupo PME	PME foi melhor para NCI e PCS
Wachtel et al. (2003)	Boca-dividida (PCS≥6mm)	6 e 12	11	22	1,2,3	PME X RET	Amoxicilina	EDTA no grupo PME	PME foi melhor para NCI e PCS
Francetti et al. (2004)	Paralelo (PCS≥6mm)	12 e 24	24	24	1,2,3	PME X RET	Amoxicilina + ác. Clavulânico	EDTA no grupo PME	PME foi melhor para NCI
Rösing et al. (2005)	Boca-dividida (PCS≥6mm)	6 e 12	16	32	1,2,3	PME X RET	Penicilina	EDTA em ambos os grupos	Não houve diferença significativa

2.1 Quadro de dados dos trabalhos citados acima

2.2 Estudos clínicos em humanos que compararam o tratamento de defeitos infra-ósseos com a RET e a PME associada ou não a outras técnicas cirúrgicas

Pontoriero, Wennström e Lindhe (1999) compararam os resultados clínicos de defeitos ósseos angulares tratados com PME, regeneração tecidual guiada (RTG) e RET. Utilizaram 40 pacientes com um par de defeitos cada ($PCS \geq 6$ mm). Após os pacientes passarem por instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular, os pacientes passaram pelas cirurgias. Somente o grupo PME teve a superfície radicular condicionada com EDTA (24%). Os resultados, após 12 meses, apresentaram uma redução média da PCS de 3,4; 4,2 e 4,5 mm para os grupos RET, PME e RTG, respectivamente. E, um ganho médio de NCI de 1,7; 2,9 e 3,1 mm para RET, PME e RTG, respectivamente. Tanto para PCS como para o NCI houve diferença estatisticamente significativa quando comparado os grupos PME e RTG com o RET ($p < 0,001$), porém, entre a PME e a RTG não houve diferença estatisticamente significativa, ao final do experimento. O que significa que o grupo PME e RTG foram superiores ao PME em relação aos parâmetros NCI e PCS. O aumento médio da RG foi de 1,7 mm para o RET, 1,4 mm para a PME e 1,3 mm para a RTG, e quando comparadas esses resultados entre os grupos não apresentaram diferença estatística, ao final do estudo. Portanto, tanto a PME como a RTG utilizados no tratamento periodontal de defeitos ósseos, nesse estudo, foram igualmente eficiente na redução da PCS e ganho de NCI, e superiores ao RET, para o NCI e PCS, após 12 meses.

Após dois anos, Lekovic et al. (2001) avaliaram a eficácia da combinação da PME, enxerto ósseo bovino poroso mineral (BPBM) e a RTG como uma terapia regenerativa no tratamento de defeitos infra-ósseos e compararam ao RET. Foram

utilizados 18 pacientes com um par de defeitos cada ($PCS > 6\text{mm}$) que de um lado receberam PME+BPBM+RTG (teste) e do outro receberam RET (controle). Após os procedimentos de instrução de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular, os pacientes foram indicados para cirurgia, sendo somente o lado teste condicionado às superfícies radiculares com EDTA (24%). Aos pacientes foram administrados (500mg) de penicilina a cada 6 horas, durante 14 dias. Os resultados, após 6 meses, demonstraram que o lado teste teve uma maior redução da PCS (4,95 mm) do que o lado controle (2,83 mm) ($p < 0,001$). O mesmo comportamento foi observado em relação ao ganho de NCI (teste = 3,89 mm; controle = 1,52 mm) ($p < 0,001$). Entretanto, com relação ao IP, IG e RG não houve diferença estatística significativa entre os grupos em qualquer momento do experimento. Os resultados indicaram que a combinação das três técnicas levou a melhores resultados clínicos no tratamento de defeitos infra-ósseos comparados ao RET, após 6 meses.

No mesmo ano, Camargo et al. (2001) avaliaram a eficácia da PME combinada BPBM no tratamento de defeitos infra-ósseos e compararam seus resultados com aqueles que foram tratados com apenas RET. Para tal, selecionaram 24 pacientes com um par de defeitos infra-ósseos cada ($PCS > 6\text{mm}$). Antes das cirurgias, todos os pacientes receberam instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular. Os sítios que receberam a PME+BPBM tiveram suas superfícies radiculares condicionadas com EDTA (24%). Aos pacientes foram administrados amoxicilina (500mg), três vezes ao dia, durante 14 dias. Após 6 meses, observou-se uma redução média na PCS de 3,99 mm para o grupo PME+BPBM e de 1,64 mm para o RET, demonstrando estatisticamente, que o grupo PME+BPBM foi superior ao RET ($p < 0,001$). Também, houve um significativo ganho de NCI no grupo PME+BPBM (3,48 mm) do que no RET

(1,44 mm) ($p < 0,001$). O IP, o IG, e a RG não apresentou diferença estatística significativa entre os grupos em qualquer momento do experimento. Os resultados sugerem que a combinação PME+BPBM, como uma técnica regenerativa para o tratamento de defeitos infra-ósseos, alcança estatística e clinicamente resultados clínicos melhores quando comparada ao RET, para NCI e PCS, após 6 meses.

Ainda no mesmo ano, Sculean et al. (2001c) compararam os resultados clínicos de quatro diferentes tratamentos para defeitos infra-ósseos. A PME, a RTG, a combinação PME+RTG e o RET. Para isso utilizaram 56 pacientes com um defeito cada ($PCS \geq 6$ mm). Todos receberam instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular prévio a cirurgia. Todos os sítios a serem operados tiveram as superfícies radiculares condicionadas com EDTA (24%). A amoxicilina (500mg), três vezes ao dia, por 10 dias, foi administrada aos pacientes, após a cirurgia. Após 12 meses, os resultados mostraram que os sítios tratados com PME tiveram uma redução média da PCS de 4,1 mm, um ganho médio de NCI de 3,4 mm e um aumento médio da RG de 0,7 mm ($p < 0,001$). Os sítios tratados com RTG mostraram uma média de redução da PCS de 4,2 mm, um ganho médio de NCI de 3,1 mm e um aumento médio da RG de 1,1 mm ($p < 0,001$). Os sítios tratados com PME+RTG mostraram uma redução média de PCS de 4,3 mm, um ganho médio de NCI de 3,4 mm e um aumento médio da RG de 1,1 mm ($p < 0,001$). E, por último, a RET apresentou uma redução média da PCS de 3,7 mm ($p < 0,001$), um ganho médio de NCI de 1,7 mm e um aumento médio da RG de 1,7 mm ($p < 0,01$). O IP e o IG não mostraram diferença estatística, entre os grupos, em qualquer momento do experimento. Os tratamentos regenerativos foram superiores estatisticamente ao RET somente para o NCI ($p < 0,05$). Em contra

partida, não houve diferença estatística entre as três técnicas regenerativas, em qualquer parâmetro ou momento do estudo. Concluíram que os três tipos de tratamentos regenerativos propostos neste estudo levaram a resultados melhores para o NCI comparado ao RET, e que a associação dessas técnicas regenerativas não parece potencializar melhores resultados.

No ano seguinte, Zucchelli et al. (2002) compararam os resultados clínicos do tratamento de 90 pacientes com um defeito ósseo cada ($PCS \geq 7$ mm), dividido em três grupos, tratados com a PME, a RTG e o RET. Prévio as cirurgias, esses pacientes receberam instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular. Durante a cirurgia, todos os grupos receberam condicionamento radicular com EDTA (24%). Os pacientes tomaram 1g por dia de amoxicilina + ácido clavulânico, durante 7 dias. Após 12 meses, os resultados mostraram que no grupo PME houve uma redução média da PCS de 5,2 mm e ganho médio de NCI de 4,1 mm. No grupo RTG, houve uma redução média da PCS de 6,5 mm e ganho médio de NCI de 4,8 mm. E, no grupo RET, houve uma redução média da PCS de 4,5 mm e ganho médio de NCI de 2,6 mm. Isso indicou que todas as terapias resultaram em melhoras clínicas significantes para o NCI e PCS após 12 meses, entretanto, ambos os grupos PME e RTG, mostraram superioridade estatística em relação ao grupo RET, para NCI e PCS. Mas, quando comparados os resultados entre o grupo PME e RTG, o grupo RTG apresentou resultados superiores somente para a PCS. Já a RG foi maior estatisticamente para o grupo RTG e RET do que para o grupo PME. Concluíram, então, que a PME e a RTG são técnicas regenerativas, que apresentam melhores resultados clínicos estatisticamente significantes comparados ao RET, para NCI e PCS, após 12 meses.

Mais tarde, Sculean et al. (2004) avaliaram os resultados clínicos do tratamento de defeitos infra-ósseos com a PME, a RTG, a associação PME+RTG, e RET apenas. Quarenta e dois pacientes foram selecionados ($PCS \geq 6$ mm) com um defeito infra-ósseo cada. Todos foram instruídos em relação à higiene bucal, passaram por raspagem e alisamento radiculares, e durante a reavaliação dividida em 4 grupos. Durante os atos cirúrgicos todas as superfícies foram quimicamente tratadas com EDTA (24%). Os resultados foram avaliados após 12 e 60 meses. O IP não mostrou mudanças estatisticamente significantes quando comparado os grupos em todos os tempos do estudo, nem mesmo entre os grupos. O IG mostrou uma mudança estatisticamente significativa após 12 e 60 meses, em todos os grupos ($p < 0.0001$), mas entre eles não houve diferença estatística. Após 12 meses, a PCS apresentou diminuições médias de 4,6; 4,4; 4,4 e 3,3 mm, para os grupos PME, PME+RTG, RTG e RET, respectivamente. Apesar, de o resultado ser estatisticamente significativo em todos os grupos ($p < 0.001$) comparado ao início do estudo, quando comparado os resultados entre os grupos, apenas houve uma diferença significativa entre os grupos PME e RET ($p = 0.042$) onde o grupo PME foi superior ao RET. O NCI apresentou ganhos médios de 3,4; 3,0; 3,2 e 1,6 mm, para os grupos PME, PME+RTG, RTG e RET, respectivamente. O que mostrou uma melhora significativa nos 4 grupos comparados ao início do tratamento ($p < 0.001$), entretanto, quando comparados os grupos, somente o grupo PME comparado ao RET apresentou diferença significativa ($p = 0.031$), isto é, o grupo PME foi superior ao grupo RET. A RG houve um aumento significativo estatisticamente em todos os grupos ($p < 0.001$) comparado ao início do experimento, mas sem diferença estatística entre os grupos. Já aos 60 meses, a PCS apresentou diminuições médias de 4,3; 4,0; 3,9 e 2,7

mm, para os grupos PME, PME+RTG, RTG e RET, respectivamente. Apesar, de essa diminuição ser estatisticamente significativa em todos os grupos ($p < 0.001$) comparado ao início do estudo, quando comparado os resultados entre os grupos, não houve diferença significativa entre os 4 grupos. Já o NCI apresentou ganhos médios de 2,9; 2,6; 2,7 e 1,3 mm, para os grupos PME, PME+RTG, RTG e RET, respectivamente, mostrando resultados significantes para os 4 grupos comparados ao início ($p < 0.001$), mas não quando comparados entre si. E para a RG houve um aumento significativo estatisticamente em todos os grupos ($p < 0.001$) comparado ao início, mas sem diferença estatística entre os grupos. 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.

AUTOR	DESENHO	TEMPO MESES	Nº PACIENTE	Nº DEFEITO	TIPO DEFEITO INFRA-ÓSSEO	TRATAMENTO	ANTIBIÓTICO	TRAT. QUÍM. RADICULAR	RESULTADOS
Pontoriero, Wennström e Lindhe (1999)	Boca-dividida (PCS≥6mm)	12	40	80	1,2,3	PME X RTG X RET	Amoxicilina	EDTA no grupo PME	PME e RTG foram melhores para NCI e PCS do que RET
Lekovic et al. (2001)	Boca-dividida (PCS≥6mm)	6	18	36	2 e 3	PME + RTG + BPBM X RET	Penicilina	EDTA no grupo PME	PME+RTG+BPBM foi melhor para NCI e PCS do que RET
Camargo et al. (2001)	Boca-dividida (PCS≥6mm)	6	24	48	2 e 3	PME+BPBM X RET	Amoxicilina	EDTA no grupo PME	PME+BPBM foi melhor para NCI e PCS do que RET
Sculean et al. (2001c)	Paralelo (PCS≥6mm)	12	56	56	1,2,3	PME X RTG X PME+RTG X RET	Amoxicilina	EDTA em todos os grupos	PME, RTG e PME+RTG foram melhores para NCI do que RET
Zucchelli et al. (2002)	Paralelo (PCS≥7mm)	12	90	90	1,2,3	PME X RTG X RET	Amoxicilina + Ac. Clavulânico	EDTA em todos os grupos	PME e RTG foram melhores para NCI e PCS X RET
Sculean et al. (2004)	Paralelo (PCS≥6mm)	12 e 60	42	42	1,2,3	PME X RTG X PME+RTG X RET	Amoxicilina	EDTA em todos os grupos	Não houve diferença entre os grupos aos 60 meses

2.2 Quadro de dados dos trabalhos acima

3 PROPOSIÇÃO

Comparar os parâmetros clínicos periodontais (nível clínico de inserção relativo, profundidade clínica de sondagem, retração gengival, índice de placa, índice gengival, faixa de gengiva queratinizada e mobilidade dental), ao longo de 24 meses, após o tratamento de defeitos infra-ósseos com retalho de espessura total (RET) associado ou não à proteína da matriz do esmalte (PME).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Delineamento e casuística

Foi conduzido um ensaio clínico aleatório, com delineamento de boca dividida.

Os pacientes foram selecionados na Clínica de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP).

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) (Anexo A). Foram quase 92 pacientes examinados, dos quais 27 foram selecionados segundo critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Desse grupo, oito pacientes não puderam completar os primeiros 6 meses de experimento por motivos de saúde ou particulares. Entre os dezenove pacientes restantes, oito foram excluídos logo após a cirurgia por não apresentarem um par ou mais de defeitos infra-ósseos. Outro paciente deixou o experimento após completar 18 meses de estudo, por motivo de saúde. Ao final dos 24 meses, pudemos avaliar 10 pacientes.

Portanto, 10 pacientes (02 do sexo masculino e 08 do sexo feminino, com idades variando entre 28 e 50 anos) participaram deste estudo.

Os critérios de inclusão foram:

- (1) apresentar periodontite crônica (ARMITAGE, 1999);
- (2) apresentar boa saúde geral;

(3) apresentar 1 par ou mais de defeitos infra-ósseos de 2 ou 3 paredes em dentes unirradiculares, com profundidade clínica de sondagem ≥ 6 mm;

(4) índice de placa $\leq 20\%$ (O'LEARY; DRAKE; NAYLOR, 1972);

(5) presença de faixa de gengiva queratinizada ≥ 2 mm.

Os critérios de exclusão foram:

(1) ter tomado antibiótico nos 6 meses prévios ao tratamento;

(2) apresentar tratamento endodôntico nos dentes com defeito infra-ósseo;

(3) apresentar mobilidade grau 3 (O'LEARY; RUDD, 1963).

Esses 10 pacientes apresentaram um total de 38 defeitos infra-ósseos.

4.2 Métodos

Os participantes responderam a um questionário sobre sua saúde geral, hábitos e história dental. Assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participarem da pesquisa (Apêndice A). Todos os pacientes foram submetidos a instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento coronário e radicular com instrumentos manuais e, quando necessário, ajuste oclusal. Após um período que variou de 4 a 6 semanas, esse paciente foram reavaliados para serem definidas as áreas cirúrgicas e coletados os dados clínicos.

4.2.1 Calibração e parâmetros clínicos estudados

O examinador foi cego e calibrado para o estudo (coeficiente de correlação intra-classe = 0,98) (REDDY, 1997; POLSON, 1997; KIRKWOOD, 1988).

Os parâmetros clínicos foram medidos com o auxílio de um guia de acrílico confeccionado com base na face oclusal de cada dente a ser operado, em resina autopolimerizável (Jet®, Artigos Odontológico Clássico LTDA, São Paulo, SP, Brasil). Cada guia possuía uma canaleta e uma parada (“stop”) para cada sítio, de acordo com a localização dos defeitos (disto-vestibular, méso-vestibular, disto-lingual e méso-lingual).

Os seguintes parâmetros clínicos foram coletados:

- (1) índice gengival (IG) (LÖE, 1967);
- (2) índice de placa (IP) (SILNESS, LÖE, 1964);
- (3) profundidade clínica de sondagem (PCS);
- (4) nível clínico de inserção relativo (NCIR);
- (5) retração gengival (RG);
- (6) largura de faixa de gengiva queratinizada (GQ);
- (7) mobilidade dental (MD) (O’LEARY, RUDD, 1963).

Os parâmetros clínicos IG, IP, PCS, RG e GQ foram medidos com uma sonda milimetrada (PCP-UNC, Hu-Friedy®, Chicago, IL, USA). Apenas o NCIR foi medido com uma sonda computadorizada (Florida Probe®, Florida Probe Corporation, Gainesville, Florida, USA) (Figura 4.1 e 4.4).

4.2.2 técnica cirúrgica

As cirurgias foram realizadas por um único pesquisador sem a presença do examinador. Os defeitos foram divididos em dois grupos, aleatoriamente, através de sorteio utilizando moeda, que receberam os seguintes tratamentos:

- (1) o grupo PME foi tratado com retalho de espessura total (RET) e proteína da matriz do esmalte (PME) (Emdogain®, Biora AB, Malmo, Sweden);
- (2) o grupo RET recebeu retalho de espessura total para desbridamento.

A técnica cirúrgica consistiu em: anestesia infiltrativa com cloridrato de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000 (Mepivacaína®, DFL Indústria e Comércio LTDA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil), incisão intra-sulcular ao redor do dente que apresentava o defeito, estendendo-se aos dentes adjacentes e/ou ao rebordo desdentado adjacente. O retalho foi elevado através de um descolador de periósteo tipo Molt até a adequada visualização do defeito. A superfície radicular foi raspada e alisada, e o defeito desbridado com curetas manuais.

Neste momento da cirurgia, para o grupo RET, o retalho foi reposto e suturado (Figura 4.2) com fio de nylon 5-0 (Tech-Lon®, TechSynt/Lukens Ind. Com. Imp. E Exp. S/A, São Paulo, SP, Brasil). As suturas foram removidas com 7 dias (Figura 4.5) e os parâmetros clínicos reavaliados após 6, 12, 18 e 24 meses (Figura 4.3). Para o grupo PME, os procedimentos cirúrgicos acima citados foram iguais (Figura 4.5). Neste momento, a superfície radicular exposta ao defeito ósseo foi condicionada com EDTA gel 24% (Prefgel®, Biora AB, Malmö, Sweden) por dois minutos, lavada com solução salina, e secada com sugador e gaze estéril para a aplicação da PME começando do fundo do defeito até a junção esmalte-cimento. O retalho foi reposto e suturado. As suturas foram removidas com 7 dias e os parâmetros clínicos reavaliados após 6, 12, 18 e 24 meses (Figura 4.6).

Figura 4.1- Momento do registro do NCIR com guia acrílica utilizando sonda computadorizada (Grupo RET)

Figura 4.2- Retalho deslocado e defeito desbridado (Grupo RET)

Figura 4.3- Pós-operatório de 24 meses (Grupo RET)

Figura 4.4- Momento do registro do NCIR com guia acrílica utilizando sonda computadorizada (Grupo PME)

Figura 4.5- Afastamento do retalho para preparo radicular e do defeito. Após este momento a superfície radicular foi tratada quimicamente e aplicado a proteína da matriz do esmalte (Grupo PME)

Figura 4.6- Pós-operatório de 24 meses (Grupo PME)

4.2.3 Pós-operatório

Foi administrado aos pacientes analgésico (750mg de paracetamol) a cada 6 horas enquanto houvesse dor e bochecho com clorexidina 0,12% (Periogard®, Colgate-Palmolive Divisão Kolynos do Brasil, Osasco, Brasil) duas vezes ao dia, após 30 minutos da higiene bucal, durante 4 semanas.

Todos os pacientes foram acompanhados semanalmente até a 8ª semana, e depois entraram num programa de controle e manutenção a cada dois meses até completarem 6 meses, e a cada 3 meses até completarem 24 meses. A cada visita de controle e manutenção, eram feitas raspagem e polimento supragengival e orientação de higiene bucal de acordo com a necessidade. Após 6, 12, 18 e 24 meses, os seguintes parâmetros clínicos foram coletados: PCS, NCIR, IP, IG, RG, GQ e MD.

4.2.4 Análise estatística

Como alguns pacientes apresentavam mais de um par de defeitos na cavidade bucal, foram calculadas as médias dos defeitos dos grupos para cada indivíduo. Em seguida, foram calculados, para cada grupo, a média, a mediana e o desvio padrão das variáveis PCS, NCIR, IP, IG, MD, RG e GQ, utilizando-se o paciente como unidade estatística.

Inicialmente verificou-se a normalidade da distribuição das variáveis pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e a homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene (KIRKWOOD, 1988). Por se tratar de um delineamento de boca dividida, no qual os

dois grupos experimentais são relacionados, utilizamos para a comparação de médias testes para amostras relacionadas. Como as variâncias não foram homogêneas e a distribuição não foi normal, utilizou-se, o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas para testar a igualdade das médias das variáveis entre os grupos PME e RET.

Foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman para comparar as alterações ao longo do tempo das médias de cada grupo antes da cirurgia (início), 6, 12, 18 e 24 meses após a cirurgia.

Os dados coletados foram registrados em um banco de dados elaborado em programa Excel (versão 7.0). A análise estatística foi realizada em programa STATISTICA versão 5.1 e programa SPSS para Windows (versão 5.2). E, em todos os testes estatísticos, foi utilizado um nível de significância α de 5%.

5 RESULTADOS

Foram selecionados 27 pacientes para participarem do estudo segundo os critérios de inclusão e exclusão, já citados no capítulo anterior. Desse grupo, oito pacientes não puderam completar os primeiros 6 meses de experimento por motivos de saúde ou outros motivos particulares. Entre os dezenove pacientes restantes, oito foram excluídos logo após a cirurgia por não apresentarem um par ou mais de defeitos infra-ósseos. Outro paciente deixou o experimento após completar 18 meses de estudo, por motivo de saúde. Ao final dos 24 meses, pudemos avaliar 10 pacientes.

A evolução pós-operatória ocorreu dentro dos padrões de normalidade, não havendo quaisquer complicações, tais como abscessos, reações alérgicas, ou infecções, sendo que quatro pacientes relataram hipersensibilidade dentinária transitória após a cirurgia.

Tabela 5.1- Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à Profundidade Clínica de Sondagem (PCS)

		PME	RET	P (Wilcoxon)
Início	N	10	10	0,50
	Média	6,30	6,13	
	Mediana	7,00	6,00	
	DP†	0,99	0,88	
6 meses	N	10	10	0,85
	Média	2,50	2,51	
	Mediana	2,00	2,00	
	DP†	0,99	1,10	
12 meses	N	10	10	0,63
	Média	2,30	2,64	
	Mediana	2,00	2,33	
	DP†	0,99	1,34	
18 meses	N	10	10	0,76
	Média	2,68	2,74	
	Mediana	3,00	2,50	
	DP†	1,10	1,49	
24 meses	N	10	10	0,030*
	Média	2,09	2,85	
	Mediana	2,00	2,50	
	DP†	0,97	1,42	
p (Friedman)		< 0,001*	< 0,001*	

† DP = desvio padrão; * diferença significativa a 5%

Analisando os resultados acima, verificamos que o grupo PME apresentou uma redução média inicial da PCS de 3,8 mm, após 6 meses do tratamento cirúrgico. Posteriormente, houve uma redução adicional na média de 0,2 mm, após 12 meses, seguida de um aumento de 0,38 mm, aos 18 meses, e nova redução de 0,59 mm, após 24 meses. Desta forma, a média de redução total da PCS do início do tratamento até completarem 24 meses foi de 4,21 mm (Tabela 5.1).

No grupo RET foi observada redução média inicial de 3,62 mm na PCS, seguida por um pequeno aumento ao longo do tempo (0,13 mm em 12 meses, mais 0,10 mm em 18 meses, e mais 0,11 mm em 24 meses). Logo, a média de redução

total da PCS para o grupo RET foi de 3,28 mm após 24 meses do tratamento cirúrgico (Tabela 5.1).

De acordo com a análise estatística, ocorreu diminuição significativa ($p < ,001$) de PCS ao longo do tempo, para ambos os tratamentos realizados.

Através das comparações múltiplas, notou-se que, para os dois tratamentos, houve diferença significativa apenas entre o início do estudo e os demais tempos experimentais, pois a partir de seis meses não se observa diferença relevante (Anexo B).

Quando os grupos PME e RET foram comparados em cada tempo separadamente, constatou-se que houve diferença significativa entre estes apenas após 24 meses ($p = 0,030$). Aos 24 meses, os grupos PME e RET apresentaram valores de 2,09 mm e 2,85 mm, respectivamente, havendo diferença de 0,76 mm entre estes. Portanto, o grupo PME apresentou redução de PCS significativamente maior do que o grupo RET após 24 meses (Tabela 5.1).

Tabela 5.2- Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao Nível Clínico de Inserção Relativo (NCIR)

		PME	RET	P (Wilcoxon)
Início	N	10	10	0,79
	Média	13,26	13,37	
	Mediana	13,50	13,50	
	DP†	1,88	1,71	
6 meses	N	10	10	0,85
	Média	11,00	10,93	
	Mediana	11,00	11,25	
	DP†	1,46	1,87	
12 meses	N	10	10	0,62
	Média	9,80	9,72	
	Mediana	10,00	10,00	
	DP†	1,77	1,53	
18 meses	N	10	10	0,59
	Média	8,77	9,20	
	Mediana	9,00	9,00	
	DP†	1,84	1,29	
24 meses	N	10	10	0,59
	Média	7,57	8,13	
	Mediana	8,50	8,00	
	DP†	2,05	1,34	
p (Friedman)		< 0,001*	< 0,001*	

† DP = desvio padrão; * diferença significativa a 5%

O grupo PME apresentou um ganho clínico de inserção relativo de 2,26 mm entre o início do estudo e 6 meses após o tratamento. Ao longo do tempo os valores médios de NCIR foram diminuindo até 24 meses, sendo que entre 6 meses e 24 meses houve um ganho clínico de inserção relativo adicional de 3,43 mm. Considerando-se a média de NCIR no início do estudo, houve um ganho de 5,69 mm ao longo dos 24 meses de estudo (Tabela 5.2).

No grupo RET houve um ganho no NCIR de 2,44 mm entre o início e 6 meses. Ao longo do período experimental houve também um ganho adicional no NCIR, sendo que a diferença entre a média inicial e a média final (24 meses) foi de 5,25 mm (Tabela 5.2).

O experimento mostrou que houve um ganho significativo do Nível Clínico de Inserção Relativo em ambos os grupos (PME = $p < 0,001$; RET = $p < 0,001$) quando comparamos os resultados iniciais e finais, entretanto, esses resultados não mostraram diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,59$) (Tabela 5.2).

De acordo com o teste de comparações múltiplas, nos dois grupos houve diferença significativa entre os valores iniciais e os valores de todos os outros tempos experimentais ($p < 0,001$). Além disso, nos dois grupos houve um ganho clínico de inserção significativo entre 6 e 18 meses, 6 e 24 meses e entre 12 e 24 meses (Anexo C). O que poderíamos afirmar que houve um ganho adicional significativo a cada 12 meses.

Embora os dois grupos tenham apresentado ganhos estatisticamente significativos ao longo do tempo, não houve diferença significativa entre os dois grupos em qualquer momento do estudo. (Tabela 5.2)

Tabela 5.3 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao Índice de Placa (IP)

		PME	RET	P (Wilcoxon)
Início	N	10	10	1,00
	Média	0,88	0,88	
	Mediana	1,00	1,00	
	DP†	0,31	0,40	
6 meses	N	10	10	0,44
	Média	0,69	0,52	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,66	0,66	
12 meses	N	10	10	0,67
	Média	0,39	0,45	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,38	0,52	
18 meses	N	10	10	0,59
	Média	0,65	0,52	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,73	0,73	
24 meses	N	10	10	0,46
	Média	0,33	0,18	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,55	0,40	
p (Friedman)		0,022*	0,005*	

† DP = desvio padrão; * diferença significativa a 5%

Enquanto o grupo PME apresentou uma redução do IP de aproximadamente 60%, o grupo RET apresentou uma redução de aproximadamente 80% ao longo dos 24 meses de estudo (Tabela 5.3).

Verificou-se uma diminuição significativa no índice de placa ao longo ao tempo no grupo PME ($p=0,022$) e no grupo RET ($p=0,005$). Entretanto, não foi constatada diferença significativa entre os grupos em nenhum momento do estudo.

De acordo com o teste de comparações múltiplas, houve diferença significativa no grupo PME apenas entre o início do estudo e após 24 meses ($p=0,004$). No grupo RET também foi observada diferença apenas entre o início e 24 meses ($p=0,009$) (Anexo D).

Tabela 5.4 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação ao Índice Gengival (IG)

		PME	RET	P (Wilcoxon)
Início	N	10	10	0,59
	Média	1,63	1,57	
	Mediana	2,00	2,00	
	DP†	0,50	0,47	
6 meses	N	10	10	0,39
	Média	0,33	0,59	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,63	0,80	
12 meses	N	10	10	0,45
	Média	0,18	0,36	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,34	0,67	
18 meses	N	10	10	0,45
	Média	0,15	0,29	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,34	0,43	
24 meses	N	10	10	0,34
	Média	0,15	0,27	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,26	0,42	
p (Friedman)		< 0,001*	< 0,001*	

† DP = desvio padrão; * diferença significativa a 5%

Foi observada redução significativa do Índice Gengival (IG) nos grupos PME e RET ($p < 0,001$) do início do experimento ao final em todos os tempos.

No grupo PME houve uma queda inicial de aproximadamente 80% nos escores médios de IG, e, ainda assim, continuaram diminuindo até o final do estudo. No grupo RET verificou-se uma redução inicial de aproximadamente 60% no IG, sendo que os valores médios também continuaram diminuindo até o período de 24 meses. Apesar desses resultados, não foi constatada diferença significativa entre os grupos em qualquer momento do estudo (Tabela 5.4).

O teste de comparações múltiplas mostrou que tanto no grupo PME como no grupo RET, as diferenças estavam apenas entre o momento inicial e os demais momentos do estudo (Anexo E).

Tabela 5.5 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à Retração Gengival (RG)

		PME	RET	p (Wilcoxon)
Início	N	10	10	0,94
	Média	1,67	1,63	
	Mediana	2,00	2,00	
	DP†	1,35	0,83	
6 meses	N	10	10	0,42
	Média	2,85	2,36	
	Mediana	2,50	1,50	
	DP†	1,05	2,49	
12 meses	N	10	10	0,61
	Média	2,71	2,24	
	Mediana	2,00	1,50	
	DP†	1,43	2,30	
18 meses	N	10	10	0,76
	Média	2,62	2,33	
	Mediana	2,00	2,00	
	DP†	1,51	2,04	
24 meses	N	10	10	0,68
	Média	2,69	2,32	
	Mediana	2,00	2,00	
	DP†	1,48	2,04	
p (Friedman)		< 0,001*	0,062	

† DP = desvio padrão; * diferença significativa a 5%

Houve aumento significativo da retração gengival (RG) somente no grupo PME ($p < 0,001$). Comparando-se os valores médios iniciais e os valores médios obtidos após 6 meses, constatou-se um aumento médio de 1,18 mm na retração do grupo PME. Contudo, os valores médios da RG apresentaram poucas alterações, ao longo dos 24 meses.

Embora, também, um aumento da retração gengival tenha sido observado no grupo RET (0,73 mm aos 6 meses; sem grandes alterações ao longo do tempo), este aumento não foi significativo em nenhum dos tempos avaliados ($p = 0,062$).

Não houve diferença entre os grupos com relação à quantidade de retração gengival em qualquer momento do estudo ($p = 0,68$).

De acordo com o teste de comparações múltiplas, houve diferença significativa apenas entre os valores iniciais e os demais momentos do estudo para o grupo PME (Anexo F).

Tabela 5.6 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à Faixa de Gengiva Queratinizada (GQ)

		PME	RET	p (Wilcoxon)
Início	N	10	10	0,20
	Média	3,92	4,41	
	Mediana	3,67	4,25	
	DP†	1,37	1,39	
6 meses	N	10	10	0,33
	Média	3,76	4,19	
	Mediana	3,33	4,25	
	DP†	1,32	1,68	
12 meses	N	10	10	0,53
	Média	4,07	4,09	
	Mediana	4,00	4,00	
	DP†	1,35	1,38	
18 meses	N	10	10	0,72
	Média	3,95	3,85	
	Mediana	4,00	3,67	
	DP†	1,26	1,45	
24 meses	N	10	10	0,90
	Média	3,82	3,63	
	Mediana	4,00	3,67	
	DP†	1,15	1,54	
p (Friedman)		0,23	0,010*	

† DP = desvio padrão; * diferença significativa a 5%

Praticamente não houve alteração na quantidade de gengiva queratinizada no grupo PME (0,1 mm; $p=0,23$). Mas, no grupo RET houve uma redução significativa na faixa de gengiva queratinizada ao longo do tempo de 0,78 mm ($p=0,010$) (Tabela 5.6).

Segundo o teste de comparações múltiplas, esta diferença ocorreu apenas entre o início e o final do estudo ($p=0,022$) (Anexo G).

Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos com relação à quantidade de gengiva queratinizada durante todo o estudo (Tabela 5.6).

Tabela 5.7 - Média, mediana, desvio padrão e comparação dos grupos experimentais com relação à Mobilidade Dental (MD)

		PME	RET	p (Wilcoxon)
Início	N	10	10	0,46
	Média	0,21	0,13	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,40	0,32	
6 meses	N	10	10	0,58
	Média	0,27	0,13	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,64	0,32	
12 meses	N	10	10	0,78
	Média	0,09	0,15	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,30	0,35	
18 meses	N	10	10	0,78
	Média	0,24	0,25	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,42	0,62	
24 meses	N	10	10	0,70
	Média	0,24	0,18	
	Mediana	0,00	0,00	
	DP†	0,42	0,40	
	p (Friedman)	0,64	0,68	

† DP = desvio padrão; * diferença significativa a 5%

A mobilidade dental não sofreu mudanças ao longo do tempo em ambos os grupos. Isto é, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais em qualquer momento do estudo com relação ao grau de mobilidade (Tabela 5.7).

6 DISCUSSÃO

Nosso estudo observou uma redução da PCS tanto para o grupo PME quanto para o grupo RET, em todos os períodos de avaliação (6, 12, 18 e 24 meses). Essa redução mostrou-se estatisticamente significativa, em ambos os grupos, quando comparados os resultados do início ao final de cada tempo ($p < 0,001$), entretanto, o grupo PME mostrou uma redução da PCS estatisticamente superior comparado ao grupo RET, somente aos 24 meses ($p = 0,030$). Mostrando que o uso da proteína da matriz do esmalte foi capaz de auxiliar na redução da profundidade clínica de sondagem ao longo do tempo.

Estudos clínicos anteriores também mostraram reduções da PCS estatisticamente superiores para o grupo PME comparado ao grupo controle (CAMARGO et al., 2001; FRANCETTI et al., 2004; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; LEKOVIC et al., 2001; OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; RÖSING et al., 2005; SCULEAN et al., 2001c, 2004; TONETTI et al., 2002; WACHTEL et al., 2003; ZETTERSTRÖM et al., 1997; ZUCHELLI et al., 2002).

A diferença entre o nosso estudo e os citados acima é que esses estudos quando compararam seus resultados em mais de um tempo, como os de Heijl et al. (1997) e Zetteström et al. (1997), que avaliaram seus resultados em 8,16 e 36 meses, e ainda Wachtel et al. (2003), que observaram os resultados de 6 e 12 meses, seus resultados clínicos da PCS foram superiores para o grupo PME em todos os tempos estudados. Da mesma forma, estudos que só avaliaram os resultados após 12 meses, como Froum et al. (2001), Pontoriero, Wennström e Lindhe (1999), Tonetti et al. (2002) e Zucchelli et al. (2002), bem como, Camargo et

al. (2001) e Lekovic et al. (2001) que avaliaram seus resultados em apenas 6 meses, também mostraram em seus resultados que a PME foi superior na redução da PCS.

No entanto, Francetti et al. (2004), avaliaram os resultados clínicos da PCS aos 12 e 24 meses, encontrando dados opostos aos nossos. Enquanto Francetti et al. (2004) mostraram que a PCS foi superior no grupo PME somente aos 12 meses, e não aos 24 meses, em nosso estudo, mostramos que a PCS não foi superior no grupo PME comparado ao RET aos 12 meses, mas superior aos 24 meses. E ainda notamos que Sculean et al. (2004) observaram superioridade estatística no resultado da PCS para o grupo PME comparado ao grupo RET aos 12 meses e não observaram esta mesma superioridade estatística entre os grupos após 60 meses.

Já Okuda et al. (2000), Rösing et al. (2005) e Sculean et al. (2001c) não observaram diferenças estatisticamente significantes na PCS após 12 meses, corroborando como os nossos achados nesse mesmo período de estudo. O que nos faz pensar que a heterogeneidade e a qualidade da metodologia dos trabalhos citados, bem como, os riscos de erros sejam durante: a escolha do perfil do paciente, as coletas dos dados iniciais ou finais, os cuidados da fase cirúrgica, e ainda, no controle de placa profissional do paciente ou em casa, ao longo do estudo, pode influenciar os resultados no final do trabalho.

Avaliamos neste estudo a redução adicional da PCS entre os tempos de 6, 12, 18 e 24 meses, para ambos os grupos. E encontramos uma redução adicional para o grupo PME de 0,2 mm (após 12 meses), seguida de um aumento na média de 0,38 mm (após 18 meses), e uma nova redução da PCS de 0,59 mm (após 24 meses), o que significa que houve uma redução adicional de 0,41 mm entre 6 e 24 meses. E para o grupo RET, a redução adicional ao longo do tempo (0,13 mm em 12 meses, mais 0,10 mm em 18 meses e mais 0,11mm em 24 meses) somou 0,34 mm.

Isto nos mostra que além da redução conseguida para a PCS aos 6 meses foi possível também aumentar essa redução ao longo dos 24 meses de estudo em ambos os grupos. Entretanto, quando feitas comparações múltiplas entre os tempos de 6, 12, 18 e 24 meses, em ambos os grupos, houve diferença significativa apenas entre o início e o final de cada tempo estudado, pois a partir de 6 meses de estudo não se observou diferença estatisticamente relevante.

Esta redução adicional conseguida ao longo do nosso trabalho pode ser explicada de várias formas. Por exemplo: em nosso estudo, apenas pacientes com um índice de placa $\leq 20\%$ foram incluídos no estudo, além disso, esses pacientes foram monitorados a cada 3 meses, sendo motivado em relação a sua higiene bucal pessoal e feitos controles e manutenções de raspagem e polimento supra-gengival.

Entretanto, para o NCIR, os resultados no grupo PME e RET, nos mostraram ganhos significativos para ambos os grupos comparado o início e cada tempo estudado ($p < 0,001$), mas esse resultado não foi diferente estatisticamente quando comparadas às médias entre os dois grupos, em nenhum momento do experimento. O que significa, que apesar do ganho de inserção conseguido através dos dois tipos de tratamento em ambos os grupos, a proteína da matriz do esmalte não teve o efeito superior adicional esperado.

Mesmo assim, valores médios de ganho no NCI reportados por estudos clínicos anteriores, nos mostram que a proteína da matriz do esmalte tem o seu efeito adicional no ganho de inserção comparado ao grupo controle (CAMARGO et al., 2001; FRANCETTI et al., 2004; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; LEKOVIC et al., 2001; OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; RÖSING et al., 2005; SCULEAN et al., 2001c, 2004; TONETTI et al.,

2002; WACHTEL et al., 2003; ZETTERSTRÖM et al., 1997; ZUCCHELLI et al., 2002).

Dois trabalhos corroboram com os nossos resultados para o NCI: Sculean et al. (2004), que embora tenham encontrado superioridade estatística no ganho de inserção para o grupo PME, aos 12 meses, esse resultado não foi observado após 60 meses; e Rösing et al. (2005) que tanto no tempo de 6 meses, bem como, no tempo de 12 meses de estudo, não observaram superioridade do grupo PME sobre o grupo RET. Diversos aspectos podem estar relacionados à variabilidade dos resultados observada entre esses estudos, como por exemplo, o local de realização do estudo, a inclusão de pacientes fumantes, o número de paredes dos defeitos infra-ósseos tratados, o grau de corticalização das paredes do defeito, o tipo de doença periodontal tratada, a resposta do paciente ao tratamento, a persistência de patógenos periodontais específicos, diferenças na habilidade técnica e na experiência dos clínicos, na capacidade de organização clínica e na coleta dos dados (TONETTI et al., 2002, 2004).

Quando analisamos o ganho adicional do NCIR ao longo do nosso experimento observamos que o grupo PME obteve um ganho adicional do NCIR de 1,2 mm entre 6 e 12 meses, 1,03 mm entre 12 e 18 meses e de 1,2 mm entre 18 e 24 meses, totalizando um ganho adicional do NCIR de 3,43 mm ao longo do tempo. Para o grupo RET foi observado um ganho adicional do NCIR de 1,21, 0,52 e 1,07 mm, nos respectivos intervalos de tempos citados acima, totalizando um ganho adicional de 2,8 mm. O que significa, do ponto de vista clínico, que em ambos os grupos houve uma melhora do NCIR aos 6 meses e ainda continuou melhorando até o final do experimento. Do ponto de vista estatístico, esses ganhos adicionais foram significativos entre 6 e 18 meses, entre 6 e 24 meses e entre 12 e 24 meses, para

ambos os grupos, valorizando os nossos resultados. E tudo isso pôde ser conseguido através da cooperação, paciência e persistência do paciente durante o tempo do tratamento, além da confiança que estes depositaram em seus examinadores, mantendo uma relação de motivação e cooperação entre paciente e examinador.

A variabilidade de resultados relacionados ao próprio paciente, à morfologia dos defeitos e o protocolo cirúrgico utilizado nos diferentes estudos, também são outros fatores que produzem uma grande diversidade entre os resultados (CAMARGO et al., 2001; FRANCETTI et al., 2004; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; LEKOVIC et al., 2001; OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; RÖSING et al., , 2005; SCULEAN et al., 2001c, 2004; TONETTI et al., 2002; WACHTEL et al., 2003; ZETTERSTRÖM et al., 1997; ZUCHELLI et al., 2002). Esses dados também podem ser encontrados na revisão sistemática de Espósito et al. (2005) onde observaram que a diferença entre o ganho médio clínico de inserção dos grupos PME e RET é de 1,2 mm e que a redução média clínica da sondagem é de 0,77 mm, o que é muito pouco do ponto de vista clínico, entretanto, mesmo tendo pouco significado clínico, estatisticamente a PME é superior ao RET em relação ao ganho de NCI e redução da PCS.

Com relação ao IP, foi detectada uma redução significativa nos dois grupos ao longo do tratamento ($p=0,022$ para PME; $p=0,005$ para RET), sem, contudo ser observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em qualquer tempo. Em nosso estudo, um dos critérios para seleção dos pacientes era apresentar um $IP \leq 20\%$, uma vez que o nível de controle de placa realizado pelo indivíduo influencia o resultado final do tratamento (TONETTI; PINI-PRATO; CORTELLINI, 1993, 1995, 1996). O baixo IP tem grande influência nas fases iniciais

da cicatrização durante a fase pós-operatória. Dessa forma, para manter este quadro, um programa de terapia periodontal de suporte foi rigorosamente aplicado a cada três meses. Nessas consultas eram realizados reforços de higiene bucal quando necessário e controle de placa profissional, o que resultou uma redução de aproximadamente 60% no IP para o grupo PME quando comparados os valores iniciais aos de 24 meses do estudo, sendo observado o mesmo quadro para o grupo RET, cuja redução foi de aproximadamente 80% durante o mesmo período. Entretanto, quando analisamos a literatura estudada neste trabalho, observamos que os experimentos que avaliaram o IP não verificaram mudanças deste parâmetro, entre os grupos, durante o período estudado (CAMARGO et al., 2001; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; OKUDA et al., 2000; RÖSING et al., 2005; SCULEAN et al., 2001c, 2004). À semelhança do nosso trabalho, esses estudos também utilizaram como critério de inclusão, pacientes que obrigatoriamente apresentassem baixos níveis de IP, logo, isso se deve, provavelmente, a um adequado controle de placa bacteriana realizado pelo paciente, associado ao controle de placa profissional, realizado periodicamente.

Estudos clássicos como o de Nyman, Rosling e Lindhe (1975) mostraram que pacientes com alto nível de higiene bucal, após passarem por cirurgias periodontais, somente mostraram sucesso da saúde periodontal ao longo do tempo quando receberam controle de placa profissional feita periodicamente. Rosling, Nyman e Lindhe (1976) demonstraram em outro trabalho que após cirurgias visando regeneração óssea em defeitos infra-ósseos, somente os pacientes que mantiveram uma adequada higiene bucal caseira associada ao controle de placa profissional periódicos é que resultaram no preenchimento do defeito ósseo, após 2 anos de estudo. E mais tarde, Lindhe e Nyman (1984) mostraram como o controle de placa

profissional periódico, variando entre 3 a 6 meses, associados à higiene bucal realizada pelo paciente em casa pode manter a saúde periodontal, tanto em pacientes jovens bem como em adultos, ao longo de 14 anos. Logo, esses trabalhos acima citados nos mostram a grande importância de manter o seu paciente dentro de um programa periódico de controle e manutenção da saúde periodontal.

Quando observado o IG, tanto no grupo PME como no grupo RET, foi detectada uma redução significativa ao longo do experimento ($p < 0,001$), entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum momento do experimento. Corroborando com nossos resultados está Sculean et al. (2004) que também observaram uma melhora estatisticamente significativa do IG, ao longo de 12 e 60 meses, em ambos os grupos, mas, no entanto, não foram estatisticamente diferentes quando comparados os resultados entre os grupos, em qualquer momento do estudo. Nos demais estudos citados anteriormente, quando analisado o IG, não observaram mudanças estatísticas desse índice ao longo do experimento e nem entre os grupos (CAMARGO et al., 2001; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; OKUDA et al., 2000; RÖSING et al., 2005; SCULEAN et al., 2001c).

IP e IG com resultados clínicos melhores promovem melhores resultados clínicos para o NCI (TONETTI; PINI-PRATO; CORTELLINI, 1993).

A RG, em nosso estudo, foi maior para o grupo PME do que para o grupo RET quando comparados os resultados com o início do tratamento ($p < 0,001$), em todos os tempos avaliados, apesar desse resultado, os valores médios de retração gengival não foram diferentes estatisticamente quando comparadas entre os grupos, em qualquer dos períodos estudados. Houve um aumento da RG ao longo do experimento nos dois grupos, o qual foi significativo apenas para o grupo PME, para todos os tempos estudados (6, 12, 18 e 24 meses), entretanto, quando comparados

os grupos entre si, não observamos diferenças em qualquer momento do estudo. Nossos resultados corroboram com os outros autores que não encontraram diferença significativa entre os grupos estudados, ao final do experimento (OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; SCULEAN et al., 2001c, 2004; WACHTEL et al., 2003). Por outro lado, nossos resultados vão de encontro com os resultados de Froum et al. (2001) e Zucchelli et al. (2002) que mostraram em seus trabalhos que a RG foi estatisticamente maior para o grupo RET comparado ao grupo PME no final do experimento. Dentre os autores que estudaram esse parâmetro, somente Lekovic et al. (2001) e Tonetti et al. (2002) mostraram em seus estudos que a RG não mudou ao longo do tempo em ambos os grupos.

Um dos fatores que contribuem para a maior ou menor retração do tecido gengival é a sua manipulação durante o ato cirúrgico. Com o planejamento da incisão e da técnica cirúrgica escolhida, é possível preservar o tecido gengival e, assim, procurar diminuir a quantidade de retração gengival pós-operatória. Em nosso trabalho, optamos por uma incisão intra-sulcular de modo a preservar o máximo possível o tecido gengival.

Desde que a manipulação do retalho durante a cirurgia não seja traumática, haverá um favorecimento da reparação e a diminuição do risco de perda tecidual. Em nosso estudo, a inclusão de pacientes com pelo menos 2 mm de altura de gengiva queratinizada e o cuidado com a incisão, permitiu a manutenção da faixa de gengiva queratinizada praticamente inalterada. Os resultados demonstraram que para a quantidade de faixa de gengiva queratinizada (GQ) remanescente, somente o grupo RET demonstrou uma redução significativa que ocorreu ao longo do tempo ($p=0,010$), sem, contudo essa diferença ser significativa estatisticamente entre os grupos em qualquer momento do estudo. No grupo RET, apesar dos resultados

terem demonstrado que a faixa de gengiva queratinizada diminuiu 0,78 mm ao longo do tempo, isso só foi estatisticamente significativo quando comparado o início e após 24 meses, no entanto, quando comparado os outros tempos como o início do tratamento, essa diminuição do tecido não foi observada estatisticamente. Outros estudos também consideraram a suficiência de GQ como pré-requisito para a realização da técnica (FRANCETTI et al., 2004; OKUDA et al., 2000; TONETTI et al., 2002; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; ZUCCHELLI et al., 2002; SCULEAN et al., 2001c), apesar de não terem avaliado esta variável em seus estudos.

Neste trabalho, para a MD não foi observada alteração significativa após 6, 12, 18 e 24 meses em nenhum dos grupos, e nem entre os grupos quando comparadas suas médias. Na literatura citada neste trabalho, somente Okuda et al. (2000) avaliaram esse mesmo parâmetro clínico, onde também não encontraram diferenças na mobilidade dental entre os grupos PME e RET, ao final de seu experimento.

Trabalhos que comparam o uso da PME com a regeneração tecidual guiada (RTG) não encontraram superioridade estatística entre as técnicas (PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; SILVESTRI et al., 2003; SCULEAN et al., 2001a,c, 2004, 2006; WINDISH et al., 2002), entretanto, a RTG e a PME se mostraram superiores ao RET, em relação à redução da PCS (PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; ZUCCHELLI et al., 2002), e em relação ao NCI (PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; SCULEAN et al., 2001c; ZUCCHELLI et al., 2002). Vale ressaltar que quando as técnicas foram associadas entre si, não houve potencialização dos resultados (SCULEAN et al., 2001c, 2004).

Quando a PME foi associada aos diferentes tipos de materiais para enxerto (CAMARGO et al., 2001; LEKOVIC et al, 2000, 2001; PIETRUSKA, 2001; SCULEAN et al., 2002a,b, 2005, 2007; TODD SCHEYER et al., 2002; VELÁSQUEZ-PLATA; TODD SCHEYER; MELLONIG, 2002) foi observado que: (1) essa associação aumentou o efeito da PME (LEKOVIC et al., 2000; VELÁSQUEZ-PLATA; TODD SCHEYER; MELLONIG, 2002); (2) foi superior ao RET (CAMARGO et al., 2001); (3) a PME não mostrou diferença estatística quando comparado à utilização de materiais para enxerto (TODD SCHEYER et al., 2002; SCULEAN et al., 2002a,b, 2005, 2007); (4) se associado a RTG (LEKOVIC et al., 2001) também foi superior ao RET.

Em nosso trabalho, utilizou-se EDTA 24% para o tratamento químico radicular no grupo PME, de acordo com a instrução do fabricante do Emdogain®, e sua utilização foi omitida no grupo RET, com a finalidade de avaliarem-se os resultados do retalho de espessura total sem nenhum fator de variação adicional. Assim como em nosso estudo, Camargo et al. (2001), Francetti et al. (2004), Froum et al. (2001), Lekovic et al. (2001), Pietruska (2001), Pontoriero, Wennström e Lindhe (1999), Tonetti et al. (2002), Velasquez-Plata, Todd Scheyer e Mellonig (2002), Wachtel et al. 2003 e Windish et al. (2002) só utilizaram o tratamento químico radicular no grupo PME. Entretanto, estudos como o de Heijl et al. (1997), Okuda et al. (2000), Rösing et al. (2005), Sculean et al. (2001c, 2002a,b, 2004, 2005, 2006, 2007), Silvestre et al. 2003, Todd Scheyer et al. (2002), Zetterström et al. (1997) e Zucchelli et al. (2002) realizaram tratamento químico radicular em todos os grupos experimentais, independente do tipo de tratamento aplicado. Alguns desses trabalhos utilizaram outras substâncias para o tratamento químico radicular, como por exemplo, o ácido

ortofosfórico 37% (HEIJL et al., 1997; OKUDA et al., 2000; ZETTERSTRÖM et al., 1997) ou o ácido cítrico (FROUM et al., 2001).

A questão a ser analisada é se o uso do condicionamento radicular leva a melhores resultados clínicos comparados ao seu não uso. Temos conhecimento de que o tratamento químico radicular após um desbridamento mecânico tem como objetivo remover o resto de material residual que não foi conseguido durante a raspagem e alisamento radicular, além de mudar quimicamente a superfície radicular com a finalidade de favorecer a regeneração periodontal. Entretanto, na revisão sistemática de Mariotti et al. (2003) eles falharam em mostrar se os tratamentos químicos radiculares, independentes do material aplicado favorecem ou não a regeneração periodontal. Assim como Sculean et al. (2006) não demonstrou diferença estatística entre os resultados dos tratamentos de defeitos infra-ósseos com PME+EDTA+RET comparado ao uso da PME+RET sem o EDTA.

Em nosso trabalho, optou-se por não administrar antibiótico como tratamento coadjuvante. Pesquisas contraditórias mostram que o uso auxiliar do antibiótico podem favorecer melhores resultados (MOMBELLI et al., 2005), bem como, também não apresentam resultados adicionais no resultado final do trabalho (SCULEAN et al., 2001b). Todos os trabalhos citados neste estudo optaram por administrar antibiótico como terapia coadjuvante (CAMARGO et al., 2001; FRANCETTI et al., 2004; FROUM et al., 2001; HEIJL et al., 1997; LEKOVIC et al., 2001; OKUDA et al., 2000; PONTORIERO; WENNSTRÖM; LINDHE, 1999; RÖSING et al., 2005; SCULEAN et al., 2001c, 2004; TONETTI et al., 2002; WACHTEL et al., 2003; ZETTERSTRÖM et al., 1997; ZUCHELLI et al., 2002). O grande diferencial do nosso estudo é que optamos por analisar a eficácia da PME sem nenhum método coadjuvante que pudesse alterar a sua real eficácia no organismo humano.

Nossos resultados mostram para o clínico que o uso da técnica de retalho espessura total (RET) associada com a proteína da matriz do esmalte (PME) não é compensatório, visto que os resultados não diferiram do ponto de vista clínico, sendo a diferença entre os resultados pequenos. Entretanto, também observamos que os resultados conseguidos nesse estudo mostram que independente do tratamento utilizado, os resultados adquiridos podem ser bem mantidos ao longo do tempo, desde que haja indicação correta, planejamento adequado, e monitoramento em longo prazo desses pacientes.

7 CONCLUSÃO

Dentre das limitações deste estudo, concluímos que o tratamento de defeitos infra-ósseos periodontais através da associação da proteína da matriz do esmalte com o retalho de espessura total resulta em benefícios adicionais somente para o parâmetro profundidade clínica de sondagem quando comparado ao uso do retalho de espessura total sozinho, após 24 meses.

REFERÊNCIAS¹

Armitage GC. 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol* 1999;4(1):1-6.

Araújo M, Hayacibara R, Sonohara M, Cardaropoli G, Lindhe J: Effect of enamel matrix proteins (Emdogain®) on healing after re-implantation of “periodontally compromised” roots. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2003;30:855-61.

Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Barrie Kenney E, Madzarevic M. The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol* 2001;28(11):1016-22.

Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH, Cafesse RG, Sallum AW. Enamel matrix derivative and bone healing after guided bone regeneration in dehiscence-Type defects around implants. A histomorphometric study in dogs. *J Periodontol* 2002;73:789-96.

Espósito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4, 2007.

Francetti L, Del Fabbro M, Basso M, Testori R, Weinstein R. Enamel matrix proteins in the treatment of intra-bony defects. A prospective 24-month clinical trial. *J Clin Periodontol* 2004;31(1):52-9.

Froum SJ, Weinberg MA, Rosenberg E, Tarnow D. A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: A 12-month re-entry study. *J Periodontol* 2001;72(1):25-34.

Gestrelius S, Andersson C, Lidström D, Hammarström L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 1997;24(9 part II):685-92.

¹ De acordo com estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo bases de dados MEDLINE.

Hamamoto Y, Kawasaki N, Jarnbring F, Hammarström L. Effects and distribution of the enamel matrix derivative Emdogain® in the periodontal tissues of rat molars transplanted to the abdominal wall. *Dent Traumatol* 2002;18(1):12-23.

Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* 1997;24(9 part II):658-68.

Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Östgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;24(9 part II):705-14.

Hoang AM, Oates TW, Cochran DL. In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. *J Periodontol* 2000;71(8):1270-7.

Kawase T, Okuda K, Yoshie H, Burns DM. Cytostatic action of enamel matrix derivative (Emdogain®) on human oral squamous cell carcinoma-derived SCC25 epithelial cells. *J Periodont Res* 2000;35(5):291-300.

Kawase T, Okuda K, Yoshie H, Burns DM. Anti-TGF- β antibody blocks enamel matrix derivative-induced upregulation of p21^{WAF-1/cip1} and prevents its inhibition of human oral epithelial cell proliferation. *J Periodont Res* 2002;37(5):255-62.

Kirkwood BR. *Essentials of medical statistics*. Oxford: Blackwell Scientific; 1988.

Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Kenney EB, Vasilic N. Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins, and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 2001;72(5):583-9.

Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 2000;71(7):1110-6.

Lindhe J, Nyman S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984;11(8):504-14.

Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index system. *J Periodontol* 1967;38:610-16.

Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Gestrelis S. Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 2001;28(2):181-8.

Mariotti A. Efficacy of chemical root surface modifiers in the treatment of periodontal disease. *Ann Periodontol* 2003;8(1):205-26.

Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. *J Clin Periodontol* 2005;32(3):225-30.

Nyman S, Rosling B, Lindhe J. Effect of professional tooth cleaning after periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1975;2(2):80-6.

Okuda K, Momose M, Miyazaki A, Mureta M, Yokoyama S, Yonezawa Y, Wolf LF, Yoshie H. Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol* 2000;71(12):1821-8.

O'Leary TJ, Rudd KD. An instrument for measuring horizontal mobility, *Periodontics* 1963;1:249.

O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol* 1972;43:38.

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* 2001;109(3):178-81.

Polson AM. The research team, calibration, and quality assurance in clinical trials in Periodontics. *Ann Periodontol* 1997;2(1):75-82.

Pontoriero R, Wennström J, Lindhe J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 1999;26(12):833-40.

Reddy MS. The use of periodontal probes and radiographs in clinical trials of diagnostic tests. *Ann Periodontol* 1997;2(1):113-22.

Rösing CK, Aass AM, Mavropoulos A, Gjermo P. Clinical and radiographic effects of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony periodontal defects: a 12-

month longitudinal placebo-controlled clinical trial in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 2005;76(1):129-33.

Rosling, B, Nyman S, Lindhe J. The effect of systematic plaque control on bone regeneration in intrabony pockets. *J Clin Periodontol* 1976;3(1):38-53.

Sculean A, Donos N, Miliauskaite A, Arweiler N, Brex M. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or bioabsorbable membranes. A 4-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2001a;72(12):1695-1701.

Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Gera I, Reich E. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) combined with a bovine derived xenograft (Bio-Oss) for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002a;22(3):259-67.

Sculean A, Pietruska M, Arweiler NB, Auschill TM, Nemcovsky C. Four-years results of a prospective-controlled clinical study evaluating healing of intra-bony defects following treatment with protein derivative alone or combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol* 2007;34:507-13.

Sculean A, Barbé G, Chiantella GC, Arweiler Nb, Berakdar M, Brex M. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 2002b;73(4):401-8.

Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brex M. The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol* 2001b;72(2):190-5.

Sculean A, Donos N, Schwarz F, Becker J, Brex M, Arweiler NB. Five-year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2004;31(4):545-9.

Sculean A, Junker R, Donos N, Berakdar M, Brex M, Dunker N. Immunohistochemical evaluation of matrix molecules associated with wound healing following regenerative periodontal treatment in monkeys. *Clin Oral Investig* 2002c;6(3):175-82.

Sculean A, Pietruska M, Schwarz F, Willershausen B, Arweiler NB, Auschill TM. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2005;32:111-7.

Sculean A, Windisch P, Chiantella GC, Donos N, Brex M, Reich E. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2001c;28(5):397-403.

Sculean A, Schwarz F, Miliauskaite A, Kiss A, Arweiler N, Arweiler N, et al. Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: An 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2006;77:1879-86.

Silness J, Le H. Periodontal disease in pregnancy.II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-35.

Silvestri M, Sartori S, Rasperini G, Ricci G, Rota C, Cattaneo V. Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a non-resorbable membrane. *J Clin Periodontol* 2003;30(5):386-93.

Todd Scheyer E, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 2002;73(4):423-32.

Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in intrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol* 1995;22:229-34.

Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol* 1996;23:548-56.

Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of the healing response. *J Periodontol* 1993;64:934-40.

Tonetti MS, Fourmouis I, Suvan J, Cortellini P, Brgger U, Lang NP. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2004;31:1092-9.

Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(4):317-25.

Velasquez-Plata D, Todd Scheyer E, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 2002;73(4):433-40.

Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;24(9):697-704.

Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium- reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of intrabony defects: A comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* 2002;73(1):3-12.

Wachtel H, Schenk G, Böhm S, Weng D, Zuhr O, Hürzeler MB. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2003;30(6):496-504.

Windisch P, Sculean A, Klein F, Toth V, Gera I, Reich E, et al. Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. *J Periodontol* 2002;73(4):409-17.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Este termo se destina a esclarecer ao participante sobre a pesquisa "Estudo clínico comparativo, em humanos, da reparação de defeitos infra-ósseos de 2 ou 3 paredes utilizando uma membrana absorvível ou proteína da matriz do esmalte", a ser desenvolvida pela CD. Daniela Chambrone.

No tratamento da doença periodontal (doença que afeta gengiva e osso de suporte dos dentes), existem várias técnicas para reconstrução dos tecidos afetados. Algumas destas técnicas utilizam um tipo de membrana ou um material contendo proteína para melhorar a cicatrização (ou reparação) dos tecidos. Este estudo tem o objetivo de comparar 3 diferentes técnicas de tratamento, através de acompanhamento clínico e radiográfico.

Os pacientes que concordarem em participar da pesquisa responderão a um questionário de saúde e passarão por exames clínicos, radiográficos, controle de placa bacteriana, orientação de higiene bucal e procedimentos de raspagem e alisamento radicular de todos os dentes com o periodonto comprometido. Após esta primeira parte do tratamento, novos dados clínicos e radiográficos serão coletados observando-se as áreas com necessidade cirúrgica. Esses dados serão comparados com os resultados coletados após 6 meses do tratamento cirúrgico. Serão feitas fotografias das áreas a serem tratadas pela cirurgia.

Após o tratamento cirúrgico haverá acompanhamento semanal nas primeiras 06 semanas e mensal até 6 meses. Em seguida a este período os pacientes entrarão num programa de controle e manutenção na Clínica de Pós-Graduação em Periodontia da Universidade de São Paulo.

No decorrer do tratamento, em alguns casos, é possível que ocorra algum desconforto, como dor, e presença de pus na região em tratamento. Frente a isto ou a qualquer outro imprevisto durante o tratamento, o paciente receberá todo amparo necessário, entrando em contato com Daniela Chambrone – fone: 8187904 (Clínica de Periodontia – USP) ou no telefone: 69653590.

A identificação do paciente será preservada de forma que seu nome não aparecerá nas publicações subseqüentes à pesquisa, nem será citado em cursos, palestras ou aulas expositivas. O paciente não receberá e não efetuará nenhum pagamento pela sua participação na pesquisa.

Fica claro que o paciente terá o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento de forma a imperar o seu livre arbítrio, sem prejuízo de qualquer benefício que esteja recebendo.

NOME _____

DATA DE NASC.: _____

R.G.: _____ DATA DE EXPEDIÇÃO: _____

ENDEREÇO: _____

CEP: _____ FONE: _____

Declaro estar de pleno acordo com os termos acima e optar pela participação voluntária da pesquisa supracitada.

Assinatura: _____

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PARECER nº 93/00

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, **APROVOU** o protocolo de pesquisa ***“Estudo clínico comparativo, em humanos, da reparação de defeitos infraósseos de 2 ou 3 paredes tratados com membrana absorvível ou proteína da matriz do esmalte”***, de responsabilidade da pesquisadora **Daniela Chambrone**, sob orientação do Professor Doutor **Luiz Antonio Pereira Alves de Lima**.

São Paulo, 20 de setembro de 2000

Profa.Dra. **Célia Regina Martins Delgado Rodrigues**
Coordenadora do CEP-FOUSP

ANEXO B - Comparações múltiplas (PCS)

Comparações	p-valor
Grupo RET	
início X 6 meses	< 0,001*
início X 1 ano	< 0,001*
início X 1,5 anos	< 0,001*
início X 2 anos	< 0,001*
6 meses x 1 ano	0,52
6 meses x 1,5 anos	0,93
6 meses x 2 anos	0,37
1 ano x 1,5 anos	0,73
1 ano x 2 anos	0,48
1,5 anos x 2 anos	0,39
Grupo PME	
início X 6 meses	< 0,001*
início X 1 ano	< 0,001*
início X 1,5 anos	< 0,001*
início X 2 anos	< 0,001*
6 meses x 1 ano	0,65
6 meses x 1,5 anos	0,86
6 meses x 2 anos	0,79
1 ano x 1,5 anos	0,94
1 ano x 2 anos	0,90
1,5 anos x 2 anos	0,73

* estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

ANEXO C - Comparações múltiplas (NCIR)

Comparações	p-valor
Grupo RET	
início X 6 meses	< 0,001*
início X 1 ano	< 0,001*
início X 1,5 anos	< 0,001*
início X 2 anos	< 0,001*
6 meses x 1 ano	0,08
6 meses x 1,5 anos	0,001*
6 meses x 2 anos	< 0,001*
1 ano x 1,5 anos	0,25
1 ano x 2 anos	0,001*
1,5 anos x 2 anos	0,08
Grupo PME	
início X 6 meses	< 0,001*
início X 1 ano	< 0,001*
início X 1,5 anos	< 0,001*
início X 2 anos	< 0,001*
6 meses x 1 ano	0,07
6 meses x 1,5 anos	0,013*
6 meses x 2 anos	< 0,001*
1 ano x 1,5 anos	0,35
1 ano x 2 anos	0,027*
1,5 anos x 2 anos	0,13

* estatisticamente significante ($p < 0,05$)

ANEXO D - Comparações múltiplas (IP)

Comparações	p-valor
Grupo PME	
início X 6 meses	0,99
início X 1 ano	0,22
início X 1,5 anos	0,96
início X 2 anos	0,009*
6 meses x 1 ano	0,82
6 meses x 1,5 anos	0,99
6 meses x 2 anos	0,62
1 ano x 1,5 anos	0,92
1 ano x 2 anos	0,99
1,5 anos x 2 anos	0,77
Grupo RET	
início X 6 meses	0,62
início X 1 ano	0,37
início X 1,5 anos	0,62
início X 2 anos	0,009*
6 meses x 1 ano	0,99
6 meses x 1,5 anos	0,99
6 meses x 2 anos	0,70
1 ano x 1,5 anos	0,99
1 ano x 2 anos	0,89
1,5 anos x 2 anos	0,70

* estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

ANEXO E - Comparações múltiplas (IG)

Comparações	p-valor
Grupo RET	
início X 6 meses	< 0,001*
início X 1 ano	< 0,001*
início X 1,5 anos	< 0,001*
início X 2 anos	< 0,001*
6 meses x 1 ano	0,20
6 meses x 1,5 anos	0,34
6 meses x 2 anos	0,38
1 ano x 1,5 anos	0,92
1 ano x 2 anos	0,95
1,5 anos x 2 anos	0,89
Grupo PME	
início X 6 meses	< 0,001*
início X 1 ano	< 0,001*
início X 1,5 anos	< 0,001*
início X 2 anos	< 0,001*
6 meses x 1 ano	0,83
6 meses x 1,5 anos	0,84
6 meses x 2 anos	0,91
1 ano x 1,5 anos	0,86
1 ano x 2 anos	0,98
1,5 anos x 2 anos	1,00

* estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

ANEXO F - Comparações múltiplas (RG)

Comparações	p-valor
Grupo PME	
Início X 6 meses	0,014*
Início X 1 ano	0,015*
Início X 1,5 anos	0,013*
Início X 2 anos	0,010*
6 meses x 1 ano	0,95
6 meses x 1,5 anos	0,91
6 meses x 2 anos	0,98
1 ano x 1,5 anos	0,90
1 ano x 2 anos	0,72
1,5 anos x 2 anos	0,94

* estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

ANEXO G - Comparações múltiplas (GQ)

Comparações	p-valor
Grupo RET	
início X 6 meses	0,99
início X 1 ano	0,90
início X 1,5 anos	0,27
início X 2 anos	0,022*
6 meses x 1 ano	0,99
6 meses x 1,5 anos	0,86
6 meses x 2 anos	0,24
1 ano x 1,5 anos	0,98
1 ano x 2 anos	0,53
1,5 anos x 2 anos	0,98

* estatisticamente significativa ($p < 0,05$)