

USO DA MATRIZ DERIVADA DO ESMALTE (MDE) ASSOCIADA AO VIDRO BIOATIVO NO TRATAMENTO DE DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Use of enamel matrix derivate (EMD) associated with bioactive glass in the treatment of intraosseous defects: A Literature Review

Pedro Henrique Felix Silva¹, Cristhian Hernandez Martinez¹, Kelly Rocio Vargas Villafuerte², Renata Silva Cardoso¹, Michel Reis Messora³, Mario Taba Jr.³.

¹ Mestrando em Periodontia pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP).

² Mestre em Periodontia e Doutoranda em Periodontia pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP).

³ Professor Associado do Departamento de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial e Periodontia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP).

Recebimento: 17/10/16 - Correção: 13/12/16 - Aceite: 06/02/17

RESUMO

A regeneração periodontal tem como objetivo recuperar as estruturas perdidas (osso alveolar, cimento e ligamento periodontal) como sequelas da doença periodontal. O conhecimento da Matriz Derivada do Esmalte (MDE) tem na literatura uma ampla aplicação, porém sua relação direta associada aos vidros bioativos é pouco caracterizada em todas suas vias, nesse contexto este estudo teve como proposta baseada numa revisão literária por meio de bases de dados (Pubmed, Scielo, lilacs), discutir aspectos importantes sobre a avaliação da efetividade clínica do vidro bioativo em combinação com a MDE (Emdogain) principalmente em defeitos infra-ósseos. O Emdogain (EMD) sozinho ou em associação a outros biomateriais de enxertia parece promover ganhos na regeneração tecidual de tecidos perdidos pela periodontite, porém sua associação tem-se poucos resultados significativos que justifiquem sua ampla utilização, sua indicação deve estar baseada em um bom diagnóstico periodontal e da morfologia do defeito infraósseo. Assim, tornam-se necessários mais estudos para elucidar interações e mecanismos celulares envolvidos no complexo de ação para justificar o seu uso.

UNITERMOS: regeneração periodontal, emdogain, matriz derivada do esmalte, defeito ósseo. R Periodontia 2017; 27: 61-66.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal ainda possui alguns desafios quanto ao tratamento das sequelas da doença periodontal (Papapanou & Tonetti, 2000), a regeneração periodontal é definida como a reprodução ou a reconstituição da parte perdida ou ferida de modo que a forma e a função das estruturas perdidas são restauradas (Periodontology, 2001). Sendo o objetivo final do tratamento periodontal a regeneração do osso alveolar, cimento e ligamento periodontal perdido, como resultado da doença periodontal (St George *et al.*, 2006; Newman *et al.*, 2007). Na regeneração periodontal, as condições do local incluem a presença de espaço para a formação do coágulo de sangue

na interface entre retalho e a superfície radicular (Cortellini & Tonetti, 2011). Verdadeira regeneração periodontal só pode ser confirmada histologicamente (Sculean *et al.*, 2011), pesquisas clínicas contam com a medição de nível clínico de inserção, reentradas cirúrgicas ou avaliação tridimensional (tomografias 3D) para analisar a efetividade do tratamento regenerativo.

Pesquisas clínicas tem sugerido que a melhor técnica previsível para melhorar o nível clínico de inserção e preenchimento ósseo em defeitos infra-ósseos, envolve uma combinação de regeneração tecidual guiada (RTG) e enxerto ósseo, enquanto RTG por si só tem mostrado melhorar o nível clínico de inserção e promover a formação de novo cimento junto com novas fibras de ligamento periodontal,

no entanto a consistência da nova regeneração tecidual no tratamento de defeitos é frequentemente pela formação de tecido conectivo denso (Lekovic *et al.*, 2000).

Estudos clínicos e experimentais (Hammarstrom, 1997; Heden *et al.*, 1999), tem demonstrado que a aplicação da MDE sobre uma superfície radicular debrida anteriormente e condicionada pode promover regeneração periodontal, já que 95% do componente principal da MDE são as amelogeninas, que são um conjunto de proteínas hidrofóbicas, capazes de melhorar a proliferação do ligamento periodontal (Margolis *et al.*, 2006; Lyngstadaas *et al.*, 2009), além disso tem sido demonstrado que as proteínas da matriz do esmalte são segregadas pela bainha epitelial de Hertwig que tem o potencial de estimular a diferenciação de células mesenquimais do folículo dentário dentro de cementoblastos que produzem cimento (Slavkin & Boyde, 1974). Embora a fim de melhorar os resultados obtidos com MDE, vários enxertos têm sido introduzidos nas últimas duas décadas autoenxertos, aloenxertos, xenotransplantes e material autógeno em uma tentativa de recuperar as estruturas periodontais perdidas. Estudos (Lekovic Camargo, 2000; Velasquez-Plata *et al.*, 2002; St George Darbar, 2006; Katuri *et al.*, 2013) indicaram que uma combinação de MDE e alguns tipos de materiais de enxerto pode ainda melhorar os resultados clínicos em comparação ao tratamento apenas com MDE. Estes enxertos podem contribuir para a formação de novo osso por meio osteogênico, osteocondutor ou mecanismos osteoindutores.

Enquanto é observado que o uso de enxertos ósseos otimiza os resultados da RTG, o potencial benéfico dos enxertos ósseos em combinação com MDE é pouco mencionado. Nesse contexto o objetivo do presente trabalho foi apresentar uma revisão de literatura sobre o tratamento de defeitos infra ósseos com a MDE (Emdogain) associada ao vidro bioativo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estratégia de busca

Uma busca sistemática estruturada e lógica foi realizada para identificar artigos relevantes. Pesquisas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE / PubMed, Embase, LILACS e SCIELO. Sendo o Pubmed a base principal em grande parte, foram realizadas e buscaram-se estudos realizados a partir de janeiro de 1990 até novembro de 2016, usando palavras-chave e combinações de palavras. Os termos “ regeneração periodontal OU emdogain e foram combinados com os termos “matriz derivada do esmalte OU defeito ósseo”.

Os autores selecionaram todos os títulos das pesquisas e avaliaram os critérios de elegibilidade descritos abaixo.

Crítérios de inclusão

(1) Estudos em humanos avaliando a MDE associada ao vidro bioativo no tratamento de defeitos infra-ósseos; (2) Estudos publicados em inglês e português.

Crítérios de exclusão

Cartas ao editor, editoriais ou “*Position papers*”; (2) Relatos de casos (3) Artigos que apresentassem informações insuficientes sobre o uso da MDE associada ao vidro bioativo; (5) Estudos in vitro ou em animais.

REVISÃO DE LITERATURA

Os defeitos ósseos periodontais representam as sequelas anatômicas em sentido apical, e que, em particular dizem muito a respeito da interação entre a progressão sítio específico e da anatomia local em que a característica principal é a perda de inserção, sua morfologia é determinada por uma variedade de fatores que incluem: localização dos microrganismos causadores na superfície radicular, anatomia tronco radicular, espessura do osso alveolar, posição dentro do processo alveolar, e a relação estreita com lesões periodontais adjacentes (isto é, a proximidade com outras superfícies radiculares envolvidas (Goldman & Cohen, 1958; Papapanou & Tonetti, 2000).

Cada defeito individual afetando um dente específico na dentição de um determinado paciente, portanto, apresenta uma anatomia única. Muitas tentativas, no entanto, têm sido feitas para classificar defeitos ósseos periodontais. Classificações são geralmente baseadas em critérios morfológicos específicos e destinam-se a orientar os clínicos no seu diagnóstico, tratamento e prognóstico (Goldman & Cohen, 1958; Papapanou & Tonetti, 2000).

Para a classificação dos defeitos infra-ósseos foi levado em consideração a morfologia do defeito em relação ao número de paredes ósseas residuais, largura do defeito (ou ângulo radiográfico), e em termos de sua extensão topográfica ao redor do dente. Sendo assim as características tanto morfológicas quanto extrínsecas direcionam a classificação do defeito e quanto à abordagem a ser feita. Defeitos de três paredes, de duas paredes e uma parede foram definidos com base no número de paredes ósseas alveolares residuais. Isto representa o sistema de classificação primária. Frequentemente, defeitos intra-ósseos apresentam uma anatomia complexa que consiste de um componente de três paredes na porção mais apical do defeito, e duas e/ou uma parede nas porções mais superficiais. Tais defeitos são frequentemente referidos como defeitos de combinação. Defeitos hemiseptal, isto é, defeitos verticais na presença de

raízes adjacentes e onde a metade de um septo permanece sobre um dente, representam um caso especial de defeito de uma parede (Periodontology, 2001). Vários autores também usaram termos descritivos para definir características morfológicas especiais: defeitos em forma de funil, defeitos fosso semelhante, trincheiras (Goldman & Cohen, 1958; Papapanou & Tonetti, 2000).

Na intenção de haver uma recuperação dos tecidos perdidos pela doença, iniciaram-se estudos em que o emprego de biomateriais foi testado. Em alguns estudos *in vitro* mostraram que a MDE tem grande papel sobre a diferenciação de diferentes tipos celulares do ligamento periodontal e alto poder angiogênico que auxilia na formação tecidual (Amin *et al.*, 2013). Também há estudos *in vivo* em animais utilizando defeitos em calvária de ratos avaliando o emprego da MDE ao vidro bioativo que mostram que essa associação tem um percentual de maior formação óssea (Potijanyakul *et al.*, 2010).

O vidro bioativo possui algumas propriedades interessante para seu emprego nas terapias de preenchimento de defeitos infra-ósseos como sua capacidade osteoestimuladora com atração de osteoblastos para sua superfície e deposição da matriz, sendo que apesar de um material sintético possui uma alta tolerância biológica, que assegura sua aplicabilidade clínica (Schepers & Ducheyne, 1997; Ducheyne & Qiu, 1999).

O uso da MDE tem já seu papel analisado clinicamente na literatura no qual foi realizado um estudo em humanos, em que se mostrou um procedimento seguro para aplicação clínica (Zetterstrom *et al.*, 1997). Em uma revisão sistemática Trombelli *et al.* (2002), mostrou que o uso da MDE pode ter um ganho significativo de nível clínico de inserção e diminuição na profundidade de sondagem, mas a técnica periodontal cirúrgica reconstrutiva ainda é bastante sensível e dependente de outros fatores além do biomaterial como, localização e características anatômicas do defeito ósseo, tipo de retalho a ser seguindo e característica do espaço interproximal, como a localização coronal da crista óssea alveolar e completo preenchimento do espaço interproximal por tecido gengival (papilas).

A MDE (Emdogain), quando utilizada em combinações com outros biomateriais como, por exemplo, a membrana de fibrina rica em plaquetas (FRP) parece não promover efeitos adicionais no tratamento de defeitos infra-ósseos em pacientes com periodontite crônica quando comparado ao uso de Emdogain apenas. O uso da MDE parece promover ganho nos níveis de inserção clínica e também na porcentagem de preenchimento ósseo sem diferenças estatísticas significantes comparado a técnica de Emdogain + FRP; tal fato pode ser justificado pelas propriedades físicas de ambos biomateriais

não serem rígidos, ocasionando em uma não manutenção do espaço (Aydemir Turkal H *et al.*, 2016).

As alterações na superfície radicular causadas pela doença periodontal afetam a cicatrização por meio da instabilidade da rede de fibrinas (Cochran & Wozney, 1999). Os procedimentos terapêuticos buscam a regeneração periodontal visando restabelecer totalmente a morfologia original e função dos tecidos de suporte. Sendo assim, o uso de biomodificadores nesta superfície tenta torná-la mais compatível com o coágulo e mais atrativa para a colonização celular, por isso eles são de fundamental importância no processo de regeneração.

DISCUSSÃO

O sucesso da regeneração com enxerto ósseo autógeno é facilitado por ele apresentar os três processos dos princípios bioativos: osteogênese, osteoindução e osteocondução (Garg, 2004). Porém, os substitutos ósseos têm origem estrutural similar aqueles do osso humano, melhorando sua capacidade osteoindutora sobre os minerais de origem sintética, que são introduzidos para preencher lacunas, funcionando como obturadores de defeitos periodontais biocompatíveis e com atividades biológicas variáveis (Rasperini *et al.*, 1999; Sculean *et al.*, 2002).

Segundo Hench (Hench, 1998), o uso do vidro bioativo particulado em defeitos periodontais corresponde à aplicação clínica mais importante do material. Estudos clínicos e histológicos, em animais e em pacientes, têm sido realizados para a avaliação do desempenho do material nessas situações (Karatzas *et al.*, 1999; Mengel *et al.*, 2003). Além das propriedades de osteocondução e osteoestimulação demonstradas com o uso do Vidro Bioativo particulado, também é atribuída ao material a capacidade de manutenção do espaço físico dos defeitos ósseos, evitando o colapso do retalho na área cirúrgica (Furusawa *et al.*, 1998). Algumas outras qualidades clínicas, como condensação favorável, bom mantenedor de coágulo e ação hemostática, têm sido relatadas (Schepers *et al.*, 1991; Schepers & Pinruethai, 1993; Fetner *et al.*, 1994).

Em um estudo feito por (Sculean *et al.*, 2005) Sculean *et al.* usando uma combinação de MDE e um vidro bioativo (BG) foi sugerido para impedir o colapso do retalho mucoperiosteal, minimizando assim retirada de tecido mole, entretanto, os resultados do estudo clínico controlado não conseguiram demonstrar que a combinação de MDE + BG pode resultar em melhorias maiores do que os obtidos após tratamento com BG sozinho. No entanto, ainda não havia estudos publicados que comparam o tratamento de defeitos infra-ósseos com uma combinação de MDE+BG à MDE sozinho.

O interessante em estudar o comportamento e a evolução desse biomateriais específicos, foi julgado oportuno e interessante tendo em vista a grande diversidade de biomateriais e substitutos ósseos disponíveis hoje no mercado. Apesar da regeneração completa do aparato de inserção não ser totalmente previsível e esclarecido, inúmeros trabalhos mostraram a possibilidade de se obter cicatrização por meio de RP, com formação de novo osso, LP e cimento em defeitos ósseos ao redor de dentes previamente contaminados pelo biofilme bacteriano utilizando-se o MDE (Silvestri *et al.*, 1999; Sculean Pietruska, 2005).

Pelos resultados estudados com o uso do MDE, acredita-se na possibilidade de o mesmo estimular a formação de um cimento acelular que não implicaria necessariamente que esse tecido mineralizado seja idêntico ao cimento acelular encontrado nas raízes dentárias (Gestrelus *et al.*, 2000). Sendo assim, a MDE foi recentemente sugerida como uma alternativa aos enxertos ósseos e às membranas, no tratamento dos defeitos periodontais infra-ósseos, pois possui o poder de mimetizar as fases embrionárias da odontogênese, caracterizando-se principalmente pela formação de um tecido mineralizado que serviria de matriz para o repovoamento de células provenientes do LP (Bosshardt *et al.*, 2005; Newman Takei, 2007).

O uso do derivado Bio-oss® com, ou sem o MDE no tratamento ósseo de defeitos periodontais, mostrou que independentemente da técnica escolhida, a restauração completa é difícil e frequentemente impossível de conseguir. A formação de um novo osso foi vista somente em alguns casos. Porém, nos estudos histológicos verificou-se que após o tratamento regenerativo com uso de membrana e MDE, o cimento acelular foi produzido (Pietruska, 2001; Ohana *et al.*, 2010). Ou seja, houve redução da inflamação, do sangramento à sondagem e da profundidade de sondagem, além de GIC. Isto se explica, pois o MDE interfere em estágios mais precoces da maturação osteoblástica ao estimular a proliferação celular, porém em células mais maduras da linhagem, ele favorece a diferenciação. Desta forma, devido ao uso do MDE, a resposta dos osteoblastos ocorreu nos três estágios diferentes da osteogênese (Schwartz *et al.*, 2000; Sculean Barbé, 2002).

A utilização clínica do MDE associado a partículas de vidro bioativo, e o uso do MDE isoladamente no tratamento de defeitos intra-ósseos profundos mostrou que ambas as terapias resultam em significativa redução da profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, logo a combinação do MDE e vidro bioativo não parecem melhorar os resultados clínicos (Sculean Pietruska, 2005), que diferente de outro estudo que sim observaram resultados favoráveis (Kuru *et al.*,

2006). Resultados similares foram observados com o uso do MDE em defeitos intra-ósseo combinado ou não a membrana GORE-TEX (Sipos *et al.*, 2005).

Estudos têm demonstrado que em defeitos amplos, uma combinação de MDE com produtos que mantêm o espaço, como enxertos ósseos ou substitutos, poderia ter a vantagem potencial de um melhor suporte da aba, o que o MDE sozinho, devido à sua formulação, não proporciona. (Hoffmann *et al.* 2016). Esses achados foram confirmados por uma meta-análise recente demonstrando benefícios adicionais quando a MDE foi combinado com enxertos ósseos bovinos para o tratamento de lesões intra-ósseas. (Tu YK *et al.* 2010)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MDE sozinha ou associada à materiais de enxertia óssea representa um promissor caminho para a regeneração de tecidos periodontais perdidos com a periodontite, podendo ser uma alternativa em associações ou mesmo em substituição ao uso de membranas na regeneração tecidual guiada, devido à possibilidade das proteínas da matriz do esmalte otimizarem o processo de regeneração periodontal. Porém, são poucos os resultados significativos que possam justificar sua ampla utilização, apesar de seu custo ser baixo comparado a outros materiais regenerativos. Sua indicação deve estar baseada em um bom diagnóstico periodontal e da morfologia do defeito ósseo.

Por isso, tornam-se necessários estudos para melhores esclarecimentos de interações e mecanismos celulares envolvidos no complexo de ação, que justificaria sua utilização, e a justificativa do uso de enxertos ósseos, além de como mantenedor de arcabouço e evitar colapso do retalho.

ABSTRACT

Periodontal regeneration aims to recover the lost structures (alveolar bone, cementum and periodontal ligament) as sequelae of periodontal disease. The knowledge derived from the enamel matrix (EMD) is in the literature a wide application, but its direct relationship associated with bioactive glass is poorly characterized in all its way in this context this study was proposed based on a literature review through databases (Pubmed, Scielo, lilacs), discuss important aspects of the evaluation of the clinical effectiveness of bioactive glass in combination with EMD (Emdogain) mainly intraosseous defects. Emdogain (EMD) alone or in association with other biomaterials of grafting appears to promote gains in the tissue regeneration of lost tissues by periodontitis, but its association

has few significant results that justify its wide use, its indication must be based on a good periodontal diagnosis and infra-osseous defect morphology. Thus, further studies are needed to elucidate interactions and cellular mechanisms involved in the action complex to justify its use.

UNITERMS: periodontal regeneration, Emdogain, Dental Enamel Proteins, bone defect.

DECLARAÇÃO: Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse e apoio financeiro relacionados ao presente artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontology* 2000. 2000;22:8-21.
- 2- Periodontology AAo. Glossary of periodontal terms: American Academy of Periodontology; 2001.
- 3- St George G, Darbar U, Thomas G. Inflammatory external root resorption following surgical treatment for intra-bony defects: a report of two cases involving Emdogain and a review of the literature. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(6):449-54.
- 4- Newman M, Takei H, Carranza F. *Periodontia Clínica*. 10 edição. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier. 2007:971-83.
- 5- Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(4):365-73.
- 6- Sculean A, Alessandri R, Miron R, Salvi GE, Bosshardt DD. Enamel matrix proteins and periodontal wound healing and regeneration. *Clinical Advances in Periodontics*. 2011;1(2):101-17.
- 7- 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. *Journal of periodontology*. 2000;71(7):1110-6.
- 8- Hammarstrom L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(9 Pt 2):658-68.
- 9- Heden G, Wennström J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26:855-60.
- 10- Lyngstadaas S, Wohlfahrt J, Brookes S, Paine M, Snead M, Reseland J. Enamel matrix proteins; old molecules for new applications. *Orthodontics & craniofacial research*. 2009;12(3):243-53.
- 11- Margolis H, Beniash E, Fowler C. Role of macromolecular assembly of enamel matrix proteins in enamel formation. *Journal of dental research*. 2006;85(9):775-93.
- 12- Slavkin H, Boyde A, editors. *Cementum-epithelial secretory product*. *Journal of dental research*; 1974: SAGE PUBLICATIONS INC 2455 TELLER RD, THOUSAND OAKS, CA 91320 USA.
- 13- Velasquez-Plata D, Scheyer ET, 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. *Journal of periodontology*. 2002;73(4):433-40.
- 14- Katuri KK, Kumar PJ, Swarna C, Swamy DN, Arun KV. Evaluation of bioactive glass and demineralized freeze dried bone allograft in the treatment of periodontal intraosseous defects: A comparative clinico-radiographic study. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(3):367-72.
- 15- Goldman HM, Cohen DW. The Infrabony Pocket: Classification and Treatment†. *Journal of periodontology*. 1958;29(4):272-91.
- 16- Amin HD, Olsen I, Knowles JC, Dard M, Donos N. Effects of enamel matrix proteins on multi-lineage differentiation of periodontal ligament cells in vitro. *Acta biomaterialia*. 2013;9(1):4796-805.
- 17- Potijanyakul P, Sattayasansakul W, Pongpanich S, Leepong N, Kintarak S. Effects of enamel matrix derivative on bioactive glass in rat calvarium defects. *The Journal of oral implantology*. 2010;36(3):195-204.
- 18- Ducheyne P, Qiu Q. Bioactive ceramics: the effect of surface reactivity on bone formation and bone cell function. *Biomaterials*. 1999;20(23-24):2287-303.
- 19- Schepers E, Ducheyne P. Bioactive glass particles of narrow size range for the treatment of oral bone defects: a 1–24 month experiment with several materials and particle sizes and size ranges. *Journal of oral rehabilitation*. 1997;24(3):171-81.
- 20- Zetterstrom O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, *et al*. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(9 Pt 2):697-704.
- 21- Trombelli L, Heitz-Mayfield LJ, Needleman I, Moles D, Scabbia A. A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(s3):117-35.
- 22- Aydemir Turkal H, Demirer S, Dolgun A, Keceli HG. Evaluation of the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. Six-month results of a randomized, split-mouth, controlled clinical study. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(11):955-964.
- 23- Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontology* 2000. 1999;19:40-58.

- 24- Garg A. Materials, timing, and techniques: immediate loading in extraction and grafted sites. Interview. Dental implantology update. 2004;15(8):57.
- 25- Rasperini G, Ricci G, Silvestri M. Surgical technique for treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): 3 case reports. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 1999;19(6):578-87.
- 26- Sculean A, Barbé G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brexch M. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. Journal of periodontology. 2002;73(4):401-8.
- 27- Hench LL. Bioceramics. Journal of the American Ceramic Society. 1998;81(7):1705-28.
- 28- Karatzas S, Zavras A, Greenspan D, Amar S. Histologic observations of periodontal wound healing after treatment with PerioGlas in nonhuman primates. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. 1999;19(5).
- 29- Mengel R, Soffner M, Flores-de-Jacoby L. Bioabsorbable membrane and bioactive glass in the treatment of intrabony defects in patients with generalized aggressive periodontitis: results of a 12-month clinical and radiological study. Journal of periodontology. 2003;74(6):899-908.
- 30- Furusawa T, Mizunuma K, Yamashita S, Takahashi T. Investigation of early bone formation using resorbable bioactive glass in the rat mandible. International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. 1998;13(5):672-6.
- 31- Schepers E, Clercq M, Ducheyne P, Kempeneers R. Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions. Journal of oral rehabilitation. 1991;18(5):439-52.
- 32- Schepers E, Pinruethai P, editors. A comparative study of bioactive glass and porous hydroxylapatite particles in periodontal bone lesions. Bioceramics Proceedings of the 6th International Symposium on Ceramics in Medicine Boston: Butterworth-Heinemann Ltd; 1993.
- 33- Fetner A, Hartigan M, Low S. Periodontal repair using PerioGlas in nonhuman primates: clinical and histologic observations. Compendium (Newtown, Pa). 1994;15(7):932, 5-8; quiz 9.
- 34- 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. Journal of clinical periodontology. 2005;32(1):111-7.
- 35- Silvestri M, Rasperini G, Euwe E. Enamel matrix derivative in treatment of infrabony defects. Practical periodontics and aesthetic dentistry : PPAD. 1999;11(5):615-6, 8.
- 36- Gestreluis S, Lyngstadaas SP, Hammarstrom L. Emdogain--periodontal regeneration based on biomimicry. Clinical oral investigations. 2000;4(2):120-5.
- 37- Bosshardt DD, Sculean A, Windisch P, Pjetursson BE, Lang NP. Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. Journal of periodontal research. 2005;40(2):158-67.
- 38- Ohana RAEH, da Costa Quaresma M, de Menezes SAF. Proteína da matriz do esmalte como recurso coadjuvante na terapia periodontal regenerativa--revisão de literatura. R Periodontia. 2010;20(1):7.
- 39- Pietruska MD. A comparative study on the use of Bio-Oss® and enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal bone defects. European journal of oral sciences. 2001;109(3):178-81.
- 40- Schwartz Z, Carnes Jr D, Pulliam R, Lohmann C, Sylvia V, Liu Y, *et al.* Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulates differentiation of osteoblast-like MG63 cells, and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. Journal of periodontology. 2000;71(8):1287-96.
- 41- Kuru B, Yılmaz S, Argin K, Noyan Ü. Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects. Clinical oral investigations. 2006;10(3):227-34.
- 42- Sipos P, Loos B, Abbas F, Timmerman M, Van der Velden U. The combined use of enamel matrix proteins and a tetracycline-coated expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane in the treatment of intra-osseous defects. Journal of clinical periodontology. 2005;32(7):765-72.
- 43- HOFFMANN, Thomas *et al.* Three-year results following regenerative periodontal surgery of advanced intrabony defects with enamel matrix derivative alone or combined with a synthetic bone graft. Clinical oral investigations. 2016;20(2):357-364.
- 44- Tu YK, Woolston A, Faggion CM Jr (2010) Do bone grafts or barrier membranes provide additional treatment effects for infrabony lesions treated with enamel matrix derivatives? A network meta-analysis of randomized-controlled trials. J ClinPeriodontol 37:59–79

Endereço para correspondência:

Prof. Dr Mario Taba Jr.

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, USP

Avenida do Café, S/N

CEP: 14040-904 - Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil

E-mail: mtaba@forp.usp.br

Tel: 0055-16-33154128

Fax: 0055 – 16 – 3315-3980