
DANIEL GIBERNE FERRO

Estudo clínico da aplicação de peptídeo sintético de adesão celular (PepGen-P15[®]) em lesões periodontais graves de cães

São Paulo
2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIEL GIBERNE FERRO

Estudo clínico da aplicação de peptídeo sintético de adesão celular (PepGen-P15[®]) em lesões periodontais graves de cães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária

Departamento:
Cirurgia

Área de concentração:
Cirurgia

Orientador:
Prof. Dr. Marco Antonio Gioso

São Paulo
2005

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.1546 FMVZ	Ferro, Daniel Giberne Estudo clínico da aplicação de peptídeo sintético de adesão celular (PepGen-P15™) em lesões periodontais graves de cães / Daniel Giberne Ferro. – São Paulo : D. G. Ferro, 2005. 123 f. : il. Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2005. Programa de Pós-graduação: Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia. Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Gioso. 1. Odontologia veterinária. 2. Enxerto em animais. 3. Implante ósseo animal. 4. Regeneração óssea. 5. Colágeno. 6. Cães. I. Título.
----------------	--

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: FERRO, Daniel Giberne

Título: Estudo clínico da aplicação de peptídeo sintético de adesão celular (PepGen-P15[®]) em lesões periodontais graves de cães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária

Data: ____ / ____ / ____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Ao espírito

Estas páginas traduzem a mínima fração de uma vida com um futuro tão certo quanto ela própria. A vida, aliás, é toda feita de frações, pequenos pedaços, células. E dá-se conta da existência destas frações somente quando uma delas desaparece. Só então se descobre que a vida não é um momento; tão somente um lugar. A vida não é uma profissão, nem um só amigo ou a família.

*A vida não exige status ou conquistas.
Na verdade, uma vida inteira é composta de atos, pensamentos e inter-relações.
Eu sou mais um; ou, quando muito, só mais um neste mundo. E dou graças à Deus pela minha vida. Agradeço porque me deu a chance de continuar a conduzi-la. E a conduzo...ainda que com a eterna, cruel e imensa dor da perda de uma das minhas mais preciosas frações.*

*Foi então que pude compreender: quando uma milésima fração desapareceu.
A fração que eu nem percebia em mim, talvez por não saber que as tais frações da vida existiam.*

Mas ela se foi e, na mesma fração de segundo em que ela me deixou, transformou-se na maior de todas e, por Deus, não se fez o Todo. Porque talvez não resistisse ao desaparecimento da pessoa que mais admirava e respeitava se eu não descobrisse que era mais uma parte da minha vida. E então, não veria a beleza das outras pequenas frações. Aquele que gerou minha vida tornou-se uma fração dela.

*Esta fração da minha vida, esta importante etapa eu dedico a você, meu querido, meu amado, meu eterno pai.
Com você e por você aprendi a valorizar à menor das frações da vida.*

Pureza

*À minha amada irmã Lígia,
retrato e prova da pureza e da bondade
que ainda pode existir no ser humano,*

dedico

Incomparável

*A façanha de educar alguém é uma provação que só
o ser humano foi capaz de impôr-se*

*Duvido da existência de alguém que conseguisse
fazê-lo melhor que você,
minha querida mãe*

*Não se pode agradecer aquilo que se tornou infinito,
sob pena de reduzi-la ao ínfimo plano das coisas terrenas*

*Por suas mãos,
o caráter e a retidão deixaram de ser palavras,
para fazer parte dos meus dias*

Minha vida

*Há alguns meses surgia uma
pequenina flor;
há uns poucos meses
terminava uma vida e começava outra;
há muitos dias atrás - mais até do que eu gostaria -
(porque o Tempo corre impiedosamente)
um pequeno ser apoderou-se de minha alma e,
desde então, não sou mais o mesmo.
Só então entendi o real sentido de amar...profundamente.
Amo muito mais,
preocupo-me ainda mais,
choro sem culpa e, acima de tudo,
digo a todos que o faço,
sem pudor algum.
À Mãité, meu anjo, meu bebê, minha vida,*

ofereço

Admiração

*Àquela que me deu
o que de mais perfeito pude fazer
até hoje;
a quem sabe como ninguém
ter força e personalidade sem deixar de
ser esposa, ser mãe, ser mulher;
a quem amo;
a você Michou*

agradeço

Reconhecimento

*À compreensão, ao companheirismo, à orientação,
aos sorrisos e descontentamentos; às decepções e aos
ensinamentos.*

*Dedico não à pessoa, mas às qualidades que fazem dela o grande
mestre eternizado.*

*Respeitosamente
Professor e amigo*

Marco Antonio Gioso

AGRADECIMENTOS

Aos animais que participaram deste estudo;

Aos seus proprietários, pela dedicação e confiança;

Aos amigos do Laboratórios de Odontologia Comparada: Leon, Juliana, Carla, João, Jonathan, às Fernandas (Hoffman, Lopes, Leirião), Cristina, Mariana;

Ao Centro Odontológico Veterinário – Odontovet – nas pessoas do amigo Herbert Lima Correa e Michele Venturini, pelo apoio e colaboração neste estudo;

Ao amigo Miron, funcionário dedicado e exemplar do HOVET-USP, que tanto colaborou para a realização deste experimento;

Ao Departamento de Cirurgia da FMVZ-USP, pela oportunidade;

À Herika que, ainda que por curto período, muito contribuiu na etapa final da fase experimental;

A todos os colegas veterinários do HOVET-USP, pelos encaminhamentos dos animais durante a fase de triagem e seleção dos casos;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marco Antonio Gioso, pela dedicação extremada à arte de ensinar;

À toda minha família, pela compreensão por tanto tempo de ausência;

À FAPESP, pelo apoio financeiro em todas as etapas do estudo.

RESUMO

RESUMO

FERRO, D. G. **Estudo clínico da aplicação de peptídeo sintético de adesão celular (PepGen-P15[®]) em lesões periodontais graves de cães.** [Clinical study of cell-binding peptide (PepGen-P15[®]) application in advanced periodontal lesions of dogs]. 2005. 123 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

Este estudo teve como objetivo avaliar clinicamente e radiograficamente a resposta de dentes com perda do nível clínico de inserção (NCI), bolsa periodontal, retração gengival e exposição de *furca* graus II e III após três e seis meses da intervenção cirúrgica de implante com um peptídeo sintético de adesão celular (PepGen P-15[®]). Vinte e um cães apresentados ao atendimento do Hospital Veterinário da FMVZ-USP foram anestesiados para tratamento periodontal e um total de 91 faces de dentes com perda do nível clínico de inserção foram tratadas, sendo que 45% (41 faces) receberam PepGen P-15[®] e 55% (50 faces) formaram o grupo controle, que recebeu tratamento convencional (raspagem e aplainamento radicular a céu aberto). Além destes, oito dentes estavam com exposição de furca dental, sendo que cinco receberam o peptídeo e três receberam tratamento convencional. Foram feitas radiografias de todos os procedimentos, além de exploração sub-gengival com sonda periodontal. Os animais foram novamente anestesiados após três meses e após seis meses, sendo submetidos às mesmas radiografias, sondagens e fotografias. Dos cinco dentes com exposição de furca que receberam o PepGen P-15[®], dois apresentaram redução do grau de exposição, dois não apresentaram alteração do quadro e um teve seu grau de exposição aumentado. No caso dos três dentes que receberam tratamento convencional, um mostrou redução do grau de furca, dois não apresentaram alteração e nenhum apresentou aumento do grau. Das 41 faces de dentes com perda do nível clínico de inserção e tratadas com o

peptídeo, observou-se, em média, uma taxa de recuperação do nível clínico de inserção de 40% aos seis meses. As faces que receberam tratamento convencional

ABSTRACT

ABSTRACT

FERRO, D. G. Clinical study of cell-binding peptide (PepGen-P15[®]) application in advanced periodontal lesions of dogs. [Estudo clínico da aplicação de peptídeo sintético de adesão celular (PepGen-P15[®]) em lesões periodontais graves de cães]. 2005. 123 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

The aim of this study was to evaluate the attachment loss, periodontal pocket, gingival resection and II and III furcation lesion response in teeth after 3 and 6 month with collagen cell-binding peptide (PepGen P-15[®]) graft application. Twenty one dogs from the FMVZ-USP Veterinary Hospital were anesthetized in order to accomplish periodontal treatment and 91 tooth faces with attachment loss were treated, with 45% (41 faces) receiving PepGen P-15[®] and 55% (50 faces) constituting the control group that received conventional treatment (muco-gingival flap and root planning). Eight teeth showed furcation lesions. Five received the peptide and three did not. The procedure was documented by radiography and all periodontal probing were photographed. After 3 and 6 month, the animals were re-anesthetized in order to accomplish new photography, radiography and periodontal probing exams. In the furcation exposure of teeth treated with PepGen P-15[®], two exhibited reduction of furcation degree, two did not change their conditions and one had the furcation enhanced after 6 month. The conventional treatment group presented one tooth with furcation reduction and no changes in two teeth. The 41 attachment loss faces that received graft material exhibited 40% of regeneration rate after 6 month. The control faces did not change their attachment level. The palatal face presented the better regeneration rates (40%) and the canines and molars teeth showed the better responses (57,14% and 65%, respectively). There was no post-surgical infection related to absence of oral home care. One owner (4,76%) reported

daily teeth brushing on his pet. It can be concluded that the PepGen P-15[®] helps a more rapidly periodontal structure re-attachment and regeneration, including alveolar bone. Its application is easy and practical and the post-surgical complications incidence is low. Nevertheless, more studies and researches are necessary to evaluate the amount and the quality of formed bone and periodontal ligament.

Key-words: Veterinary dentistry. Animal graft. Animal bone implant. Bone regeneration. Collagen. Dogs.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Demonstração da solubilização dos grânulos de PepGen P-15[®] com solução fisiológica a 0,9% (foto maior) e apresentação do frasco do produto (foto menor).....52
- Figura 2 - Após a solubilização, os grânulos agrupam-se em virtude da tensão superficial do líquido, permitindo transporte seguro até o sítio de aplicação53
- Figura 3 - Aspecto geral da cavidade oral de um dos cães antes do tratamento periodontal (notar presença de cálculo generalizado e retração de gengiva no elemento 108 - seta)55
- Figura 4 - Imagem da exploração da furca dental com grau III de exposição em dente quarto pré-molar superior direito. Notar que a sonda atravessa completamente o arco inter-radicular (seta)58
- Figura 5 - Exploração da face palatina de dente canino superior esquerdo com bolsa periodontal (4 mm de profundidade) antes do tratamento convencional (raspagem e aplainamento radicular).....59
- Figura 6 - Exploração da face palatina de canino superior direito com bolsa periodontal (7 mm de profundidade) antes do tratamento e aplicação do PepGen P-15[®]60
- Figura 7 - Imagem radiográfica mostrando área de radioluscência em região de furca dental (seta) do elemento 10861
- Figura 8 – Imagem radiográfica obtida imediatamente antes do tratamento de um molar inferior com lesão infra-óssea em raiz distal (seta vermelha), lesão supra-óssea em raiz mesial junto ao quarto pré-molar (seta azul) e perda óssea em região de furca dental (seta verde).....62
- Figura 9 - Retalho muco-gengival confeccionado em dente incisivo superior esquerdo. Observa-se a raiz livre de indutos e a porção de osso alveolar sobre a qual será aplicado o peptídeo (setas).....65

Figura 10 – Retalho muco-gengival rebatido para detoxificação das raízes e aplicação do PepGen P-15 [®] no quarto pré-molar superior direito	67
Figura 11 – Imagem mostrando o composto PepGen P-15 [®] acondicionado na região da furca (seta) do mesmo dente da figura anterior	68
Figura 12 - Dentes segundo e terceiro pré-molares superiores direitos com exposição de furca grau III. Imagem obtida após confecção do retalho muco-gengival.....	69
Figura 13 - PepGen P-15 [®] aplicado nas lesões de furca dos mesmo dentes da figura anterior.....	69
Figura 14 - Imagem da exploração da furca dental, seis meses após a aplicação do PepGen P-15 [®] , onde se observa grau I de exposição em quarto pré-molar superior direito (foto maior) comparada ao grau III na data da intervenção (foto menor)	78
Figura 15 - Imagem radiográfica mostrando área de radiopacidade em região de furca dental (seta) (foto maior) comparada à área de radiotransparência que a região apresentava seis meses antes, no momento da intervenção cirúrgica (foto menor). Mesmo dente da figura 14.....	78
Figura 16 - Imagem radiográfica obtida 6 meses após aplicação do PepGen P-15 [®] em dente molar inferior esquerdo. Observa-se imagem de radiopacidade óssea (setas na foto maior) nas regiões correspondentes às lesões observadas no dia da cirurgia de aplicação (setas na foto menor).....	92
Figura 17 - Imagem da lesão óssea em raiz mesial de molar correspondente à figura 16, após confecção do retalho muco-gengival e raspagem da superfície radicular mostrando perda do NCI de 10 mm.....	93
Figura 18 - Exame clínico realizado 6 meses depois mostrando recuperação do NCI em 5 mm no dente da figura 17	93
Figura 19 - Imagem radiográfica do molar inferior esquerdo (mesma da figura 18) obtida 3 meses após tratamento com PepGen P-15 [®]	94

-
- Figura 20 - Imagem radiográfica do molar inferior direito do mesmo animal da figura anterior, obtida 6 meses após o aplainamento das raízes afetadas sem a aplicação do PepGen P-15[®] (grupo controle).....94
- Figura 21 - Exploração da bolsa periodontal do canino superior esquerdo (grupo controle) três meses após o tratamento convencional (4 mm de profundidade) demonstrada na foto maior. Comparação com a exploração do mesmo dente com 4 mm de bolsa no dia da intervenção cirúrgica (foto menor)95
- Figura 22 - Exploração da bolsa periodontal do canino superior direito 3 meses depois do tratamento com PepGen P-15[®] (5,5 mm de profundidade) demonstrada pela foto maior. Comparação com a exploração do mesmo elemento dental com 7 mm de bolsa no dia da aplicação do peptídeo (foto menor)96

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 - Distribuição dos 21 animais atendidos para tratamento periodontal, segundo o sexo, idade em anos e peso em quilogramas e agrupados segundo a raça. São Paulo, FMVZ-USP, 2005-----74

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Distribuição do número absoluto e de porcentagem dos dentes com exposição de furca (EF) que receberam tratamento com PepGen P-15[®] e que não o receberam, agrupados segundo a evolução durante os 6 meses de estudo (redução da exposição de furca, sem alteração da exposição de furca, aumento da exposição de furca). FMVZ-USP, São Paulo, 2005 ----- 77
- Tabela 2 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) das faces dentais do grupo que recebeu PepGen P-15[®], mensurados nos três momentos (aplicação do peptídeo e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados de acordo com os tipos de elementos dentais a que cada face pertence. FMVZ-USP, São Paulo, 2005 ----- 80
- Tabela 3 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) das faces dentais do grupo controle, mensurados nos três momentos (cirurgia e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados de acordo com os tipos de elementos dentais a que cada face pertence. FMVZ-USP, São Paulo, 2005----- 81
- Tabela 4 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) do grupo controle, mensurados nos três momentos (cirurgia e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados de acordo com as faces dentais estudadas. FMVZ-USP, São Paulo, 2005 ----- 85
- Tabela 5 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) do grupo tratado com PepGen P-15[®], mensurados nos três momentos (aplicação do peptídeo e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados de acordo com as faces dentais estudadas. FMVZ-USP, São Paulo, 2005----- 87

Tabela 6 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) das faces dentais mensurados nos três momentos (cirurgia e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados nos dois conjuntos experimentais (o que recebeu PepGen P-15[®] e o que não o recebeu). FMVZ-USP, São Paulo, 2005----- 89

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Distribuição dos 21 animais segundo o número de indivíduos de cada raça. São Paulo, FMVZ-USP, 2005 ----- 75
- Gráfico 2 - Ilustração representando os dois grupos (o que recebeu PepGen P-15[®] e que não o recebeu) e o percentual de recuperação do nível clínico de inserção das faces dentais após três meses de tratamento. Estão agrupados segundo os tipos de dentes a que cada face pertence (caninos, incisivos, pré-molares e molares) ----- 82
- Gráfico 3 - Ilustração representando os dois grupos (o que recebeu PepGen P-15[®] e que não o recebeu) e o percentual de recuperação do nível clínico de inserção das faces dentais após seis meses de tratamento. Estão agrupados segundo os tipos de dentes a que cada face pertence (caninos, incisivos, pré-molares e molares) ----- 83
- Gráfico 4 - Ilustração representando o grupo controle e os valores absolutos dos níveis clínicos de inserção das quatro faces dentais nos três momentos do estudo ----- 86
- Gráfico 5 - Ilustração representando o grupo tratado com PepGen P-15[®] e os valores absolutos dos níveis clínicos de inserção das quatro faces dentais nos três momentos do estudo ----- 88
- Gráfico 6 - Histograma mostrando a frequência com que as porcentagens de recuperação do NCI ocorreram no grupo completo de faces que receberam tratamento convencional----- 90
- Gráfico 7 - Histograma mostrando a frequência com que as porcentagens de recuperação do NCI ocorreram no grupo completo de faces que recebeu tratamento com o PepGen P-15[®] ----- 90

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
BMP	bone morphogenetic protein
EF	exposição de furca dental
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
HOVET	hospital veterinário
kg	quilograma
LOC	Laboratório de Odontologia Comparada
MIB	matriz inorgânica de osso bovino
mm	milímetros
N	número total de itens ou indivíduos da amostra
NCI	nível clínico de inserção
p	nível de significância estatística
P-15	peptídeo sintético de adesão celular que mimetiza seqüência de 15 aminoácidos da cadeia α do colágeno do tipo-I
rhBMP-2	proteína morfogenética recombinante humana tipo-2
RTG	regeneração tecidual guiada
SRD	sem raça definida
TGF	tissue growth factor
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	29
1.1	PERIODONTIA VETERINÁRIA	29
1.2	OBJETIVOS	31
2	REVISÃO DE LITERATURA	33
2.1	O PERIODONTO E A MOLÉSTIA PERIODONTAL	33
2.2	EXAME CLÍNICO E CIRURGIA PERIODONTAIS	37
2.3	O PEPTÍDEO SINTÉTICO (PEPGEN P-15 [®]) ENTRE OS MATERIAIS APLICADOS NA REGENERAÇÃO ÓSSEA DE LESÕES PERIODONTAIS	42
3	MATERIAIS E MÉTODO	50
3.1	MATERIAIS	50
3.1.1	<i>Elementos dentais</i>	51
3.1.2	<i>Material de exame e documentação</i>	51
3.1.3	<i>PepGen P-15[®]</i>	52
3.2	MÉTODO	54
3.2.1	<i>Animais</i>	54
3.2.2	<i>Exame físico inicial</i>	56
3.2.3	<i>Técnica cirúrgica</i>	63
3.2.4	<i>Cuidados pós-operatórios</i>	70
3.2.5	<i>Exame de controle pós-operatório – radiografia, fotografia e sondagem periodontal</i>	70
3.2.6	<i>Análise estatística</i>	71
4	RESULTADOS	73
5	DISCUSSÃO	98
6	CONCLUSÃO	116
	REFERÊNCIAS	118

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Uma realidade que se mantém um tanto aquém do que já se poderia hoje observar é que as pessoas que detêm a posse de animais domésticos, em sua grande maioria, ainda não se conscientizaram da real importância do processo de higienização oral de seus animais.

Não obstante os avanços obtidos pela indústria de rações e de medicamentos, bem como dos tratamentos de enfermidades dos animais e dos recursos para seu diagnóstico, a doença periodontal ainda hoje é a moléstia que mais freqüentemente se observa em cães e em gatos, conforme relato de diversos autores, dentre eles Harvey e Emily (1993), que há algumas décadas vêm alertando para este fato.

Ressalta-se a necessidade de conscientização a respeito dos aspectos profiláticos da odontologia animal e do compromisso dos veterinários para com a profissão. E este começa exatamente com a prevenção das enfermidades de seus pacientes.

1.1 Periodontia veterinária

Ao atingir um estágio de cronicidade após longo período de atuação sobre as estruturas periodontais, a doença periodontal passa a comprometer a pedra fundamental de sustentação do elemento dental – o osso alveolar. Ainda hoje considera-se que, a partir deste momento, e já com a denominação de periodontite,

a moléstia adquire caráter irreversível, o que significa que a perda acumulada dos tecidos ósseos envolvidos não pode ser recuperada.

O advento dos mais diversos materiais de implante para tecidos, porém, tende a alterar este conceito. Quando se depara com enfermidades de tamanho potencial epidemiológico e agressor como a doença periodontal, faz-se urgente a descoberta de novos e eficientes medicamentos e técnicas de tratamento que objetivem a redução e o controle da moléstia. Além disso, a evolução da odontologia mundial caminha cada vez mais para a conservação dos elementos dentais naturais do indivíduo, o que vai de encontro direto aos problemas causados por um processo infeccioso nas estruturas do periodonto animal, descritas por Harvey e Emily em 1993.

Destaca-se neste trabalho a preocupação com os efeitos da doença periodontal avançada em cães, sua ação nas estruturas que compõem o periodonto de sustentação e de proteção, a necessidade de se evitar a exodontia em certos casos e a eficácia de um produto de última geração utilizado para agregação de células com potencial osteogênico em sítios alveolares. É a necessidade de se corrigir os defeitos ósseos criados em consequência da doença periodontal dos animais que motivou o desenvolvimento deste modelo experimental.

Os casos foram atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ-USP, centro de referência sul-americana em medicina veterinária. Fazendo justiça a este título, inúmeros são os animais que diariamente transitam pelas dependências do hospital-escola, o que o coloca entre os locais de maior amostragem de enfermidades animais, assegurando amostragem adequada ao que se propõe este estudo.

1.2 Objetivos

Avaliar a resposta clínica do uso de um peptídeo sintético que mimetiza o sítio de adesão do colágeno do tipo-I (PepGen P-15[®])¹ como auxiliar no processo de recuperação do osso alveolar e do epitélio nos casos de perda do nível clínico de inserção, naturalmente adquirido através da doença periodontal severa.

Comparar a evolução dos processos tratados com PepGen P-15[®] com a técnica convencional para tratamento de elementos dentais com perda do nível clínico de inserção, sem o uso de substâncias promotoras de crescimento de osso alveolar.

Avaliar a resposta clínica pós-operatória dos animais, a fim de se discutir possíveis complicações relacionadas ao uso de substâncias osteogênicas e condutoras de crescimento ósseo na cavidade oral dos cães.

Avaliar a necessidade de higienização mecânica do local implantado, comparando com as recomendações encontradas na literatura específica, com base na evolução da resposta reparadora do osso tratado.

¹ PapGen P-15[®] - Dentsply CeraMed Dental, Lakewood, CO.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

A doença periodontal é a moléstia que mais acomete cães e gatos (HARVEY; EMILY, 1993). O ramo da odontologia que estuda as estruturas que compõem o periodonto, saudável ou doente, e as formas de tratamento para a manutenção ou para o restabelecimento de sua saúde é a periodontia (WIGGS; LOBPRISE, 1997).

2.1 O periodonto e a moléstia periodontal

Anatomicamente, o periodonto é composto por gengiva, cemento, ligamento periodontal e osso alveolar (GIOSO, 2003; HARVEY; EMILY, 1993; WIGGS; LOBPRISE, 1997). O ligamento periodontal é constituído por fibras de tecido conjuntivo denso que, a partir do cemento, unem-se ao osso alveolar firmemente, com o auxílio das *fibras de Sharpey* (HARVEY, 1998; HENNET; HARVEY, 1992; SHACKLELDFORD, 1971). O epitélio aderido diretamente ao dente, chamado de epitélio juncional, mantém a gengiva presa ao elemento dental. Esta estrutura desempenha papel fundamental nas lesões do periodonto, principalmente na formação da bolsa periodontal (HENNET; HARVEY, 1992).

O processo alveolar é uma projeção do osso mandibular ou do osso maxilar, o qual se forma devido à presença do elemento dental no espaço alveolar. Anatomicamente, o osso alveolar é dividido em placa cribiforme, que mantém contato íntimo com o ligamento periodontal, porção de osso compacto das faces lingual e vestibular e osso alveolar de sustentação, composto basicamente de osso esponjoso. Vasos sanguíneos e linfáticos, além de nervos, penetram na placa cribiforme, atingindo a porção esponjosa do osso e o ligamento periodontal. Todas

estas estruturas, portanto, estão sob constante influência de respostas externas, sejam de forças físicas ou de substâncias químicas, e também sistêmicas (infecção, inflamação, intoxicação), respondendo a estes estímulos através de reabsorção ou, em alguns casos, de remodelação de sua estrutura (HARVEY; EMILY, 1993).

Estrutura fundamental para sustentação do dente em seu alvéolo, o ligamento periodontal é composto por um conjunto de fibras de tecido conjuntivo que ligam a raiz do dente e a placa cribiforme firmemente. Grande quantidade de células, vasos sangüíneos e linfáticos, nervos, pequenas fibras elásticas e outras substâncias estão presentes neste ligamento que, por este motivo, está também sob forte influência das modificações que ocorrem na cavidade oral e em toda a economia do animal (WIGGS; LOBPRISE, 1997).

Há uma estreita correlação entre a destruição dos tecidos periodontais e a presença de placa bacteriana, palavra que encontra sinonímia em termos como biofilme e induto mole. Em seu estudo pioneiro, Løe, Theilad e Borghlum (1965) concluíram que a inflamação dos tecidos gengivais começa a se desenvolver entre o décimo e o vigésimo segundo dia após a interrupção da higiene oral em seres humanos. Também perceberam que o material que compõe o biofilme, principalmente quando alojado no sulco gengival, não é removido naturalmente pelo fluxo salivar, pela língua, pela abrasão dos alimentos ou dos lábios.

O processo destrutivo é desencadeado pelo acúmulo de placa bacteriana e seus componentes, próximo à gengiva e dentro do sulco gengival. Após um período de organização que varia de 24 a 48 horas, inicia-se inflamação dos tecidos envolvidos. Ao se organizar, a placa bacteriana cria um ambiente propício à proliferação de bactérias anaeróbias na boca. São esses organismos que, através

do seu metabolismo, liberam toxinas com grande capacidade de invasão e destruição do tecido gengival adjacente (HARVEY; EMILY, 1993).

Ainda que a escovação dental seja a maneira mais efetiva de controle da placa bacteriana e das doenças que ela acarreta, é pequeno o número de proprietários que mantêm higienização diária da boca de seus cães. Um estudo feito em 1994 nos Estados Unidos mostrou que cerca de um ano após orientações recebidas, 29% dos proprietários ainda mantinham escovação diariamente em seus animais (MILLER; HARVEY, 1994).

Em outro estudo, ao longo de seis meses, Grossman et al. (1986), mostraram que o gluconato de clorexidina a 0,12% foi eficaz na redução da gengivite, controlando o processo inflamatório e o sangramento gengival em seres humanos. Em sua revisão, Greenstein, Berman e Jaffin (1986), concluíram que o uso de clorexidine durante e logo após a cirurgia da cavidade oral, facilitou o processo de reparação do periodonto, devido à sua ação anti-séptica e também por reduzir a gengivite. Diversos estudos têm creditado resultados favoráveis ao uso da clorexidina a 0,12% como auxiliar no tratamento de lesões periodontais, tanto nos casos de cirurgia como em tratamentos não invasivos (GREENSTEIN; BERMAN; JAFFIN, 1986; GROSSMAN et al., 1986; NEWMAN et al., 1989; SANZ et al., 1989).

A continuidade do processo, ou seja, sob a ausência de higienização adequada dos tecido orais, aumenta a inflamação e pode tornar crônico o processo instalado. A doença crônica que afeta as estruturas de suporte e proteção do dente é chamada de periodontite (CAFFESSE; DE LA ROSA; MOTA, 2002). Nesta etapa, inicia-se a perda do osso alveolar que pode levar à perda do próprio elemento dental (HARVEY; EMILY, 1993).

À medida que o agente agressor mantém-se atuante, inicia-se resposta imunológica de caráter humoral, resultando em liberação de prostaglandinas e outros mediadores da inflamação, estimulação de osteoclastos e ativação de enzimas (proteases e collagenases), agravando a destruição das estruturas de sustentação do dente (GIOSO, 2003; PAGE; SCHRÖEDER, 1976).

Hennet e Harvey (1991) fizeram uma revisão a respeito dos organismos que compõem a placa bacteriana de cães e que são responsáveis diretos pelo processo de destruição do periodonto. Nos casos de periodontite, de 74 a 95% dos microorganismos que atuavam na doença eram anaeróbios. Destes, cerca de 30% eram *Bacteroides* pigmentados e quase 40% era composto de *Fusobacterium*, além da presença de *Espiroquetas*. O mesmo trabalho mostrou que alguns organismos, principalmente o *Actinobacillus actinomicetencomitans*, apresentaram potencial imunossupressivo, através do qual conseguiu-se suprimir a resposta linfocitária do animal e degradar moléculas de IgA, o que contribuiu para a manutenção da doença.

A doença periodontal ocorre não só devido à placa supragengival, mas principalmente, em decorrência da placa que está no espaço subgengival, região formada entre a gengiva marginal e a porção cervical da coroa dental (GIOSO, 2003; HARVEY; EMILY, 1993; HENNET; HARVEY, 1992). Esta gengiva marginal torna-se edemaciada, friável e, em alguns casos, pode hiperplasiar em sentido coronal, gerando falsas bolsas periodontais.

A bolsa periodontal verdadeira, porém, forma-se quando a cadeia de destruição tecidual mantém-se no sulco gengival. O epitélio juncional, região especializada de adesão de tecido gengival, passa a sofrer ação das toxinas. Esta estrutura, então, desloca-se em direção ao ápice, mantendo-se sempre próxima à

crista alveolar, aumentando assim a profundidade do sulco e expondo parte da raiz e do cemento. Com o aumento da profundidade da bolsa e com a manutenção do osso alveolar presente além desta margem, forma-se a bolsa infra-óssea. O processo pode, no entanto, ser acompanhado pela reabsorção do osso alveolar que, nos casos de dentes com mais de uma raiz, acarreta em exposição da região formada por duas raízes, que tem formato de arco, e que é chamada de *furca dental*. Neste estágio em que há comprometimento de estrutura óssea, a doença periodontal é irreversível (GIOSO, 1998, GIOSO, 2003; HARVEY; EMILY, 1993).

Com a progressão da doença, mais tecido de sustentação e mais osso serão destruídos até um ponto em que o dente perde a sustentação do ligamento periodontal, torna-se luxado no alvéolo e é eliminado (HARVEY; EMILY, 1993; HARVEY, 1998). Em 1998, Gioso concluiu que este processo tem evolução mais rápida em cães de pequeno porte, os quais, por consequência, apresentam perda de elementos dentais em idades menos avançadas se comparados com cães de médio e grande porte.

2.2 Exame clínico e cirurgia periodontais

A presença de bolsa periodontal e de exposição da furca dental podem ser evidenciadas através de sondagem periodontal e de radiografias intra-orais. A profundidade da bolsa periodontal é medida em milímetros e é determinada pela mensuração da margem da gengiva livre até o epitélio de aderência da gengiva ao dente. A perda real de inserção do epitélio também chamada de nível clínico de inserção (NCI), porém, é medida desde a junção amelo-cementária até o epitélio de aderência que interrompe a penetração da sonda no sulco gengival ou na bolsa

periodontal. A sonda milimetrada permite que se faça mensuração precisa da extensão da migração do epitélio e, conseqüentemente, do tamanho da bolsa formada a partir da lesão (HARVEY; EMILY, 1993).

A sondagem deve ser realizada de maneira gentil, paralela ao longo eixo do dente, circundando todas as suas faces. Nos dentes com mais de uma raiz, a sondagem deve abranger o espaço entre as duas raízes para diagnóstico de exposição de furca (HARVEY; EMILY, 1993; HOLMSTROM; FROST; GAMMON, 1992; WIGGS; LOBPRISE, 1997). O aparecimento de furca dental na cavidade oral indica que o osso alveolar, que antes preenchia o espaço entre duas raízes do mesmo dente, foi reabsorvido devido à doença periodontal avançada (HARVEY; EMILY, 1993). A exposição da furca pode ser incompleta (graus I e II), quando se observa a formação de cava, mas a sonda não atravessa o arco inter-radicular por completo; ou pode ser completa (grau III), quando a sonda periodontal consegue atravessar o espaço da furca em sentido vestibulo-lingual (HARVEY; EMILY, 1993; WIGGS; LOBPRISE, 1997).

O diagnóstico das lesões ósseas causadas pela doença periodontal deve, na maioria das vezes, passar pelo exame radiográfico intra-oral. A radiografia intra-oral é aplicada para determinar a extensão de perda óssea ao redor do ápice radicular ou ao redor de toda a raiz, em região da furca dental, a fim de se estabelecer um plano de tratamento e de se estabelecer um prognóstico preciso (DeFORGE; COLMERY, 2000).

As duas técnicas aplicadas à radiografia intra-oral em cães e gatos são as técnicas do *paralelismo* e da *bissetriz* (DeFORGE; COLMERY, 2000; HOLMSTROM; FROST; GAMMON, 1992). A técnica conhecida como bissetriz é utilizada a fim de

minimizar as distorções de imagem causadas pela impossibilidade de se posicionar o filme radiográfico de forma paralela ao eixo central do dente. De maneira semelhante, o paralelismo é implantado com o intuito de reduzir as distorções criadas pelas diferenças de distância entre o objeto e o filme que a técnica da bissetriz acarreta (DeFORGE, 1997). Indica-se a técnica do paralelismo para avaliação dos dentes caudais da mandíbula. Em qualquer região da boca onde não se consegue posicionar o filme radiográfico paralelamente à estrutura a ser radiografada, preconiza-se a aplicação da técnica da bissetriz (HOLMSTROM; FROST; GAMMON, 1992). É o caso de todos os dentes da maxila, caninos e incisivos e alguns pré-molares da mandíbula.

Tanto a furca exposta do dente quanto a bolsa periodontal são sítios de maior deposição de alimento, *debris* celulares, placa bacteriana e cálculo. São, portanto, focos de agravamento do processo de destruição do periodonto (HARVEY; EMILY, 1993; HENNET; HARVEY, 1992). Bolsas mais profundas que 4 mm não permitem a remoção adequada do cálculo depositado sem que se realize afastamento da mucosa e gengiva para melhor observação da raiz e do osso acometidos (GIOSO, 2003; HENNET; HARVEY, 1992; WIGGS; LOBPRISE, 1997).

Uma das técnicas cirúrgicas freqüentemente utilizadas nos procedimentos periodontais é o retalho gengival ou ainda o retalho muco-gengival (WIGGS; LOBPRISE, 1997). Widman² (1918, apud RAMFJORD; NISSLE, 1974, p. 601-607) apresentou uma técnica de cirurgia para tratamento de bolsas periodontais em humanos que ainda hoje, após modificações (LEVINE, 1972; RAMFJORD; NISSLE, 1974) é amplamente utilizada. Fedi e Vernino (1995) consideram que a técnica

² WIDMAN, L. The operative treatment of pyorrhoea alveolaris. A new surgical method. *Sv. Tandl. Tidsk.*, Dec., 1918.

cirúrgica de retalho gengival deve ser utilizada quando da necessidade de alguns destes procedimentos:

- acesso à raiz dental para detoxificação;
- redução de bolsas periodontais que se estendem até ou além da junção muco-gengival;
- preservação ou criação de local adequado de gengiva aderida;
- acesso ao osso alveolar para tratamento de defeitos ósseos.

Os retalhos são classificados de acordo com os tecidos epiteliais que abrangem e com seu posicionamento. No primeiro caso, pode-se realizar *retalho mucoperiostal*, se ele alberga gengiva, mucosa, submucosa e periósteo; ou o *retalho de mucosa* que envolve gengiva, mucosa e submucosa, mas não o periósteo. De acordo com seu posicionamento, o retalho pode ser *reposicionado* ou *apicalmente posicionado*. Em ambos os casos podem-se utilizar qualquer um dos tipos descritos anteriormente, ainda que seja mais freqüente a utilização do retalho mucoperiostal (FEDI; VERNINO, 1995).

O retalho reposicionado é usado quando da necessidade de recolocação do tecido rebatido próximo ou no mesmo local de onde foi retirado. São os processos que exigem exposição grande da raiz para limpeza e retirada de debris, acesso e tratamento de defeitos ósseos, redução de bolsas periodontais através do restabelecimento da gengiva aderida o mais coronalmente possível (FEDI; VERNINO, 1995).

O uso do retalho apicalmente posicionado dirige-se aos casos nos quais se necessita reduzir bolsas através do posicionamento apical da gengiva, aumentar a

região queratinizada ou de gengiva aderida ou mesmo expor uma maior área da região da raiz (FEDI; VERNINO, 1995; RAMFJORD; NISSLE, 1974).

Após o tratamento convencional da doença periodontal através da raspagem do cálculo dental, aplainamento radicular e polimento dos dentes, o processo de destruição encerra-se, até o momento em que a placa bacteriana novamente inicie produção de metabólitos, na ausência de higienização. O osso alveolar perdido, porém, não se regenera. Pesquisas vêm sendo realizadas no sentido de se conseguir a condução ou a indução da nova formação de osso e dos tecidos que compõem as estruturas do periodonto de sustentação (HIATT; SCHALLHORN; AARONIAN, 1978).

Quando há perda extensa de ligamento e de osso alveolar na doença periodontal, a única maneira de recuperar o tecido ósseo é a *regeneração tecidual guiada* (RTG), que controla a velocidade de reparação das células das estruturas periodontais. As células do epitélio juncional são as primeiras a se fixar ao dente após o tratamento periodontal com reposicionamento do retalho. Neste processo, não há tempo para que o tecido conjuntivo gengival e o ligamento periodontal adiram ao elemento dental raspado. A reparação do ligamento periodontal e do tecido ósseo é sempre mais lenta que a do epitélio juncional. Mesmo com a formação de novo osso alveolar, o que se forma é um epitélio juncional longo entre a raiz e o osso recém-formado (CATON; ZANDER, 1976; LISTGARTEN; ROSEMBERG, 1979). A formação do osso, *per se*, não garante regeneração, ainda que promova boa reparação. Mas a regeneração exige não somente osso, mas também cimento e ligamento periodontal funcionalmente aderido (CAFFESSE; DE LA ROSA; MOTA, 2002).

O epitélio juncional longo pode impossibilitar o crescimento ósseo e de células pluripotentes do ligamento periodontal por constituir barreira mecânica. Os materiais utilizados para RTG guiam as estruturas para sua fixação ao dente, fazendo com que se restabeleça a anatomia periodontal muito próxima à anatomia normal, o que inclui a recuperação óssea, pois as células do ligamento periodontal poderão estabelecer-se inicialmente (LISTGARTEN; ROSEMBERG, 1979).

Não obstante os obstáculos criados pelo epitélio na reparação óssea, também o tipo de defeito a ser implantado exerce influência sobre o resultado final. O número de paredes ósseas que a lesão periodontal apresenta (defeito de uma, duas, três ou quatro paredes) acarreta maior ou menor resposta ao tratamento instituído. Sabe-se que os defeitos de três paredes apresentam os resultados mais satisfatórios até o momento. Em estudo realizado em cães da raça Beagle, Chang-Sung Kim et al., (2004) produziram cirurgicamente defeitos de uma, duas e três paredes. Seus resultados mostraram que as lesões de uma parede apresentaram as menores porcentagens de reparação óssea e a formação de novo epitélio mais apical dentre os três grupos. Além disso, observaram significativa formação de cimento nos defeitos de três paredes.

2.3 O peptídeo sintético (PepGen P-15[®]) entre os materiais aplicados na regeneração óssea de lesões periodontais

A reconstituição óssea é um processo dinâmico ao qual somam-se eventos seqüenciados que promovem a regeneração do tecido. Três etapas distintas estão envolvidas neste processo: inflamação, reparação e remodelagem. Em cada uma

delas há a presença de fatores de crescimento, diretamente no local de reparação ou advindos de locais distantes para ajudar no processo (MILLIS, 1999). Para que estes fatores cheguem em quantidade adequada ao sítio de reparação, é importante a formação de coágulo sangüíneo, o qual auxilia também na produção de um tampão de fibrina, responsável pelo arcabouço inicial de cicatrização local (GIOSO, 2003).

Deve-se esclarecer algumas diferenças de terminologia relacionadas às técnicas de enxertia e de implante de acordo com Martinez e Walker (1999). Os enxertos são tecidos vivos transportados a outro sistema vivo para sua reparação. Já os implantes são materiais, orgânicos não-vivos ou sintéticos, usados com a mesma finalidade. Além disso, segundo a sua origem, podem ser *autógenos* se o indivíduo doador e receptor for o mesmo; *alógeno*, caso os indivíduos forem diferentes, mas da mesma espécie; *xenógeno* quando as espécies a que pertencem doador e receptor forem diferentes; e *aloplástico* quando a origem do material for sintética.

Alguns trabalhos têm sido apresentados com o intuito de experimentar o uso de materiais que auxiliam no processo de crescimento ósseo para reparação de processos periodontais em animais. Estes estudos mostram diversas substâncias que contribuem para a formação de osso (GROSS, 1997), tais como osso autógeno (SMITH, 1995), compostos minerais sintéticos (DeFORGE, 1997), compostos minerais não sintéticos (YUKNA, 1989), proteínas morfogenéticas (JOHNSON; URIST; FINERMAN, 1988) e peptídeos sintéticos associados a compostos minerais naturais (BARBOZA et al., 2002; BHATNAGAR et al., 1999; KRAUSER; ROHRER; WALLACE, 2000; LALLIER et al., 2003; YUKNA et al., 1998; YUKNA; SALINAS; CARR, 2002).

Estes materiais são classificados em três grupos, de acordo com sua forma de atuação. Os materiais *osteogênicos* promovem formação e desenvolvimento de osso mesmo na ausência de células mesenquimais indiferenciadas; materiais *osteoindutores*, que transformam as células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos ou condroblastos através de fatores de crescimento existentes em osso vivo; materiais *osteocondutores*, que fornecem uma matriz física que compõe um arcabouço inerte para a deposição do novo osso (GROSS, 1997).

Muitos estudos foram realizados utilizando-se proteínas morfogenéticas bovinas (BMPs) e proteínas morfogenéticas recombinantes humanas (rhBMP-2), com o intuito de se estudar a reparação de tecido ósseo e conjuntivo em lesões periodontais de animais e seus resultados mostraram-se controversos (BARBOZA et al., 2000; KINOSHITA et al., 1997; SIGURDSSON; NGUYEN; WIKESJÖ, 2001; WIKESJÖ et al., 1999)

Qian e Bhatnagar (1996) desenvolveram um material sintético composto por peptídeo sintético que foi chamado de P-15, associado à matriz inorgânica de osso bovino (MIB), tornando-se os pioneiros na utilização desta nova tecnologia de implantes ósseos. Este composto MIB/P-15 recebeu o nome comercial de PepGen P-15[®]. Os autores apresentaram o P-15 como sendo a cópia sintética de uma pequena seqüência de aminoácidos presente no colágeno do Tipo-I. Este sítio está íntima e exclusivamente relacionado ao processo de adesão celular, o qual promove sinalização para que células indiferenciadas transformem-se, particularmente, em fibroblastos e osteoblastos (BARBOZA et al., 2002; BHATNAGAR et al., 1999; VALENTIN; WEBER, 2004).

O peptídeo sintético apresenta características peculiares frente aos demais osteoindutores. Sua forma de ação potencializa o poder de células indiferenciadas a

produzir matéria óssea. Ao mimetizar a seqüência de 15 aminoácidos, idêntica à seqüência contida nos resíduos 766-780, da cadeia α_1 do colágeno tipo-I (GTPGPQGIAGQRGVV), responsáveis pela sinalização de células indiferenciadas, o agregado P-15 sinaliza para que estas células diferenciem-se em fibroblastos e osteoblastos. Neste momento haverá liberação pelas próprias células, de fatores de crescimento celular (BMPs e TGFs, por exemplo), os quais auxiliarão no processo de maturação celular (VALENTIN; WEBER, 2004).

Os agregados de P-15 utilizam como veículo os grânulos de um mineral anorgânico de origem bovina que compõe o PepGen P-15[®] e em cada grão deste mineral são aderidos diversos P-15. Isso torna o PepGen P-15[®] um potente osteocondutor/osteoadutor (BHATNAGAR et al., 1999).

A MIB é uma matriz óssea natural microporosa, xenoplástica e com desproteinização comprovada. É uma substância aprovada pela Food and Drug Administration para implante de defeitos ósseos periodontais (QIAN E BHATNAGAR, 1996). Este material desempenha um papel importante no processo de adesão celular por carrear inúmeras seqüências de P-15, por dar sustentação e formar o arcabouço necessário à estabilização do material e à formação do osso, além de cumprir a função de condutor para que novas células possam aderir e se proliferar no sítio (BHATNAGAR et al., 1999). Um único grão de MIB pode conter muitas partículas de P-15, mimetizando diversas fitas de colágeno em um só grânulo (BHATNAGAR et al., 1999; QIAN E BHATNAGAR, 1996).

Ainda que seja recente o uso do PepGen P-15[®], já há estudos clínicos e de longo prazo para se avaliar a resposta do produto em lesões periodontais. Em um deles (YUKNA et al., 2002) observaram a ação do PepGen P-15[®] em defeitos infra-ósseos de 25 pacientes humanos por até três anos. Obteve valores médios para

níveis clínicos de inserção de 5.4 mm na data da cirurgia e 4.5 mm, seis meses depois (16,6% de recuperação de aderência). Em avaliação três anos após a cirurgia, os valores mostraram média de 3.8 mm de profundidade (29,6%), porém sem diferença estatisticamente significativa.

Estudos realizados há cerca de dez anos têm demonstrado resultados satisfatórios relacionados ao uso de peptídeo sintético de adesão celular (P-15). Alguns destes trabalhos (MOSES et al., 1997; SADEGHI et al., 1993) apresentaram um aumento em até três vezes em relação à capacidade de adesão celular nos locais que continham o PepGen P-15[®]. Nestes, observou-se não somente maior proliferação celular como também a potencialização da capacidade de síntese protéica das células.

Em estudo realizado com tíbias de coelhos, todos os defeitos ósseos provocados experimentalmente e que foram tratados com PepGen P-15[®] apresentaram significativo aumento na neoformação de osso cortical quando comparado ao grupo controle que não recebeu o peptídeo (SCARANO et al., 2003).

Usando o peptídeo em cirurgia de elevação de seio maxilar, Krauser, Rohrer e Wallace (2000) conseguiram reduzir à metade o tempo necessário para a mesma neoformação óssea quando comparado ao uso de material osteocondutor.

Estudando células osteoblásticas *in vitro*, Kubler et al. (2004) compararam cinco materiais para implante ósseo. O PepGen P-15[®] apresentou, entre todos, a mais alta taxa de proliferação e diferenciação, seguido pela hidroxiapatita bovina (alta temperatura) (Osteograft[®]), hidroxiapatita de corais (Algipore[®]), Fosfato alfa-tricálcio (Bio-Base[®]) e, por último, hidroxiapatita bovina (baixa temperatura) (Bio-Oss[®]).

Estudando a viabilidade das células em contato com matriz óssea inorgânica com e sem o peptídeo P-15, Hanks e Atkinson (2004) mostraram que o peptídeo pode modular o número de células e a estrutura do tecido em formação através do aumento da viabilidade da célula de adesão e controlando o processo de apoptose celular.

Da mesma maneira, Thorwarth et al. (2005a) mostraram que a MIB potencializada com o P-15 promoveu significativo aumento da produção de tecido mineralizado. No terceiro dia após a cirurgia, o exame histológico já mostrava formação óssea acelerada. A adição do P-15 promoveu grande mineralização em estágios iniciais após a sua aplicação (THORWARTH et al., 2005b).

Outro enfoque que tem sido dado à capacidade osteogênica do PepGen P-15[®] diz respeito à diferenciação de fibroblastos que poderiam auxiliar na regeneração de estruturas como o ligamento periodontal, processo fundamental para a caracterização da regeneração do periodonto como um todo (LALLIER et al., 2001; LALLIER et al., 2003; MOSES et al., 1997; SADEGHI et al., 1993). Estudos *in vitro* têm mostrado a eficácia do PepGen P-15[®] para aumentar a taxa de adesão de fibroblastos do ligamento periodontal ao osso de bovino (MIB) logo no início do processo de reparação (MOSES et al., 1997), mas não comprovaram a capacidade de promover sua proliferação (LALLIER et al., 2001; LALLIER et al., 2003).

A regeneração do tecido ósseo periodontal exige a criação de um espaço entre o osso e o retalho muco-gengival antes que as células do epitélio de aderência cresçam apicalmente e impeçam a proliferação do osso. Diversos materiais, inclusive os já citados, têm sido estudados para que se consiga manter esta

tempo suficiente para se multiplicarem sem que haja a barreira física do epitélio (BARBOZA et al., 2002).

MATERIAIS E MÉTODO

3 MATERIAIS E MÉTODO

O grupo de animais estudados foi composto por 21 cães com ou sem raça definida, de ambos os sexos, atendidos no hospital veterinário da FMVZ-USP, para tratamento de doença periodontal avançada. Não foi estabelecido critério de seleção quanto ao porte dos animais, peso ou raça em virtude do caráter de avaliação clínico-cirúrgica do estudo, bem como da preocupação de se acompanhar um grupo de animais que se aproximasse do conjunto real de pacientes atendidos na rotina da odontologia veterinária.

3.1 Materiais

Todos os animais foram submetidos a exames prévios de bioquímica sérica (dosagens de ALT, AST, fosfatase alcalina, uréia e creatinina), hematológicos (hemograma completo) e cardiológico (eletrocardiografia). Somente os animais sem quaisquer alterações nestes exames foram incluídos no estudo. Também não foram incluídos os animais que apresentavam históricos de outras alterações sistêmicas ou que estavam sendo submetidos a outro tipo de tratamento.

Sob anestesia geral, os animais foram submetidos a tratamento periodontal convencional e os dentes que apresentavam perda do nível clínico de inserção (NCI) do epitélio juncional igual ou maior a 4 mm foram considerados aptos para compor o grupo de estudos. Não foram considerados aqueles dentes com falsas bolsas periodontais causadas pelo processo de hiperplasia gengival.

3.1.1 Elementos dentais

Foram avaliadas as faces mesial, palatina (ou lingual), distal e vestibular de cada dente para, então, individualmente, comporem-se dois grupos: um grupo que recebeu o peptídeo e outro grupo, denominado de grupo controle, que recebeu tratamento convencional de raspagem e aplainamento radicular.

Elementos dentais com mobilidade grau III também não foram utilizados, sendo realizada a sua extração. Diante de faces com bolsa periodontal igual ou superior a 4 mm, procedeu-se com a documentação radiográfica e macro-fotográfica e realização do procedimento cirúrgico.

3.1.2 Material de exame e documentação

Para avaliação da perda do NCI dos dentes foi utilizada exploração manual com sonda periodontal convencional³ milimetrada, medindo-se a partir da junção amelo-cementária até o local de aderência do epitélio juncional no dente.

Todos os dentes tratados foram radiografados através das técnicas intra-orais estabelecidas bem como submetidos à documentação fotográfica com câmera digital⁴ durante o exame de profundidade das bolsas periodontais.

³ Sonda periodontal dupla, Duflex, SSWhite, Rio de Janeiro, Brasil;

⁴ Coolpix 3100, Nikon Corp., Tokyo, Japão.

3.1.3 PepGen P-15[®]

Para a realização do implante ósseo, utilizou-se o peptídeo sintético associado à matriz inorgânica de osso bovino (PepGen P-15[®]) (Figuras 1 e 2) em 40 faces de dentes e em mais cinco dentes com lesões de furca dental. Outras 51 faces e mais três dentes com lesão de furca não receberam o PepGen P-15[®] (grupo controle).

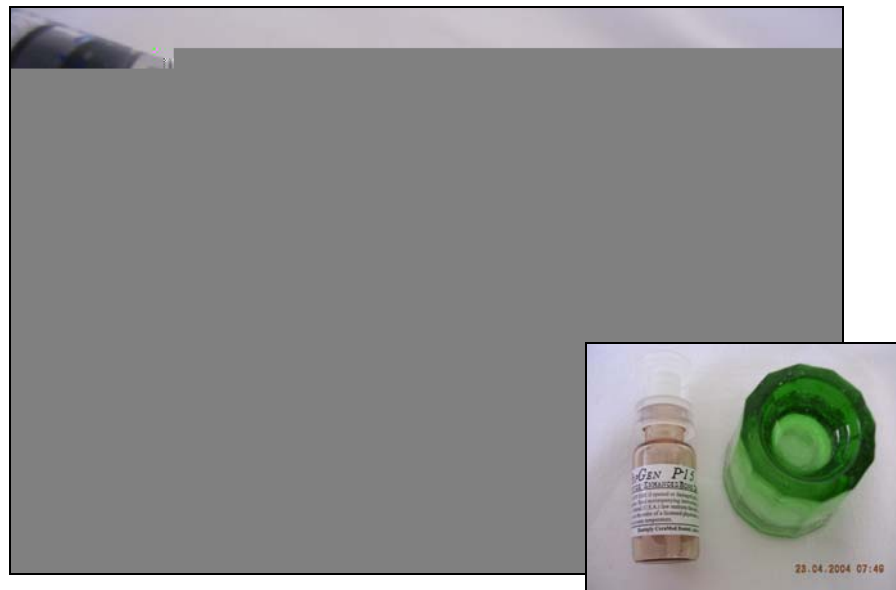


Figura 1 - Demonstração da solubilização dos grânulos de PepGen P-15[®] com solução fisiológica a 0,9% (foto maior) e apresentação do frasco do produto (foto menor)



Figura 2 - Após a solubilização, os grânulos agrupam-se em virtude da tensão superficial do líquido, permitindo transporte seguro até o sítio de aplicação

3.2 Método

Todos os animais foram submetidos a protocolo padrão de anestesia geral inalatória com isoflurano⁵ para realização do tratamento periodontal convencional que consistiu de raspagem com ultra-som e curetas manuais, além de polimento dental com taça de borracha e pedra pomes misturada a gel de flúor. Este procedimento foi realizado previamente aos registros e mensurações a fim de promover-se adequação do meio bucal para o implante imediato das lesões. Dois retornos foram realizados, também submetendo os animais à anestesia geral, para reavaliação clínica, radiográfica e para documentação fotográfica, aos três e seis meses.

Considerando que o HOVET-USP presta atendimento direto ao público, todos os 21 animais estiveram sob responsabilidade de seus proprietários. Tanto os retornos quanto a manutenção das condições de higiene pós-operatória exigida neste experimento estiveram diretamente relacionados às pessoas responsáveis pelos cães.

3.2.1 Animais

O grupo experimental foi composto de 21 cães, entre machos e fêmeas, com ou sem raça definida, atendidos pelo Laboratório de Odontologia Comparada do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, para tratamento de doença periodontal (Figura 3).

⁵ Forane® - Abbott Laboratórios do Brasil LTDA, São Paulo, SP.

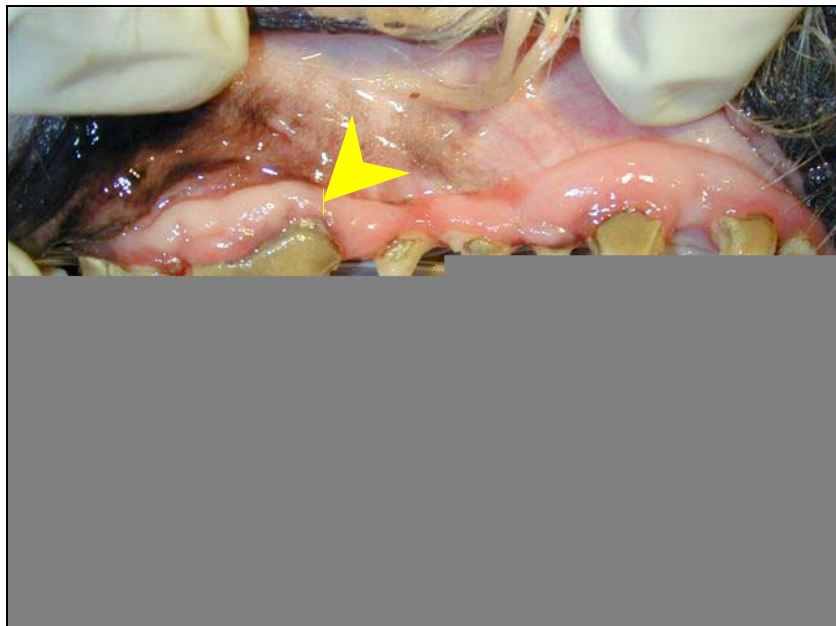


Figura 3 - Aspecto geral da cavidade oral de um dos cães antes do tratamento periodontal (notar presença de cálculo generalizado e retração de gengiva no elemento 108 - seta)

3.2.2 Exame físico inicial

Com o animal sob anestesia geral inalatória, cada dente, individualmente, foi examinado, através do uso de sonda periodontal para avaliação de qual ou quais faces apresentavam bolsa periodontal. Com a definição dos dentes referidos, cada um deles foi radiografado, fotografado e identificado em ficha odontológica para controle posterior.

3.2.2.1 Exame com sonda periodontal

Após avaliação física minuciosa da cavidade oral dos animais, foram selecionados os dentes a serem tratados e divididos em dois grupos diferentes:

- Grupo 1: Dentes com bolsa periodontal maior ou igual a 4 mm;
- Grupo 2: Dentes com exposição de furca dental grau II ou III;

No grupo 1, um total de 91 faces de dentes⁶ foi compilado para o estudo da avaliação do NCI. Destas, 40 (45%) passaram por raspagem e aplainamento radicular e imediatamente receberam PepGen P-15[®]. As outras 51 faces (55%) passaram pelo mesmo tratamento convencional de raspagem e aplainamento radicular, mas não receberam o peptídeo, servindo, desta forma, como grupo

⁶ $p < 0,05$ - Teste de normalidade Anderson-Darling.

controle de faces dentais. Além destes, outros oito dentes apresentaram exposição de furca e compuseram o grupo 2.

Cada dente foi explorado através de sonda periodontal milimetrada em suas quatro faces: mesial e distal, vestibular e palatina (ou lingual). Em seguida, os dentes foram selecionados e agrupados da seguinte forma:

A. Exposição de furca dental (EF) graus II e III:

- *Furca dental grau II* – através da exploração com sonda periodontal, nota-se perda severa do preenchimento ósseo da região compreendida entre as duas raízes do mesmo elemento dental havendo, porém, tecido conjuntivo que não permite que a sonda atravesse o arco radicular até a face oposta (WIGGS e LOBPRISE, 1997);

- *Furca dental grau III* – a inexistência de tecido conjuntivo ou ósseo e a passagem completa da sonda periodontal para a face oposta do dente caracterizam EF grau III (WIGGS e LOBPRISE, 1997) (Figura 4).



Figura 4 - Imagem da exploração da furca dental com grau III de exposição em dente quarto pré-molar superior direito. Notar que a sonda atravessa completamente o arco inter-radicular (seta)

- B. Perda do Nível Clínico de Inserção (NCI) do epitélio juncional igual ou maior que 4 mm de extensão em sentido corono-apical: estas bolsas periodontais foram avaliadas através da sondagem das quatro faces do elemento dental (Figuras 5 e 6).

Para melhor compreensão dos dados, as mensurações foram agrupadas de acordo com quatro tipos de dente correspondente (caninos, incisivos, pré-molares e molares) e também separadas segundo cada face tratada.



Figura 5 - Exploração da face palatina de dente canino superior esquerdo com bolsa periodontal (4 mm de profundidade) antes do tratamento convencional (raspagem e aplainamento radicular)



Figura 6 - Exploração da face palatina de canino superior direito com bolsa periodontal (7 mm de profundidade) antes do tratamento e aplicação do PepGen P-15[®]

3.2.2.2 Radiografia intra-oral

Todos os dentes escolhidos para compor o experimento foram radiografados para avaliação da extensão da lesão de reabsorção óssea.

Os dentes pré-molares e molares da mandíbula foram radiografados segundo o método do paralelismo; incisivos, superiores e inferiores, caninos, pré-molares e molares superiores foram radiografados utilizando-se a técnica da bissetriz, segundo as indicações de Holmstrom, Frost e Gammon (1992) e DeForge e Colmery (2000). Para o dente quarto pré-molar superior, além da técnica da bissetriz, aplicou-se também a técnica de radiografia oblíqua para visualização de todas as raízes (Figuras 7 e 8).

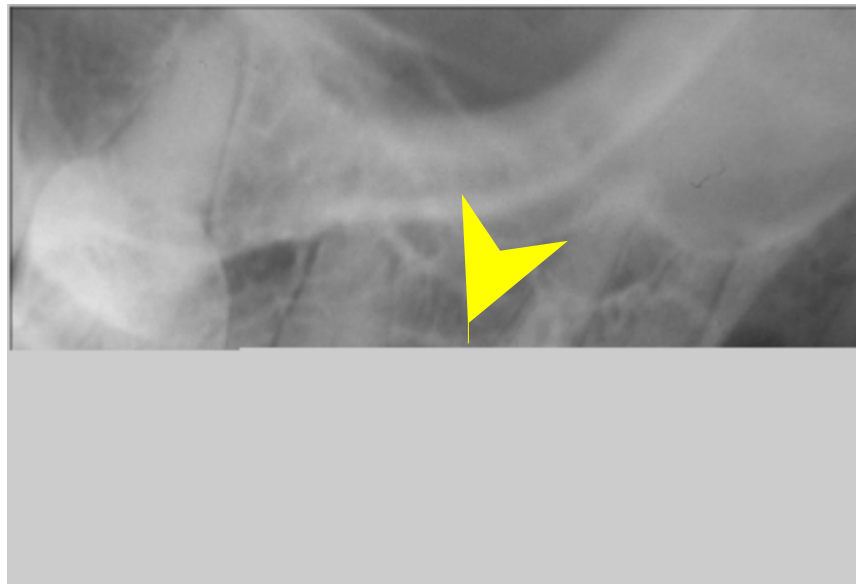


Figura 7 - Imagem radiográfica mostrando área de radiolucência em região de furca dental (seta) do elemento 108

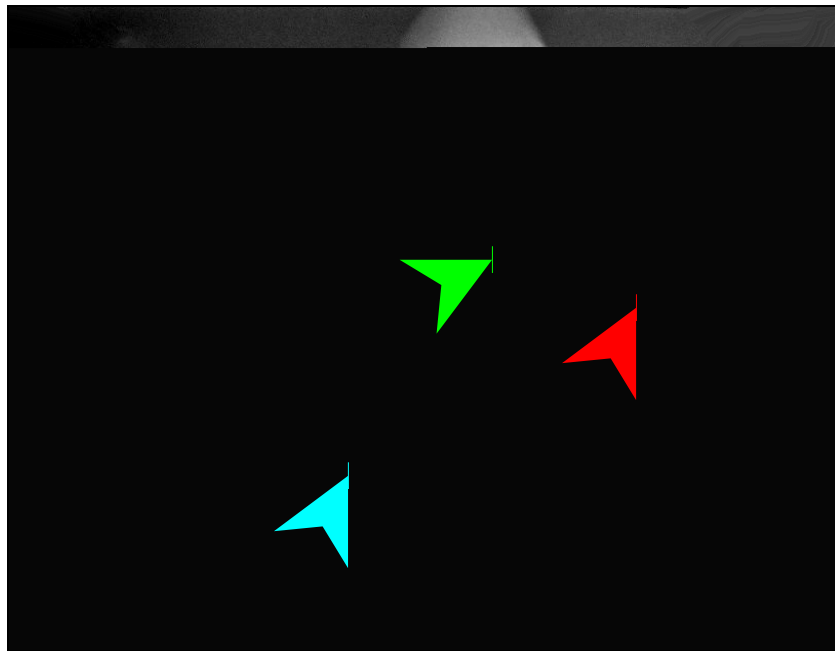


Figura 8 – Imagem radiográfica obtida imediatamente antes do tratamento de um molar inferior com lesão infra-óssea em raiz distal (seta vermelha), lesão supra-óssea em raiz mesial junto ao quarto pré-molar (seta azul) e perda óssea em região de furca dental (seta verde)

3.2.3 Técnica cirúrgica

O acesso a toda extensão do sítio da lesão periodontal das 91 faces de dentes e dos oito dentes com lesão de furca que compuseram este estudo foi feito através de retalho gengival mucoperiostal, reposicionado ou apicalmente posicionado, na dependência do caso atendido, como descrito anteriormente, para observação do osso lesado.

3.2.3.1 Aplicada ao grupo que recebeu PepGen P-15[®]

Foi realizada raspagem para retirada de debris celulares e de toxinas das 40 faces deste grupo. As raízes expostas foram higienizadas, através da técnica de aplainamento radicular a fim de se eliminar restos de cálculo, de placa bacteriana e toxinas. As bordas do osso lesado foram reavivadas com auxílio de broca diamantada em micromotor com irrigação ou de osteótomo para aumentar o contato do peptídeo com o sangue do animal.

Buscou-se a completa exposição do rebordo alveolar que receberia o peptídeo a fim de se conseguir observar adequadamente a região a ser tratada, além de permitir higienização prévia completa através de aplainamento radicular (Figura 9).

Para síntese do tecido gengival foi utilizado fio sintético absorvível de poliglactina 910⁷, de espessura 4-0, para sutura em pontos simples separados.

⁷ Vicryl[®] - Johnson & Johnson GatewaySM, Irvine, CA.

3.2.3.2 Aplicada ao grupo controle

O grupo controle, composto por 51 faces de dentes e por 3 dentes com lesão de furca, não recebeu implante de PepGen P-15[®]. Todos os outros procedimentos aplicados ao grupo que recebeu o peptídeo, porém, foram igualmente aplicados a este grupo.

Da mesma maneira, o acesso a toda extensão do sítio da lesão periodontal dos dentes do grupo controle foi feito através de retalho gengival mucoperiosteal, reposicionado ou apicalmente posicionado.

Igualmente, foi realizada raspagem de toda a região para retirada de debris celulares e de toxinas. As raízes expostas foram higienizadas, através da técnica de aplainamento radicular a fim de se eliminar restos de cálculo, de placa bacteriana e toxinas.

Para síntese do tecido gengival também foi utilizado fio sintético absorvível de poliglactina 910, de espessura 4-0, para sutura em pontos simples separados.

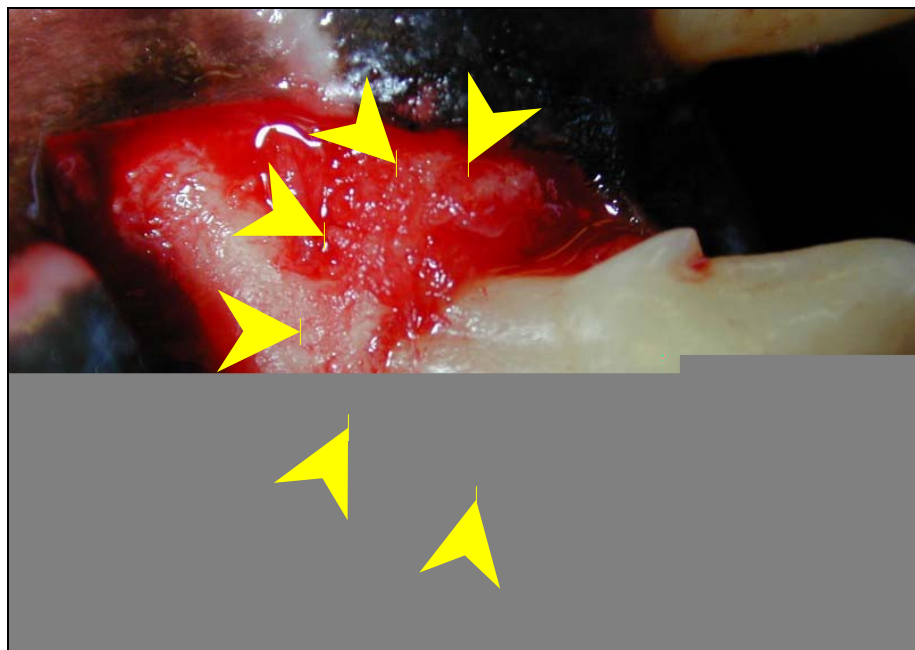


Figura 9 - Retalho muco-gengival confeccionado em dente incisivo superior esquerdo. Observa-se a raiz livre de indutos e a porção de osso alveolar sobre a qual será aplicado o peptídeo (setas)

3.2.3.3 Aplicação do PepGen P-15[®]

Para adequada aplicação do peptídeo, foi realizado tratamento periodontal completo a fim de se manter a cavidade oral livre de cálculo, reduzindo assim o montante de microorganismos presentes até aquele momento.

Na sua forma granulosa, o PepGen P-15[®] foi dispensado em pote *Dappen* estéril e imerso em solução fisiológica 0,9% antes da aplicação no local de implante. Somente a quantidade necessária para aplicação no sítio ósseo foi depositada em pote *Dappen* e acrescentada à solução.

Após confecção do retalho, raspagem e desinfecção do sítio de aplicação através de aplainamento radicular e curetagem óssea conforme já descrito (Figuras 10 e 12), os grânulos do composto foram depositados de maneira a preencher o máximo de espaço deixado pela lesão óssea (Figuras 11 e 13). Concomitantemente a uma leve pressão sobre o montante implantado, houve a constante preocupação de manter-se espaço suficiente entre as partículas para que células pudessem abranger todos os espaços entre os grãos, a fim de que o máximo de peptídeo tivesse contato com células potencialmente osteogênicas. Evitou-se, portanto, a compactação do produto no local do implante.

Considerando-se a necessidade de agregação do maior número de células possível, foi dada especial atenção à formação do coágulo sangüíneo após a curetagem para que, só então, se procedesse com o reposicionamento do retalho.

Ao final da aplicação, o retalho foi reposicionado em seu local original e sutura com fio de poliglactina 910 foi aplicada para sua sustentação. Em alguns casos como os de retalho em face palatina de caninos superiores aplicou-se sutura em

laço ao redor do dente a fim de manter-se o tecido palatino próximo à superfície do elemento dental.



Figura 10 – Retalho muco-gengival rebatido para detoxificação das raízes e aplicação do PepGen P-15[®] no quarto pré-molar superior direito

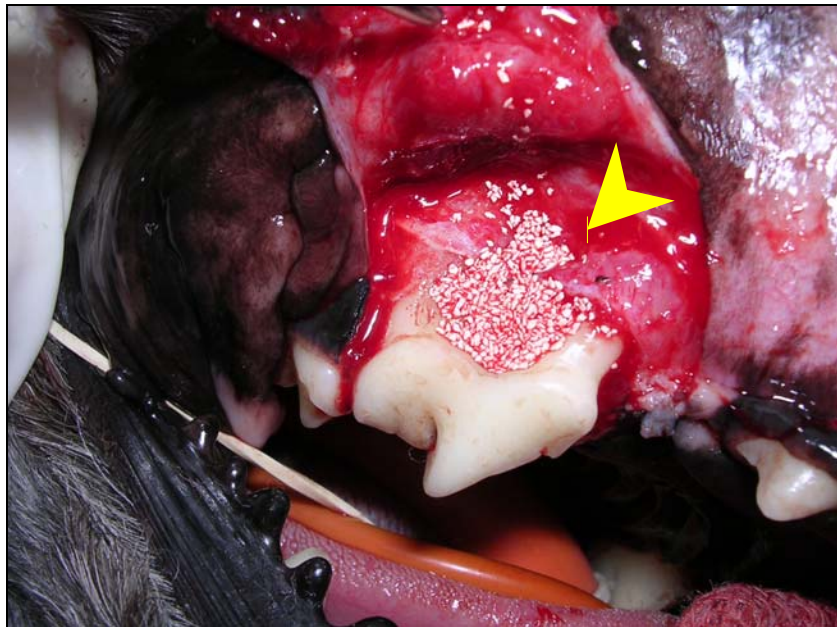


Figura 11 – Imagem mostrando o composto PepGen P-15[®] acondicionado na região da furca (seta) do mesmo dente da figura anterior

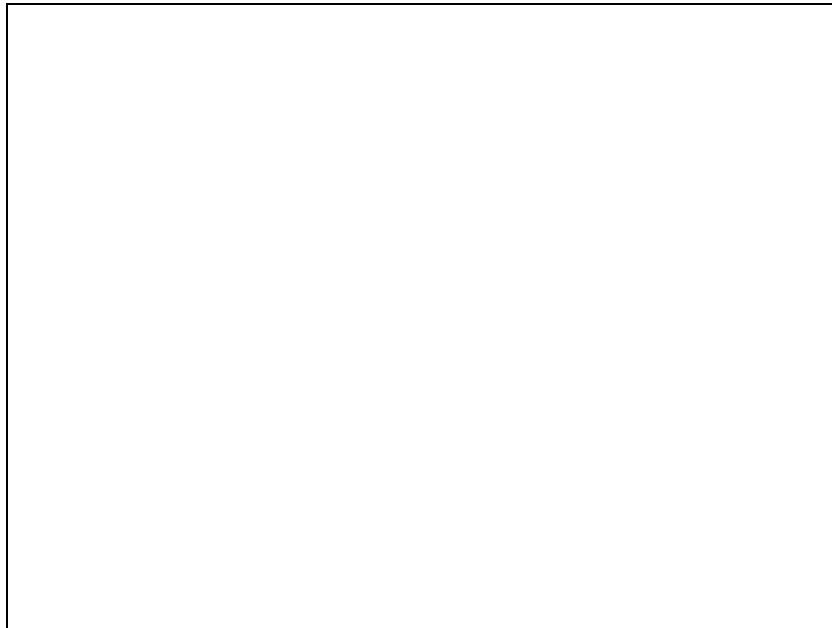


Figura 12 - Dentes segundo e terceiro pré-molares superiores direitos com exposição de furca grau III. Imagem obtida após confecção do retalho muco-gengival



Figura 13 - PepGen P-15[®] aplicado nas lesões de furca dos mesmos dentes da figura anterior

3.2.4 Cuidados pós-operatórios

O antibiótico de escolha para prescrição durante sete dias depois da cirurgia foi a espiramicina associada ao metronidazol⁸ na dosagem de 75.000 UI/kg de peso de espiramicina e de 12,5 mg/kg de peso de metronidazol, por via oral. A anti-sepsia tópica foi realizada através do uso de solução de clorexidina a 0,12%⁹, aplicada diretamente sobre o local operado, quatro vezes ao dia nos primeiros 15 dias depois da intervenção cirúrgica.

Foi recomendada escovação dental diária. Para isso os proprietários foram orientados a aplicar técnicas de condicionamento para que os animais permitissem adequada higienização da cavidade oral. Para início deste procedimento foi recomendado que se aguardasse dez dias até que houvesse redução do processo inflamatório e reparação das feridas cirúrgicas.

3.2.5 Exame de controle pós-operatório – radiografia, fotografia e sondagem periodontal

O exame de controle foi feito no terceiro e no sexto mês após a cirurgia. Sob anestesia geral inalatória, as faces tratadas foram novamente exploradas com sonda periodontal, fotografadas e radiografadas segundo as técnicas já descritas.

⁸ Stomorgyl[®] - Merial, Paulínia, São Paulo.

⁹ Periogard[®] - Colgate-Palmolive, SBC, Brasil.

3.2.6 Análise estatística

As avaliações estatísticas foram feitas com auxílio dos programas Minitab 13.0 e Microsoft Excel. Os testes de normalidade foram concluídos com teste de Anderson-Darling, enquanto a análise de correlação foi feita através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney de pareação dois a dois.

Adotou-se, para efeito de conclusões, intervalo de confiança de 95% e nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os proprietários dos animais que compuseram este trabalho relatavam halitose e cálculo dental. Somente um dos proprietários relatava higienização diária em seu animal. Neste e nos demais animais foram constatados, ao exame físico, cálculo dental generalizado e gengivite variando desde grau I até III. Além disso, em geral, os animais apresentaram-se com retração gengival, exposição de furca, mobilidade dental e halitose.

Conforme observado no quadro 1, dos 21 cães que compuseram o presente estudo, 7 (33,3%) eram da raça Poodle, 4 (19%) da raça Cocker Spaniel, 2 (9,5%) da raça Poodle Toy, 1 (4,7%) da raça Whippet, 2 (9,5%) da raça Yorkshire Terrier, enquanto os cães das raças Schnauzer, Dobermann Pinscher, Daschund, Bichon Frisé e Bassethund apareceram com 1 (4,7%) indivíduo cada uma (Gráfico 1). Deste grupo de animais, os machos foram representados por 9 (42,8%) animais. As fêmeas representaram os 12 animais restantes (57,2%).

Em relação à idade dos animais, os mais jovens apresentavam 5 anos à época da cirurgia enquanto os mais velhos chegaram aos 14 anos. Em média o grupo apresentou idade de 9,05 anos com nível de significância de 0,277 para o grupo (Teste de normalidade *Anderson-Darling*).

Quadro 1 - Distribuição dos 21 animais atendidos para tratamento periodontal, segundo o sexo, idade em anos e peso em quilogramas e agrupados segundo a raça. São Paulo, FMVZ-USP, 2005

<i>Raça</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Peso</i>
Bassethund	Fêmea	6	27,2
Bichon Frisé	Macho	7	4,4
Cocker Spaniel	Macho	11	13,1
Cocker Spaniel	Fêmea	12	12,0
Cocker Spaniel	Fêmea	8	13,5
Cocker Spaniel	Macho	6	12,0
Daschund	Fêmea	6	9,0
Dobermann Pinscher	Macho	9	5,5
Poodle	Macho	14	4,5
Poodle	Fêmea	10	5,0
Poodle	Macho	9	8,7
Poodle	Macho	13	5,4
Poodle	Macho	10	5,2
Poodle	Fêmea	10	6,4
Poodle	Fêmea	9	4,5
Poodle Toy	Macho	10	3,5
Poodle Toy	Fêmea	10	3,5
Schnauzer	Fêmea	5	6,2
Whippet	Fêmea	11	17,5
Yorkshire	Fêmea	9	3,0
Yorkshire	Fêmea	5	3,2
Média		9,05	8,25
Mediana		9,00¹	5,50²
Desvio padrão		2,52	5,95

Nota: teste de normalidade Anderson-Darling. (1) p=0,277. (2) p=0,001

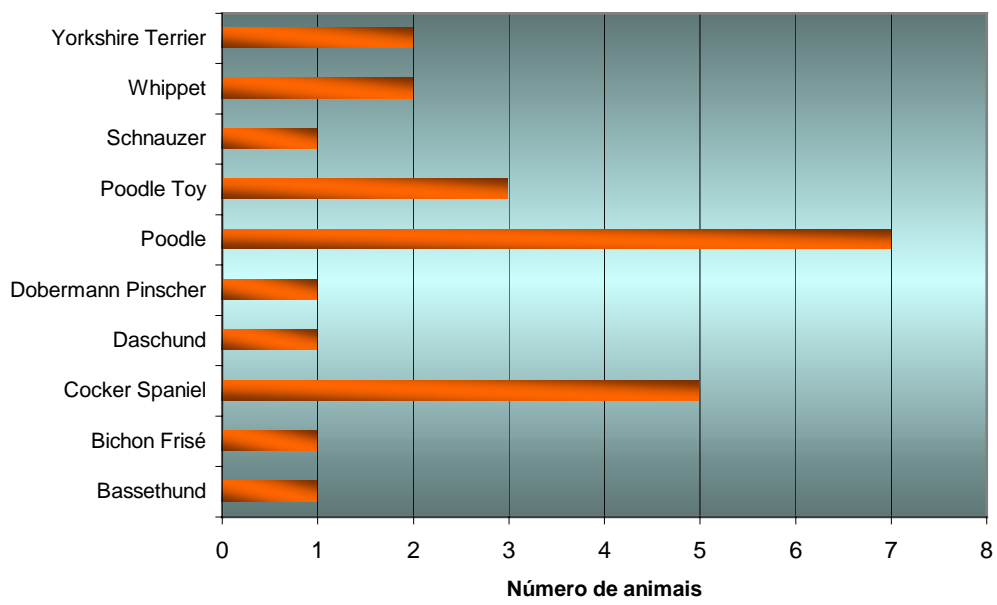


Gráfico 1 -

O peso dos animais apresentou relativa variação. Ainda assim, observou-se um alto nível de significância em relação à probabilidade de obedecer a uma distribuição normal ($p = 0,001$). Com média de 8,25 quilogramas, os pesos dos animais variaram desde três quilogramas até 27,2 quilogramas.

Quanto ao uso do PepGen P-15[®], ele mostrou-se relativamente simples. A manipulação do material, sua preparação e aplicação no sítio cirúrgico exigiu pouco aparato instrumental. Para obtenção de consistência adequada ao transporte até o sítio de aplicação, utilizou-se solução fisiológica a 0,9%, conforme sugerido pelo fabricante, em pote Dappen esterilizado. Com isso, a tensão superficial do líquido agregou os grânulos e facilitou a aplicação segura no local de implante.

Durante os trabalhos de reavaliação, três animais que compunham o grupo vieram a óbito. Dois deles devido a acidente automobilístico e um deles em consequência de pneumonia¹⁰, quatro meses após a intervenção cirúrgica. Assim, inicialmente o grupo era composto de 24 animais. Com estes óbitos, e para evitar alterações nas análises finais, os dados destes animais foram descartados e os valores obtidos destas avaliações foram desconsiderados. Assim, as análises apresentadas neste estudo correspondem às observações de 21 animais atendidos, sendo as 91 faces e as oito lesões de furca pertencentes somente a estes 21 animais.

Dois (40%) dos cinco dentes com exposição de furca (EF) que receberam o implante com PepGen P-15[®] apresentaram redução clínica (à exploração) e radiográfica. Em dois casos (40%) não houve alteração perceptível e em um dos casos (20%) houve evolução de grau II para grau III. Da mesma forma, três dentes com exposição de furca foram acompanhados, sem que tenham recebido PepGen

¹⁰ Nota: as causas das mortes foram relatadas pelos proprietários, através de contato telefônico quando da tentativa de agendamento dos retornos previstos.

P-15[®]. Destes, dois (66,66%) não apresentaram alteração do quadro de exposição de furca grau III e um deles (33,33%) apresentou redução de exposição grau II para grau I (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição do número absoluto e de porcentagem dos dentes com exposição de furca (EF) que receberam tratamento com PepGen P-15[®] e que não o receberam, agrupados segundo a evolução durante os 6 meses de estudo (redução da expos



Figura 14 - Imagem da exploração da furca dental, seis meses após a aplicação do PepGen P-15[®], onde se observa grau I de exposição em quarto pré-molar superior direito (foto maior) comparada ao graus III na data da intervenção (foto menor)

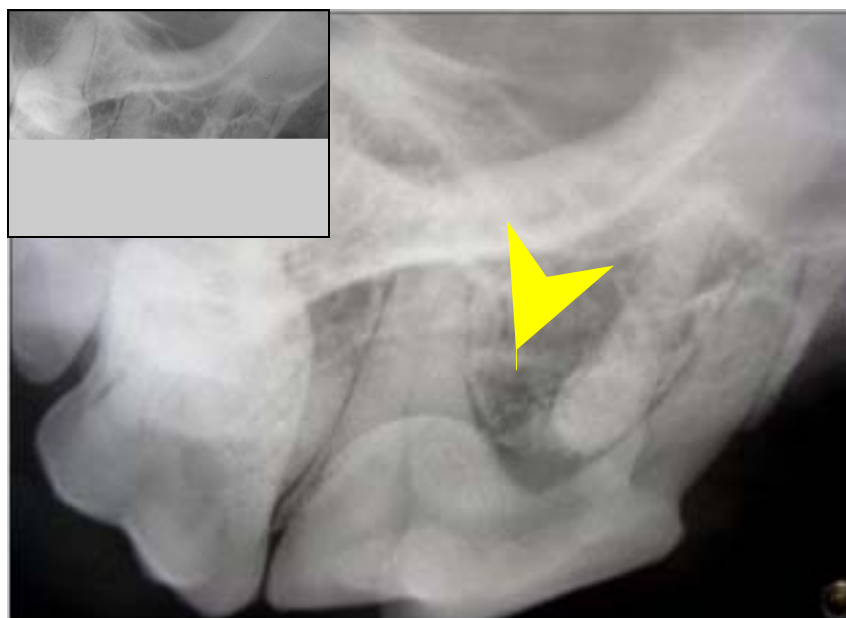


Figura 15 - Imagem radiográfica mostrando área de radiopacidade em região de furca dental (seta) (foto maior) comparada à área de radiotransparência que a região apresentava seis meses antes, no momento da intervenção cirúrgica (foto menor). Mesmo dente da figura 14

As tabelas 2 e 3 apresentam as médias dos valores de NCI obtidos através da mensuração das faces dentais nos três momentos do estudo (cirurgia, três meses e seis meses após a cirurgia). Para cada tipo de dente foi calculado o percentual de recuperação do NCI, baseado nas medianas do conjunto de faces mensuradas após seis meses. Este valor foi subtraído do valor obtido no dia da cirurgia a fim de se considerar os resultados ao final do estudo. Os percentuais negativos referem-se aos casos em que, ao invés de recuperação, houve perda do NCI, caracterizada pelo aumento da bolsa periodontal ou da retração gengival. O valor zero mostra os casos em que, em média, não houve alteração do NCI entre o dia da cirurgia e seis meses depois. O Gráfico 3 ilustra estas ocorrências comparando ambas em uma mesma ilustração.

Os valores obtidos de forma semelhante para os momentos da cirurgia e três meses após estão ilustrados no gráfico 2.

Tabela 2 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) das faces dentais do grupo que recebeu PepGen P-15[®], mensurados nos três momentos (aplicação do peptídeo e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados de acordo com os tipos de elementos dentais a que cada face pertence. FMVZ-USP, São Paulo, 2005

	Grupo que recebeu PepGen P-15 [®]			
	Aplicação do peptídeo	3 meses	6 meses	Recuperação (%) ²
Caninos (N = 15) ¹	5,90 ± 2,04	3,43 ± 1,72	3,53 ± 2,36	+57,14 ³
Incisivos (N = 20)	5,07 ± 2,34	4,73 ± 2,08	4,93 ± 2,60	+23,81 ⁴
Molares (N = 6)	6,03 ± 3,40	3,37 ± 2,03	2,96 ± 1,88	+65,00 ⁵

Nota: teste não-paramétrico - Mann-Whitney. (1) Valores de "N" correspondentes ao número de faces examinadas. (2) Valores calculados com base nas medianas dos grupos. (3) p = 0,0094. (4) p = 0,2516. (5) p = 0,0143

Tabela 3 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) das faces dentais do grupo controle, mensurados nos três momentos (cirurgia e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados de acordo com os tipos de elementos dentais a que cada face pertence. FMVZ-USP, São Paulo, 2005

	Grupo controle			
	Cirurgia	3 meses	6 meses	Recuperação (%) ²
Caninos (N = 12) ¹	4,17 ± 2,44	4,42 ± 2,78	4,83 ± 2,72	0 ³
Incisivos (N = 28)	4,46 ± 2,37	4,25 ± 2,14	3,88 ± 2,18	0 ⁴
Pré-molares (N = 2)	4,56 ± 2,56	4,54 ± 1,51	4,67 ± 3,05	-83,33 ⁵
Molares (N = 8)	7,01 ± 3,25	7,25 ± 3,04	8,21 ± 2,70	-26,79 ⁶

Nota: teste não-paramétrico - Mann-Whitney. (1) Valores de "N" correspondentes ao número de faces examinadas. (2) Valores calculados com base nas medianas dos grupos. (3) p = 0,5254. (4) p = 0,2348. (5) p = 1,0000. (6) p = 0,4948.

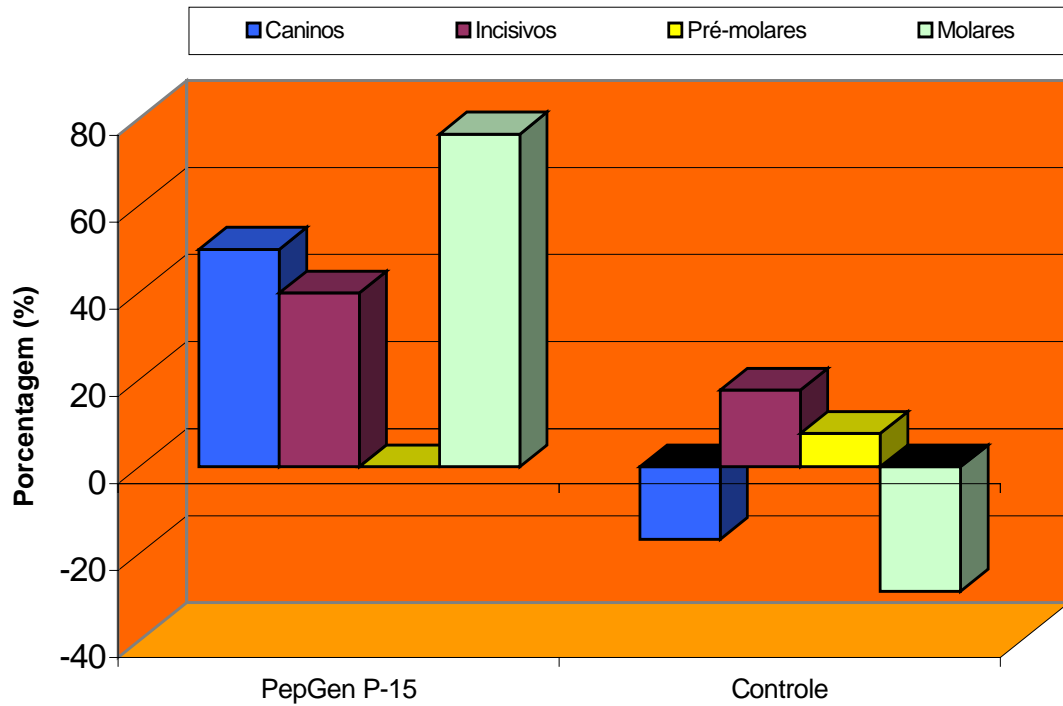


Gráfico 2 - Ilustração representando os dois grupos (o que recebeu PepGen P-15® e que não o recebeu) e o percentual de recuperação do nível clínico de inserção das faces dentais após três meses de tratamento. Estão agrupados segundo os tipos de dentes a que cada face pertence (caninos, incisivos, pré-molares e molares)

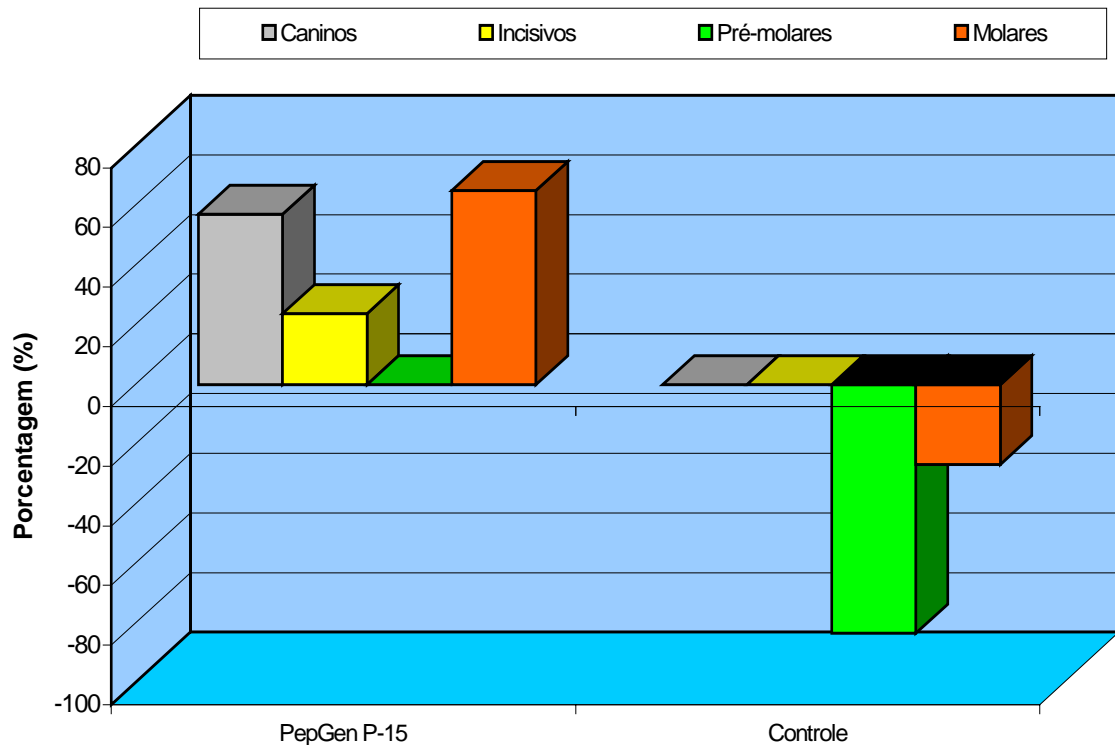


Gráfico 3 -

Ilustração representando os dois grupos (o que recebeu PepGen P-15[®] e que não o recebeu) e o percentual de recuperação do nível clínico de inserção das faces dentais após seis meses de tratamento. Estão agrupados segundo os tipos de dentes a que cada face pertence (caninos, incisivos, pré-molares e molares)

Os dados foram agrupados respeitando-se os dois grupos (PepGen P-15[®] e controle), a fim de se obter a estimativa total de variação do NCI, comparando o uso do PepGen P-15[®] com a técnica operatória convencional. Obteve-se, com isso, um conjunto de médias, medianas e percentuais relacionados à recuperação do NCI que, ao serem comparados, forneceram valores de significância para os respectivos intervalos de confiança. Desta forma, comparando-se as médias dos valores dos NCI dos dois grupos no dia da cirurgia, obteve-se valor de p igual a 0,1030.

Para os momentos subseqüentes (3 meses e 6 meses após a cirurgia), os valores de p foram estabelecido em 0,0309 e 0,0698, respectivamente. Não se encontrou diferença significativa entre os grupos nos momentos estudados.

Os números obtidos a partir das comparações entre os valores nos momentos serviu de base para o cálculo do nível de correlação entre eles para o intervalo de confiança de 95% (aceitando-se nível de significância de $p < 0,05$). O valor de p para a correlação entre 3 meses e a cirurgia ficou em 0,0001, enquanto para os valores de 6 meses e da cirurgia ficaram em 0,0029 (tabela 6). Os dados obtidos foram também agrupados segundo as faces de dentes tratadas, respeitando-se os dois grupos experimentais (PepGen P-15[®] e controle) (tabelas 4 e 5 e gráficos 4 e 5).

Tabela 4 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) do grupo controle, mensurados nos três momentos (cirurgia e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados de acordo com as faces dentais estudadas. FMVZ-USP, São Paulo, 2005

Faces	Grupo controle			
	Cirurgia	3 meses	6 meses	Recuperação (%) ²
Vestibular (N = 19) ¹	5,13 ± 2,57	4,89 ± 2,62	5,16 ± 2,71	+9,09 ³
Palatina (N = 26)	5,71 ± 2,61	4,73 ± 2,44	5,19 ± 3,14	0 ⁴
Mesial (N = 22)	5,41 ± 2,52	5,00 ± 2,53	5,55 ± 2,56	0 ⁵
Distal (N = 17)	5,38 ± 2,60	4,88 ± 2,85	5,32 ± 2,90	0 ⁶

Nota: teste não-paramétrico - Mann-Whitney. (1) Valores de "N" correspondentes ao número de faces examinadas. (2) Valores calculados com base nas medianas dos grupos. (3) p = 1,0000. (4) p = 0,5238. (5) p = 0,7841. (6) p = 0,9585.

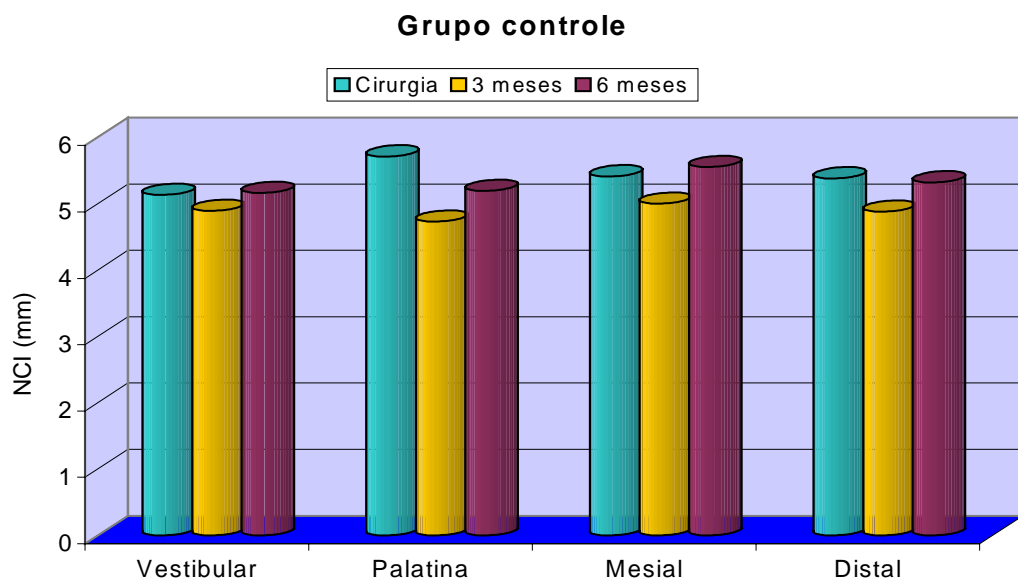


Gráfico 4 - Ilustração representando o grupo controle e os valores absolutos dos níveis clínicos de inserção das quatro faces dentais nos três momentos do estudo

Tabela 5 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) do grupo tratado com PepGen P-15[®], mensurados nos três momentos (aplicação do peptídeo e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados de acordo com as faces dentais estudadas. FMVZ-USP, São Paulo, 2005

Faces	Grupo que recebeu PepGen P-15 [®]			
	Aplicação do peptídeo	3 meses	6 meses	Recuperação (%) ²
Vestibular (N = 13) ¹	5,69 ± 3,12	4,15 ± 1,95	4,96 ± 2,42	+16,67 ³
Palatina (N = 15)	5,80 ± 2,18	2,90 ± 1,42	3,17 ± 1,55	+40,00 ⁴
Mesial (N = 12)	6,33 ± 2,19	4,29 ± 2,56	4,38 ± 2,95	+24,97 ⁵
Distal (N = 8)	4,44 ± 2,13	2,94 ± 0,94	2,25 ± 0,89	+45,00 ⁶

Nota: teste não-paramétrico - Mann-Whitney. (1) Valores de "N" correspondentes ao número de faces examinadas. (2) Valores calculados com base nas medianas dos grupos. (3) p = 0,7556. (4) p = 0,0023. (5) p = 0,0578. (6) p = 0,0759.

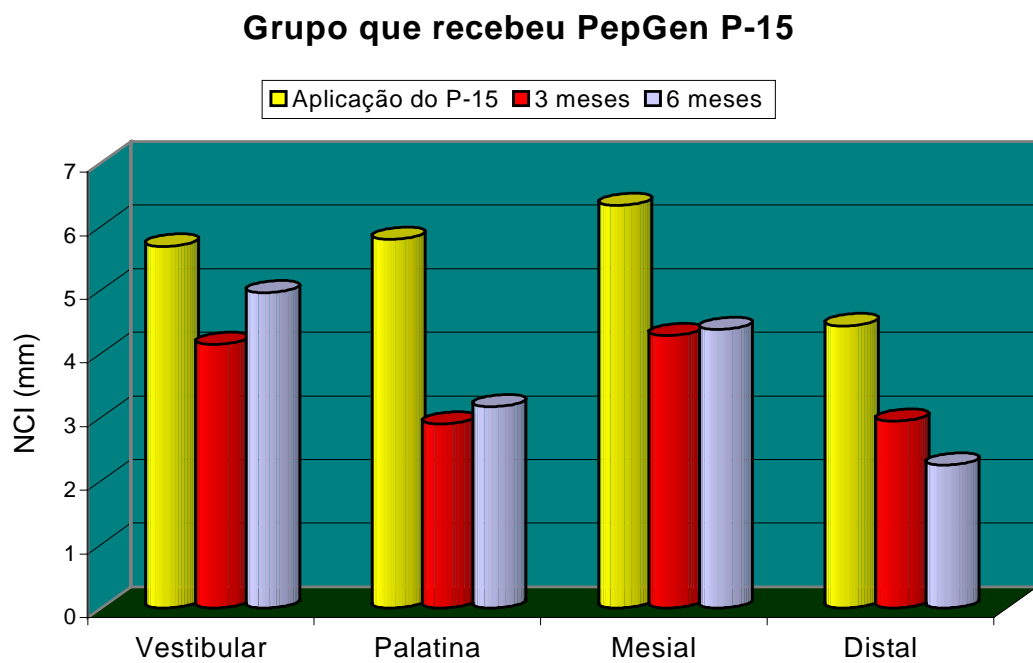


Gráfico 5 - Ilustração representando o grupo tratado com PepGen P-15[®] e os valores absolutos dos níveis clínicos de inserção das quatro faces dentais nos três momentos do estudo

Tabela 6 - Distribuição dos valores (em mm) das médias e desvios-padrões correspondentes aos níveis clínicos de inserção (NCI) das faces dentais mensurados nos três momentos (cirurgia e pós-operatório de 3 e de 6 meses) e porcentagem de recuperação do NCI, agrupados nos dois conjuntos experimentais (o que recebeu PepGen P-15[®] e o que não o recebeu). FMVZ-USP, São Paulo, 2005

	Momentos			Recuperação do NCI (%)	
	Cirurgia ¹	3 meses ²	6 meses ³	Cirurgia / 3 meses ⁴	Cirurgia / 6 meses ⁵
PepGen P-15[®] (N = 41)	5,87 ± 2,56	3,62 ± 2,03	3,84 ± 2,43	+40,00	+40,00
Controle (N = 50)	5,00 ± 2,70	5,00 ± 2,61	5,00 ± 3,00	0	0

Nota: teste não-paramétrico – Menn-Whitney. (1) p = 0,1030. (2) p = 0,0309. (3) p = 0,0698. (4) p = 0,0001. (5) p = 0,0029

Os gráficos 6 e 7 representam os histogramas dos dois grupos, baseados nos percentuais obtidos entre os valores aos 6 meses e no dia da cirurgia.

Gráfico 6 -

Somente um dos proprietários envolvidos neste trabalho relatou efetiva higienização, o que se traduziu por pelo menos uma escovação diária em seu animal durante os seis meses de estudo. Em todos os demais casos, o relato era de que a higienização fora feita somente até três vezes por semana (16,66%) ou simplesmente não fora realizada (79,16%).

Uma porcentagem maior (75%) relatou aplicação efetiva de clorexidina a 0,12%, ao menos duas vezes ao dia, durante os seis meses de estudo.

As figuras 16 a 22 mostram os resultados observados durante o desenvolvimento deste estudo. Em um dos animais (um Cocker Spaniel) foram tratados ambos os molares inferiores, sendo que o esquerdo recebeu PepGen P-15[®] e o direito não recebeu. Três meses após a aplicação, observou-se, à imagem radiográfica, áreas de preenchimento com densidade próxima a de tecido ósseo onde antes, na data da cirurgia, havia lesão óssea importante decorrente de doença periodontal avançada (figura 16). A figura 17 mostra a exploração da raiz mesial deste elemento (com perda do NCI de 10mm) após confecção do retalho mucogengival. Seis meses depois da aplicação do PepGen P-15[®], o exame de sondagem revelou que o NCI passara para 5mm, conforme mostra a figura 18. À radiografia (figura 19) pôde-se perceber que o aspecto ao redor de ambas as raízes afetadas era próximo do aspecto de alvéolo reparado, inclusive com *lamina dura* evidente.

Neste mesmo animal pôde-se acompanhar a evolução do molar contra-lateral (direito), no qual realizou-se raspagem e aplainamento radicular, mas não foi aplicado PepGen P-15[®]. Seis meses após o tratamento, a imagem radiográfica revelou extensas lesões ósseas ao redor de ambas as raízes (figura 20).

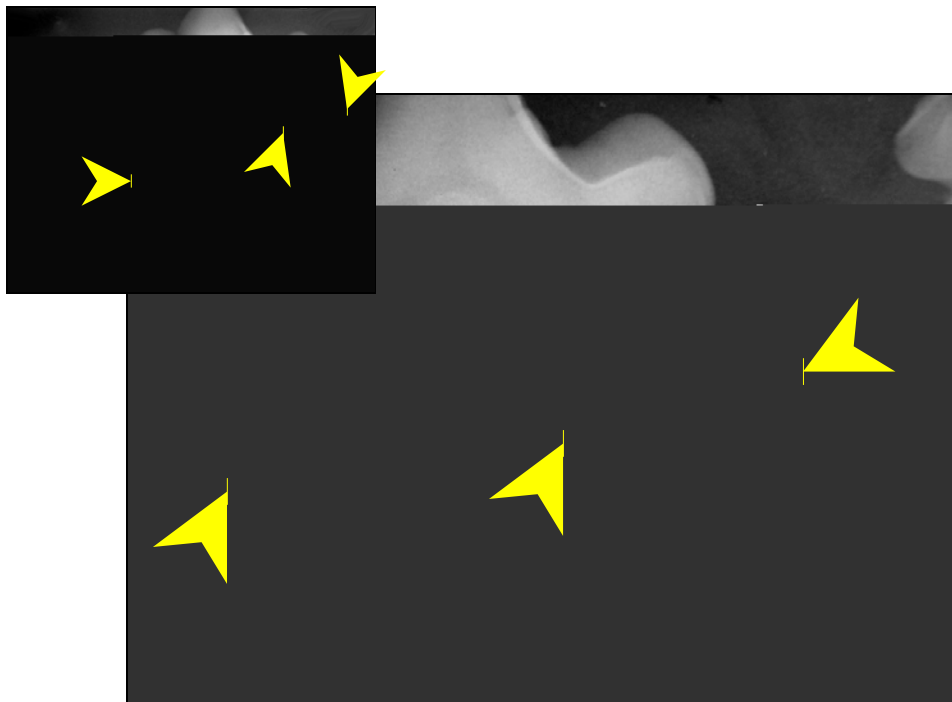


Figura 16 - Imagem radiográfica obtida 6 meses após aplicação do PepGen P-15[®] em dente molar inferior esquerdo. Observa-se imagem de radiopacidade óssea (setas na foto maior) nas regiões correspondentes às lesões observadas no dia da cirurgia de aplicação (setas na foto menor).

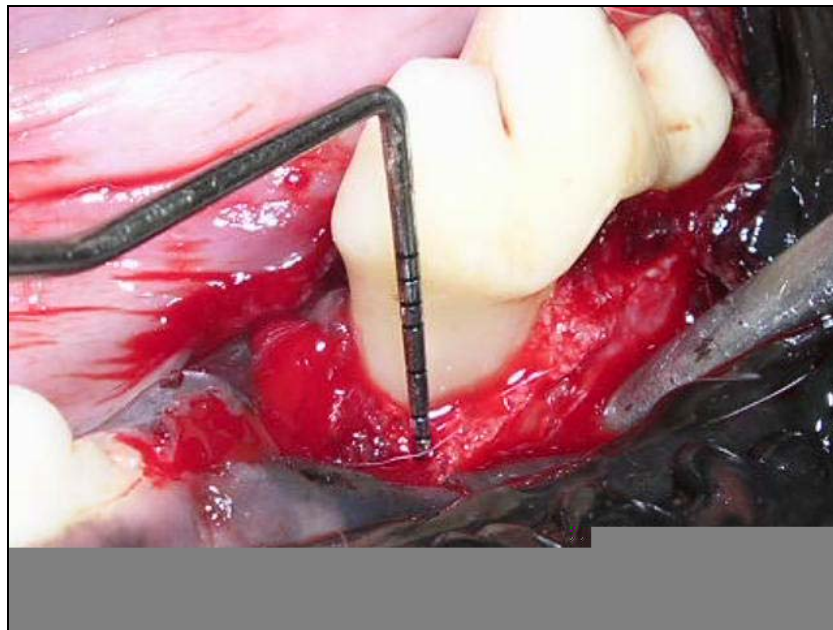


Figura 17 - Imagem da lesão óssea em raiz mesial de molar correspondente à figura 16, após confecção do retalho muco-gengival e raspagem da superfície radicular mostrando perda do NCI de 10 mm



Figura 18 - Exame clínico realizado 6 meses depois mostrando recuperação do NCI em 5 mm no dente da figura 17



Figura 19 - Imagem radiográfica do molar inferior esquerdo (mesma da figura 18) obtida 3 meses após tratamento com PepGen P-15[®]

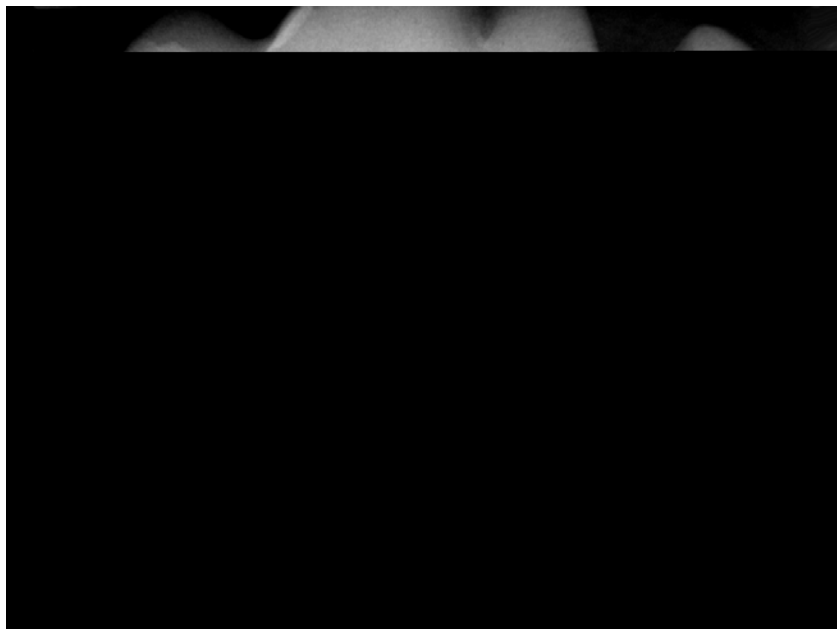


Figura 20 - Imagem radiográfica do molar inferior direito do mesmo animal da figura anterior, obtida 6 meses após o aplainamento das raízes afetadas sem a aplicação do PepGen P-15[®] (grupo controle)

Em outro cão realizou-se raspagem e aplainamento radicular na face palatina do canino superior esquerdo, mas não foi aplicado PepGen P-15[®]. A exploração com sonda periodontal revelou não haver alteração do NCI de 4mm do dia do tratamento até três meses depois (figura 21). No mesmo cão foi aplicado o PepGen P-15[®], porém da face palatina do canino superior direito, após raspagem e aplainamento radicular. Notou-se, à sondagem, recuperação do NCI de 7mm (na data da aplicação) para 5,5mm, três meses após (figura 22).



Figura 21 - Exploração da bolsa periodontal do canino superior esquerdo (grupo controle) três meses após o tratamento convencional (4 mm de profundidade) demonstrada na foto maior. Comparação com a exploração do mesmo dente com 4 mm de bolsa no dia da intervenção cirúrgica (foto menor)

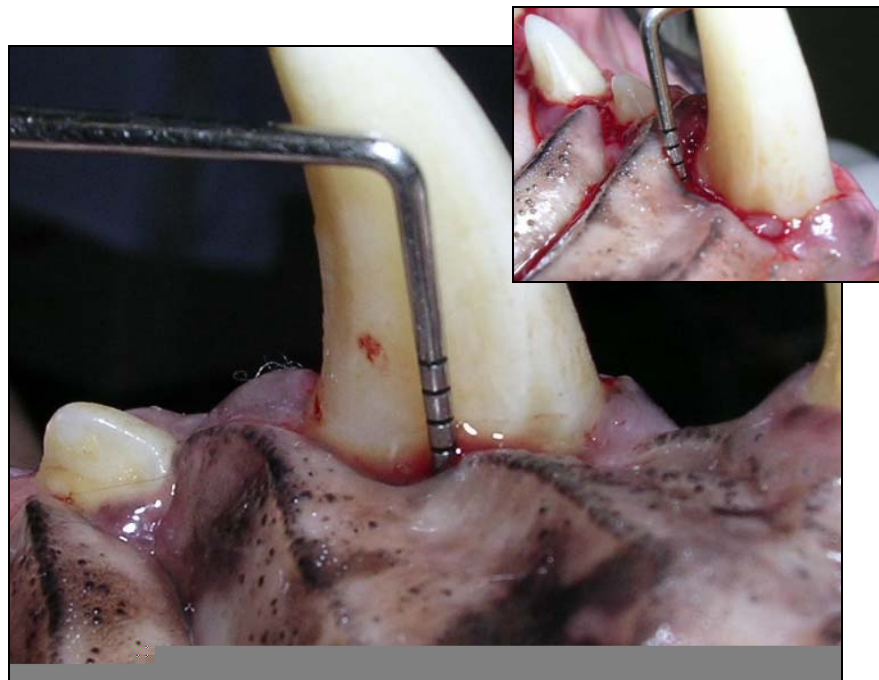


Figura 22 -

Exploração da bolsa periodontal do canino superior direito 3 meses depois do tratamento com PepGen P-15[®] (5,5 mm de profundidade) demonstrada pela foto maior. Comparação com a exploração do mesmo elemento dental com 7 mm de bolsa no dia da aplicação do peptídeo (foto menor)

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os últimos quinze anos foram decisivos para o enriquecimento da cadeira de cirurgia e da Medicina Veterinária como um todo no Brasil. A odontologia veterinária, em particular, começou a participar destas mudanças no momento em que assumiu a responsabilidade de firmar-se como especialidade, ainda que inserida em um contexto profissional que, sem exageros, é um dos mais amplos em termos de diversidade de atuações.

Houve um longo período de estagnação até que se pudesse olhar a cavidade oral dos animais em toda sua complexidade, enxergando nela os pormenores essenciais de um dos sítios mais importantes da economia animal.

A odontologia humana, solidamente edificada sobre os mais importantes alicerces científicos, é fonte obrigatória de consulta em qualquer estudo que envolva estruturas orais. Ainda assim, a medicina veterinária é, hoje, detentora de importantes publicações sobre a área o que, invariavelmente, contribui sobremaneira para a expansão do seu campo de estudo no que se refere a modelos experimentais ou à direta aplicação clínico-cirúrgica.

Tal evolução que se observa no âmbito científico, no entanto, não é ainda acompanhada pelo dia-a-dia da clínica. É certo que o perfil de uma parcela de proprietários alterou-se com ascensão do mercado de animais de estimação nos últimos anos, mas ainda é diminuto o número de pessoas que reconhecem a real importância da saúde oral de seus animais.

Não obstante os avanços obtidos pela indústria de rações e de medicamentos, bem como dos tratamentos das mais diversas moléstias dos animais

e dos recursos para seu diagnóstico, a doença periodontal, ainda hoje, é a moléstia mais freqüentemente observada em cães e em gatos (HARVEY; EMILY, 1993).

Neste estudo pôde-se acompanhar claramente esta realidade. Ao basear um modelo experimental em animais do atendimento do Laboratório de Odontologia Comparada (LOC)¹¹ do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET-USP), não se encontrou dificuldade de compilar animais com doença periodontal grave. Buscou-se, no entanto, um rigoroso critério de triagem destes animais para que não houvesse sobrecarga de atendimentos e, principalmente, para que se mantivesse um padrão de animais hígidos em seus parâmetros sistêmicos.

É notório que os animais domésticos apresentam hoje longevidade significativamente maior que aqueles de duas décadas atrás. Casos que ainda fogem à regra podem levar animais a ultrapassar a barreira dos 20 anos de idade, tempo este que associa a alegria de seus proprietários que os têm em companhia por longo período, aos diversos problemas inerentes à sua senilidade. Ressalte-se que o termo *inerente* foi aqui adotado propositalmente já que raras vezes os ditos problemas relacionados à idade realmente assim o são. Especificamente em termos odontológicos, não se aceita mais que seres humanos, cães e gatos sofram de doenças da boca sob a escusa da longevidade cronológica.

Desta forma, concomitantemente aos estudos acadêmicos de pesquisa e aos esforços da comunidade médico-veterinária, há a necessidade de conscientização sobre os aspectos profiláticos da odontologia animal. Deixando de lado as discussões éticas e filosóficas que se criam em torno das preocupações díspares entre animais de estimação e a população carente do terceiro mundo, o veterinário

¹¹ Nota: ressalta-se que o LOC é um laboratório, não tendo vínculo direto com o atendimento diário do HOVET-USP. Ainda assim, e em virtude de seu interesse pela

além do relato dos proprietários de não higienização ou de sua frequência irregular (semanalmente ou mensalmente). Não houve relatos de dor ou sensibilidade em gengiva e mucosa (alveolar ou jugal) e não se encontraram ulcerações nestes tecidos, o que pode ser entendido quando se concorda com Harvey e Emily (1993), Gioso (1998, 2003), no que se refere aos aspectos de cronicidade e de sazonalidade da doença periodontal. O longo período em que os animais permanecem sem qualquer tipo de tratamento voltado para a cavidade oral evidencia momentos de agudização da moléstia, caracterizados por hemorragia e sensibilidade gengival; não obstante, porém, há períodos em que a inflamação parece cessar, ainda que o revestimento de cálculo dos dentes não tenha sido removido (GIOSO, 1998).

Ainda com relação às observações clínicas, concorda-se com Gioso (1998) que definiu que animais de pequeno e médio porte apresentam um grande número de elementos dentais acometidos pela doença periodontal em idades menos avançadas. Desfavorecidos por menor volume de osso alveolar, proporcionalmente, estes animais sofrem antecipadamente com o processo de reabsorção óssea. Com a mediana de peso dos animais deste estudo igual a 5,5 quilogramas, percebe-se que houve, também neste grupo, uma tendência a se encontrar lesões periodontais severas em animais de até dez quilogramas de peso.

A observação de que o grupo de animais deste estudo é composto, em sua grande maioria, de animais com peso corporal em torno de cinco quilogramas deu-se aleatoriamente. Em nenhum momento houve a preocupação de restringir animais de maior porte. O que se pode perceber é uma tendência real de que quanto maior o peso do cão, maior será seu volume proporcional de osso alveolar. A menor frequência de cães de grande porte em um estudo como este talvez seja explicada não por um menor acometimento destes animais pela moléstia do periodonto ou por

uma menor destruição do osso envolvido, mas sim porque, nestes animais, o processo destrutivo leva mais tempo até que o proprietário sinta necessidade de conduzir seu cão para tratamento odontológico. Não obstante, deve-se considerar que a relação entre as pessoas e animais pequenos difere daquela com os animais de grande porte. O estabelecimento de um contato mais próximo e íntimo entre os cães pequenos e seus proprietários é fator preponderante para que a percepção de algumas afecções com poucos sinais evidentes como a enfermidade do periodonto aconteça com maior frequência. Por seu padrão de criação mais distante do convívio interno da casa, o cão maior e mais robusto acaba, por assim dizer, sendo negligenciado em alguns destes aspectos.

Da mesma maneira, também a ausência de animais sem raça definida (SRD) foi uma constatação de caráter aleatório. Seguindo a lógica de que os cães pequenos apresentam lesões periodontais graves precocemente, percebe-se que a composição deste grupo exclusivamente por cães de raça não foi inesperada. A miscigenação de várias raças de cães ao longo das gerações produziu cães SRD de porte médio a grande, em sua maioria. Para que se consiga animais menores, cada vez mais os criadores individualizam suas raças, *purificando* os padrões, mas fixando diversos outros problemas inerentes.

Já em relação ao retalho muco-gengival e conforme observaram Fedi e Vernino (1995), este mostrou-se eficiente para um melhor acesso ao osso alveolar e para sua adequada detoxificação através de aplainamento radicular. Desta maneira, foram utilizados essencialmente os retalhos mucoperiostais com abrangência da superfície gengival, através das modificações de Levine (1972) e Ramfjord e Nissle (1974) aplicadas à técnica de Widman¹² (1918, apud RAMFJORD; NISSLE, 1974, p.

¹² WIDMAN, L. The operative treatment of pyorrhea alveolaris. A new surgical method. **Sv. Tandl. Tidsk.**, Dec., 1918.

601-607), ao que foi obtido sucesso neste intento. Importante ressaltar que isto se deveu, em grande parte, à ausência de tensão tecidual obtida através da secção e divulsão do tecido periostal originalmente aderido ao retalho.

Como condição para realização do procedimento do implante de peptídeo, todos os animais foram submetidos a tratamento periodontal convencional. Esta adequação do meio bucal foi importante também para que se obtivesse condições de avaliação e de escolha dos dentes que receberiam o implante ou não, ainda que se recomende, ao menos na odontologia humana, sua realização dias antes da cirurgia periodontal. Em se tratando de cirurgia periodontal, talvez esta adequação do meio bucal devesse ter sido realizada sete a dez dias antes do procedimento de implante, o que reduziria a quantidade de bactérias do local, além de contribuir para o controle da gengivite antes da cirurgia. Porém, a necessidade de anestesia geral do paciente veterinário torna este um procedimento difícil de ser conseguido junto aos proprietários de animais.

Outra possibilidade poderia ser a prescrição de antibiótico previamente ao ato cirúrgico, três a quatro dias antes do tratamento. Ainda assim, os agendamentos dos casos eram feitos, por vezes, com meses de antecedência, o que poderia gerar descontrole em relação aos animais que recebessem e os que não recebessem o medicamento. Optou-se, então, pela prescrição pós-operatória da medicação.

Optou-se pela utilização do peptídeo sintético (PepGen P-15[®]), em detrimento dos materiais estudados por DeForge (1997); Gross (1997); Johnson, Urist e Finerman (1988); Smith (1995) e Yukna (1989) com base em estudos apresentados por diversos autores (BARBOZA et al., 2002; BHATNAGAR et al., 1999; KRAUSER; ROHRER; WALLACE, 2000; LALLIER et al., 2001; LALLIER et al., 2003; YUKNA et

al., 1998; YUKNA et al., 2002), os quais mostraram a eficácia da utilização do peptídeo sintético associado a compostos minerais naturais.

Por ser uma associação de dois materiais diferentes, a classificação do PepGen P-15[®] entre os materiais utilizados para reparação de tecidos deve ser discutida. Conforme classificação de Martinez e Walker (1999), deve-se considerar o PepGen P-15[®] como um material de implante e não de enxertia, já que nenhum de seus componentes é material vivo. Não obstante, pode-se dizer que se trata de um composto xenógeno/aloplástico, pois agrega a matriz inorgânica de bovino ao peptídeo sintético de agregação celular.

Conforme preconizado na literatura (DeFORGE; COLMERY, 2000; HOLMSTROM; FROST; GAMMON, 1992) as técnicas radiográficas da bisettriz e paralelismo mostraram-se eficazes como adjuvantes no diagnóstico das lesões periodontais. Algumas delas, porém, como as lesões em face palatina dos caninos superiores mostraram-se difíceis de ser avaliadas radiograficamente devido à sobreposição de estruturas adjacentes e da própria coroa do elemento radiografado. Lesões de furca dental, por exemplo, foram claramente visualizadas neste exame.

Qualquer estudo que envolva procedimentos cirúrgicos em cavidade oral, utilização de produtos sintéticos de forma invasiva e tempo de preservação passa, necessariamente, pelo aspecto importante dos riscos de infecção. Esta foi uma preocupação constante em todos os momentos deste estudo, desde as avaliações pré-operatórias até o momento em que o animal retornou para as novas radiografias, meses depois.

Em um primeiro momento todos os animais foram avaliados bioquímica e hematologicamente a fim de se descartar aqueles animais que apresentavam

quaisquer sinais de processo infeccioso. Reduziu-se, desta forma, a possibilidade de alterações decorrentes de focos de infecção não identificados.

Outra preocupação constante foi com a higienização oral, principalmente no período após a intervenção cirúrgica. Com a aplicação de um produto com as características do usado neste estudo, o qual tem por principal propriedade a alta capacidade de agregação celular, o risco de contaminação no sítio operatório é uma realidade. Não obstante, quando se trabalha com animais domésticos que são, em primeira instância, absolutamente dependentes de seus proprietários, a higienização oral, basicamente realizada através de escovação dental, torna-se uma variável importante, em especial em estudos de periodontia que baseiam seus conhecimentos em estudos consagrados como o de Løe, Theilad e Borglum (1965).

No que concerne aos aspectos de contaminação pós-operatória, nenhum animal apresentou qualquer sinal de alteração decorrente de processo infeccioso. As avaliações realizadas três e seis meses após a intervenção cirúrgica mostraram bons resultados, tanto em relação à reparação tecidual do retalho realizado quanto em relação ao aspecto clínico dos tecidos muco-gengivais. Exceção se faz aos retalhos realizados para tratamento de exposição de furca grau III. Em 87,50% (7) destes casos houve retração do retalho e ruptura de pontos. Credita-se este fato, porém, à dificuldade de sustentação do retalho e não à possibilidade de contaminação local.

Todos os animais receberam prescrição de aplicação de clorexidina a 0,12% após a cirurgia. Baseados em vários estudos realizados com o produto (GREENSTEIN; BERMAN; JAFFIN, 1986; GROSSMAN et al., 1986; NEWMAN et al., 1989; SANZ et al., 1989) credita-se também à suas propriedades anti-sépticas e de substantividade de 12 horas, a ausência de complicações pós-operatórias.

Outro importante aspecto que influenciou o risco de infecção foi o tempo operatório. Neste sentido, a manipulação e aplicação do PepGen P-15[®] parece não ter alterado em demasia o transcurso do procedimento já que se mostrou simples e de rápida conclusão, o que manteve os tempos cirúrgicos dos dois grupos de dentes (PepGen P-15[®] e controle) muito próximos.

De acordo com a necessidade e com o local operado, foi aplicada sutura para sustentação do tecido muco-gengival e do material em contato com o osso remanescente. Esse procedimento mostrou-se efetivo, principalmente durante o período importante de reparação tecidual (primeiros 10 dias após a cirurgia).

Deve-se considerar um fator determinante nesta modalidade de estudo, ao envolver animais oriundos de atendimento ao público, ou seja, a intervenção de seus proprietários, responsáveis diretos não somente pela manutenção dos animais, mas também pelo seu traslado até o hospital para as reavaliações necessárias. A principal influência deste aspecto no presente trabalho foi a falta de higienização oral dos animais. Mesmo com as recomendações pós-operatórias, apenas um proprietário relatou escovação diária dos dentes tratados. Esta é uma variável importante no que concerne ao controle da placa bacteriana nos sítios de implante.

Diferentemente do que encontraram Miller e Harvey (1994), somente um dentre os 21 proprietários relatou higienização oral diária durante os seis meses após a cirurgia, um percentual baixo de 4,76% contra 24% notado pelos autores. Este único caso refere-se a um proprietário que era cirurgião dentista, o que pode explicar sua preocupação e dedicação ao seu animal. Os outros animais retratam uma realidade que norteia a relação homem-animal de estimação no Brasil. Historicamente, não existe ainda no país a preferência pela prevenção em relação à ação curativa. Não há nisso, no entanto, relação exclusiva com os animais, fazendo

parte de uma cultura amplamente difundida nos mais diversos âmbitos da nossa sociedade.

Credita-se também a esta falha de anti-sepsia uma parcela pelo insucesso de alguns dos casos aqui demonstrados. A manutenção do agente agressor (bactérias da placa) no sítio ou próximo a ele pode levar à liberação de mediadores da inflamação e a estimulação de osteoclastos (PAGE; SCHROEDER, 1976) que, em última instância, antagonizam o efeito esperado de reparação. Os seis meses decorridos entre as avaliações é um tempo considerado suficiente para que microorganismos anaeróbios como os *Bacteróides* e *Fusobacterium* (HENNET; HARVEY, 1991) se desenvolvam, aumentando o potencial de reabsorção dos tecidos adjacentes.

Os resultados relacionados às lesões em furca dental, ainda que baseados em uma amostra pequena de dentes (N = 5, PepGen P-15[®]; N = 3, controle) alertam para o fato de que a recuperação de defeitos deste tipo, principalmente os de graus avançados, ainda é um desafio, conforme também demonstraram Chang-Sung Kim et al. (2004).

Além disso, notou-se maior dificuldade de se acondicionar os grânulos de implante no espaço da furca, visto que o retalho reposicionado *per se* mostrou-se ineficiente para sua sustentação. Deve-se ressaltar, porém, que neste estudo as lesões foram naturalmente produzidas pela doença periodontal, o que trouxe consigo a carga de inflamação e infecção desfavoráveis ao processo de reparação tecidual.

Não se pode, contudo, ignorar o resultado obtido nas duas lesões de furca em que foi aplicado o peptídeo. As figuras 10 a 15 mostram uma recuperação importante de defeito grau III, inclusive com imagem radiográfica favorável. Mais

estudos, porém, ainda devem ser realizados e com grupos de animais com lesões naturais para que se possa concluir algo positivo em relação ao PepGen P-15[®] neste tipo de lesão.

Para as mensurações de profundidade bolsas periodontais, no entanto, optou-se por utilizar como guia o nível clínico de inserção. Com este parâmetro, possíveis desvios da real perda de adesão do epitélio juncional, geradas devido à hiperplasia ou retração gengivais, foram evitadas e os números obtidos tornam-se fiéis em relação à migração apical do epitélio (GIOSO, 2003; HARVEY; EMILY, 1993; WIGGS; LOBPRISE, 1997).

Os dentes observados foram agrupados e distribuídos segundo os dentes envolvidos e segundo as faces avaliadas. Em relação aos dentes, observou-se significativa diferença entre os resultados dos dois grupos. Enquanto o grupo de dentes que recebeu PepGen P-15[®] mostrou porcentagens variando de 23,81% (Incisivos) de reparação a 65% (molares), o grupo de dentes que recebeu tratamento convencional apresentou desde 0% (caninos e incisivos) até aumentos de 83,33% na profundidade das lesões.

Os valores encontrados em molares tratados com PepGen P-15[®] sofreram influência decisiva do grupo de dentes que, em sua maioria, é composto por molares inferiores. Em cães, este último é um dente que, em geral, mostra-se apinhado ao quarto pré-molar, o que acelera o processo de lesão óssea devido à dificuldade de higienização. Ao mesmo tempo, as lesões aí produzidas são, muitas vezes, infra-ósseas e de três paredes, o que favorece as técnicas de reparação por enxertia ou implante. Este resultado condiz com os estudos de Chang-Sung Kim et al. (2004).

Nos cães avaliados, observou-se 23,81% ($p = 0,2516$) de recuperação do epitélio juncional em incisivos tratados com PepGen P-15[®], mostrando que não

houve diferença significativa entre o momento de seis meses e o momento da aplicação do peptídeo. O grupo que recebeu tratamento convencional não mostrou taxa de reparação (0% para $p = 0,2348$). Isso pode ser explicado devido ao estágio de lesão em que estes dentes apresentavam-se no momento da cirurgia periodontal. Principalmente em animais de porte reduzido, o volume de osso perdido foi, em geral, acentuado. Estes dentes apresentaram grande mobilidade e a estabilização das partículas de implante tornou-se comprometida. Além disso, a raspagem e aplainamento destas raízes, por muitas vezes, mostrou-se difícil pelos mesmos motivos.

Como observado na revisão de literatura, um tipo de lesão freqüente em cães com doença periodontal grave é a formação de bolsa periodontal em face palatina (ou lingual). Neste estudo observou-se que, dos dez caninos tratados com PepGen P-15[®], oito apresentaram lesão nesta face (80%); dos 18 caninos que receberam tratamento convencional, 15 apresentaram a lesão (83,33%). Perdas de inserção que podem chegar a até 12 mm dificultam sobremaneira o tratamento aplicado às raízes devido ao difícil acesso às regiões contaminadas em direção apical. Apesar dos problemas relacionados ao tratamento convencional, fica claro que esta é também uma lesão favorável à aplicação de materiais de enxertia ou implante já que o defeito, na maioria das vezes, é composto por três paredes.

O grupo de dentes caninos que recebeu raspagem e aplainamento radicular sem PepGen P-15[®] apresentou taxa de reparação significativa em relação às lesões inicialmente encontradas (0% com $p = 0,5254$). Em comparação com estes valores, os dentes que receberam o peptídeo apresentaram taxa de 57,15% de recuperação, com $p = 0,0094$. A tabela 5 mostra que, ao se avaliar cada face individualmente, esta

foi a que apresentou as maiores taxas de recuperação de inserção do epitélio (40% com $p = 0,0023$).

As duas faces que melhor responderam à aplicação do PepGen P-15[®] foram a palatina (citada acima) e a mesial (24,97% de reparação com $p = 0,0578$). As mesmas faces do grupo controle não mostraram taxa de reparação (0% cada uma com $p = 0,5238$ e $p = 0,7841$, respectivamente). Quando tratada com PepGen P-15[®], a face vestibular apresentou 16,67% ($p = 0,7556$) de reparação frente ao grupo controle que apresentou 9,09% ($p = 1,0$). Supõe-se que, nesta face, há uma camada de osso alveolar bastante delgada e as lesões aí produzidas geram pouca área de contato ósseo com o peptídeo. Além disso, o impacto dos alimentos nesta região é constante, o que torna ainda mais difícil o processo de regeneração óssea.

Em uma análise ampla, compararam-se os dois grupos de dentes (tratados com PepGen P-15[®] e tratamento convencional), confrontando os valores obtidos no dia da cirurgia com aqueles encontrados três meses e seis meses depois. A tabela seis mostra que em ambos os casos o grupo tratado com PepGen P-15[®] apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo que recebeu tratamento convencional, reduzindo a profundidade das bolsas periodontais e a perda do nível clínico de inserção. Ao se comparar as taxas de reparação dos dois grupos nos diferentes momentos obteve-se $p = 0,0001$ (cirurgia e três meses de pós-operatório) e $p = 0,0029$ (cirurgia *versus* seis meses). Estes são dados superiores aos encontrados por Yukna (1989) que estudou o uso de hidroxiapatita em lesões periodontais. Em comparação com estudo em 25 pacientes humanos (YUKNA et al., 2002) tratados com PepGen P-15[®] os resultados aqui apresentados foram também superiores em termos de porcentagem de recuperação do nível clínico de inserção.

Os resultados obtidos nestes animais são positivos no que se refere à redução de bolsas periodontais profundas. O exame de exploração com sonda periodontal três meses após a cirurgia revelou a existência de um epitélio aderido firmemente ao elemento dental com características de higidez dos tecidos adjacentes. Estes resultados estão de acordo com os estudos realizados por Barboza et al. (2000); Sigurdsson, Nguyen e Wikesjö (2001) e Yukna, Salinas e Carr (2002), que também utilizaram PepGen P-15[®] em lesões periodontais.

Em alguns dentes com bolsas periodontais de 10 mm de profundidade obteve-se redução para 2 mm. A imagem radiográfica destes sítios mostrou, principalmente aos três meses de pós-operatório, que os grânulos de PepGen P-15[®] mantiveram-se acondicionados. Esse é um aspecto satisfatório já que havia o risco de que os grânulos se perdessem durante a mastigação do animal ou simplesmente fossem reabsorvidos. Não obstante, baseado em estudos que mostraram que o PepGen P-15[®] acelera o processo de adesão de células de reparação encurtando o tempo que estas células levam para migrar até o sítio (BHATNAGAR et al., 1999; LALLIER et al., 2001; QIAN; BHATNAGAR, 1996; SCARANO et al., 2003; YUKNA et al., 1998), acredita-se que haja um incremento na formação de um tecido ricamente emaranhado, principalmente composto por fibroblastos, que auxilia na manutenção do material agregado. Reforçando esta teoria, concorda-se com Sadeghi et al. (1993) e com Moses et al. (1997) que relataram aumento em até três vezes na capacidade de adesão celular em sítio contendo PepGen P-15[®].

Outro aspecto evidenciado por Hanks e Atkinson (2004) que reforça a importância da presença de PepGen P-15[®] no sítio de reparação é a constatação de que o peptídeo regula a apoptose das células osteoblásticas, prolongando sua viabilidade e aumentando a chance de sua multiplicação e reparação óssea.

Os estudos relativos ao crescimento ósseo nos locais em que foi aplicado o peptídeo, porém, merecem continuidade. Trabalhos como os de Thorwarth et al. (2005a e 2005b) oferecem subsídios para que se possa extrapolar os resultados clínicos aqui observados e se possa compreender as imagens radiográficas positivas logo aos três meses de pós-operatório.

Há a necessidade de se avaliar, histologicamente, a quantidade e a qualidade do osso formado, bem como das estruturas que compõem o periodonto, tal como foi realizado em outros estudos (BARBOZA et al., 2002; KRAUSER; ROHRER; WALLACE, 2000; LALLIER et al., 2003; SCARANO et al., 2003; SIGURDSSON; NGUYEN; WIKESJÖ, 2001; VALENTIN; WEBER, 2004; YUKNA et al., 1998; YUKNA et al., 2002), para que se possa comparar com resultados como os avaliados por Caton e Zander (1976); Kubler et al. (2004); Listgarten e Rosemberg (1979) e Millis (1999).

Alguns resultados encontrados neste estudo com reduções do nível clínico de inserção de 7 mm para 2 mm, por exemplo, sugere que os grânulos de hidroxiapatita cumpriram um papel importante, servindo de barreira para que se iniciasse a regeneração tecidual. Uma das grandes dificuldades para que se consiga reparação do periodonto destruído é o crescimento do osso alveolar antes do epitélio de aderência da gengiva. Do contrário, este se transforma em barreira física que impede a neo-formação do tecido ósseo, conforme relataram Listgarten e Rosemberg (1979).

Em casos de insucesso ou sucesso parcial (YUKNA et al., 1989) o que se observa é o crescimento de um epitélio juncional longo, o qual termina por reduzir igualmente a profundidade da bolsa periodontal. Porém, a região se torna menos resistente que o periodonto original (CAFFESSE; DE LA ROSA; MOTA, 2002), o que

pode se tornar perceptível à exploração com sonda periodontal. Nos cães estudados, o que se observou foi um posicionamento da margem gengival muito próximo ao fisiológico, ao nível do colo do elemento dental. Esta constatação sugere que houve tempo para que os tecidos de sustentação do dente, tais como ligamento periodontal e osso alveolar, crescessem. A sugestão de que possa ter ocorrido reparação, não somente do osso, mas de todas as estruturas do ligamento de sustentação baseia-se nas conclusões de estudos como o de Lallier et al. (2003).

Os recentes estudos realizados com PepGen P-15[®] buscam compreender se este peptídeo realmente agregaria células e contribuiria para a formação do tecido conjuntivo do periodonto (cimento e ligamento periodontal) tal como mostraram ser possível Hiatt, Schallhorn e Aaronian (1978) com implantes autógenos e Kinoshita et al. (1997) e Wikesjö et al. (1999), com rhBMP-2. Em um deles (LALLIER et al., 2003) mostrou-se que realmente o PepGen P-15[®] promoveu adesão de fibroblastos gengivais e dérmicos às raízes aplainadas, a despeito do uso de hidroxiapatita exclusivamente. Este estudo foi corroborado por outros três estudos pioneiros nesta linha (BHATNAGAR et al., 1999; QIAN; BHATNAGAR, 1996; YUKNA et al., 1998). Em contrapartida, Lallier et al. (2001) haviam mostrado que o PepGen P-15[®] não aumentou a taxa de adesão de fibroblastos do ligamento periodontal ao ser comparado, por exemplo, com osso desmineralizado e não-desmineralizado.

Observa-se que as lesões infra-ósseas, ainda que extensas, são favoráveis em relação a estes procedimentos de aplicação de material granuloso que exige retenção mecânica. Nestas lesões, o osso alveolar reabsorvido forma uma câmara com três paredes mais a face da raiz correspondente. Nesta concavidade, então, os grânulos de PepGen P-15[®] são acondicionados de maneira satisfatória e a sua

sustentação, desta forma, não se torna exclusivamente dependente do tecido gengival.

Em alguns animais em que foi aplicado o peptídeo preenchendo lesões infra-ósseas observou-se uma resposta satisfatória no que se refere às imagens radiográficas obtidas. Foi estatisticamente significativa a redução da profundidade das bolsas iniciais e, à sondagem periodontal, notou-se a formação de epitélio resistente.

As imagens radiográficas apresentavam material radiopaco preenchendo áreas antes radioluscentes. O que se pôde perceber é que o material antes acomodado de forma pouco homogênea, após três meses da aplicação, preencheu completamente a loja óssea, muitas vezes em maior volume que inicialmente e apresentando melhor distribuição ao longo do defeito, o que está de acordo com Barboza et al. (2002) que referiram que dentes que apresentam lesões supra-ósseas ou com reabsorção completa horizontal possivelmente devam receber auxílio adequado de membrana biológica para sustentação do material.

Não foram encontrados trabalhos que apresentam estudos clínicos e de

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

BARBOZA, E. P.; DUARTE, M. E.; GEOLAS, L.; SORENSEN, R. G.; RIEDEL, G. E.; WIKESJO, U. M. Ridge augmentation following implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the dog. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 3, p. 488-496, 2000.

BARBOZA, E. P.; SOUZA, R. O.; CAULA, A. L.; NETO, L. G.; CAULA F. O.; DUARTE, M. E. L. Bone regeneration of localized chronic alveolar defects utilizing cell binding peptide associated with anorganic bovine-derived bone mineral: a clinical and histological study. **Journal of Periodontology**, v. 73, n. 10, p. 1153-1159, Oct., 2002.

BHATNAGAR, R. S.; QIAN, J. J.; WEDRYCHOWSKA, A.; SADEGHI, M.; WU, Y. M.; SMITH, N. Design of biomimetic habitats for tissue engineering with P-15, a synthetic peptide analogue of collagen. **Tissue engineering**, v. 5, n. 1, p. 53-65, 1999;

CAFFESSE, R. G.; DE LA ROSA, M.; MOTA, L. F. Regeneration of soft and hard tissue periodontal defects. **American Journal of Dentistry**, v. 15, n. 5, p. 339-345, Oct. 2002.

CATON, J. G.; ZANDER, H. A. Osseous repair of an infrabony pocket without new attachment of connective tissue. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 3, p. 54-58, 1976.

CHANG-SUNG KIM; SEONG-HO CHOI; JUNG-KIU CHAI; KYOO-SUNG CHO; IK-SANG MOON; WIKESJÖ, U. M. E; CHONG-KWAN KIM, Periodontal repair in surgically created intrabony defects in dogs: influence of the number of bone walls on healing response. **Journal of Periodontology**, v. 75, p. 229-235, 2004.

DeFORGE, D. H. Evaluation of Bioglass/Perioglass (Consil) synthetic bone graft particulate in the dog and cat. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 14, n. 4, p. 141-145, Dec, 1997.

DeFORGE, D. H.; COLMERY, B. H. **An atlas of veterinary dental radiology**, Iowa: State University Press, Ames, 2000.

FEDI, P. F.; VERNINO, A. R. **The periodontic syllabus**, 3. ed., Pensilvânia, Williams & Wikins, 3^a ed., 1995.

GIOSO, M. A. Análise morfométrica óssea e dental e sua relação com características físicas do cão (*Cannis familiaris*) como fator predisponente para a doença periodontal. 1998. 110f. **Tese** (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

GIOSO, M.A. **Odontologia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo, 5. ed., São Paulo, Ieditora, 2003, p. 202.

GREENSTEIN, G.; BERMAN, C.; JAFFIN, R. Chlorhexidine – An adjunct to periodontal therapy. **Journal of Periodontology**, v. 57, n. 6, p. 370-377, 1986.

GROSS, J. S. Bone grafting materials for dental applications: a practical guide. **Compendium of Continuing Education Dentistry**. v. 18, p. 1013-1024, 1997.

GROSSMAN, E.; REITER, G.; STURZEMBERGER, P.; De la ROSA, M.; DICKINSON, T.D.; FERRETI, G.A.; LUDLAN, G.E.; MECKEL, A.H. Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse of gingivitis in adults. **Journal of Periodontal Research Supplement**, v. 1, n. 1, p. 33-43, 1986.

HANKS, T.; ATKINSON, B. L. Comparison of cell viability on anorganic bone matrix with or without p-15 cell binding peptide. *Biomaterials*, v. 25, n. 19, p. 4831-4836, Aug., 2004.

HARVEY, C. E. Periodontal disease in dog. Etiopathogenesis, prevalence and significance. **Veterinary Clinics North America - Small Animal Practice**, v. 28, n. 5, p. 1111-1128, Sept., 1998.

HARVEY, C. E.; EMILY, P. P. **Small animal dentistry**. 1. ed. St. Louis: Ed. Mosby, 1993. p. 413.

HENNET, P. R.; HARVEY, C. E. Anaerobes in periodontal disease in the dog: a review. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 8, n. 2, p. 18-21, Jun, 1991.

HENNET, P. R.; HARVEY, C. E. Natural development of periodontal disease in the dog: a review of clinical, anatomical and histological features. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 9, n. 3, p. 13-19, Sept., 1992.

HIATT, W. H.; SCHALLHORN, R. G.; AARONIAN, A. J. The induction of new bone and cementum formation. **Journal of Periodontology**. v. 49, n. 10, p. 495-512, 1978.

HOLMSTROM, S. E.; FROST, P.; GAMMON, R. L. **Veterinary dental techniques for the small animal practitioner**, W.B. Saunders Company, 1992. p. 380.

JOHNSON, E. E.; URIST, M. R.; FINERMAN, G. A. M. Bone morphogenetic protein augmentation grafting on resistant femoral nonunions. **Clinical Orthopaedics and related research**, v. 2, n. 230, p. 257-265, 1988.

KINOSHITA, A.; ODA, S.; TAKAHASHI, K; YOKOTA, S; ISHIKAWA, I. Periodontal regeneration by application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to horizontal circumferential defects created by experimental periodontitis in beagle dogs. **Journal of Periodontology**, v. 68, n. 2, p. 103-109, 1997.

KRAUSER, J. T.; ROHRER, M. D.; WALLACE, S. S. Human histologic and histomorphometric analysis comparing OsteoGraf/N with PepGen P-15 in the maxillary sinus elevation procedure: a case report. **Implantological dentistry**. v. 9, n. 4, p. 298-302, 2000.

KUBLER, A.; NEUGEBAUER, J.; OH, J. H.; SCHEER, M; ZOLLER, J. E. Growth and proliferation of human osteoblasts on different bone graft substitutes: an in vitro study. **Implant Dentistry**, v. 13, n. 2, p. 171-179, Jun., 2004.

LALLIER, T. E.; PALAIOLOGOU, A. A.; YUKNA, R. A.; LAYMAN, D. L. The putative collagen-binding peptide P-15 promotes fibroblast attachment to root shavings but not hydroxyapatite. **Journal of Periodontology**. v. 74, n. 4, p. 458-467, 2003.

LALLIER, T. E.; YUKNA, R.; MARIE, S. T.; MOSES, R. The putative collagen binding peptide hastens periodontal ligament cell attachment to bone replacement graft materials. **Journal of Periodontology**, New Orleans, v. 72, n. 8, p. 990-997, Aug. 2001.

LEVINE, H. L. Periodontal flap surgery with gingival fiber retention. **Journal of Periodontology**, v. 43, n. 1, p. 91, 1972.

LISTGARTEN, M. A.; ROSEMBERG, M. M. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. **Journal of Periodontology**, v. 50, p. 333-344, 1979.

LÖE, H.; THEILAD, E.; BORGLUM, J. S. Experimental gingivitis in man. **Journal of Periodontology**, v. 36, p. 177-187, 1965.

MARTINEZ, S. A.; WALKER, T. Bone graft. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 5, p. 1207-1219, Sept., 1999.

MILLER, B. R.; HARVEY, C. E. Compliance with oral hygiene recommendations following periodontal treatment in client-owned dogs. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 11, n. 1, p. 18-19, Mar., 1994.

MILLIS, D. L.; Bone and non-bone-derived growth factors and effects on bone healing, **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 5, p. 1221-1247, Sept., 1999.

MOSES, R. L.; TALLEY, D. T.; MATHERNE, R.; NASR, H.; YUKNA, R. A. Synthetic cell-binding peptide (P-15) effect on human PDL fibroblast attachment. **Journal of Dental Research**. v. 76, p. 354, 1997. IADR Abstracts

NEWMAN, M. G.; SANZ, M.; NACHNANI, S.; SALTINI, C.; ANDERSON, L. Effect of 0,12% chlorhexidine on bacterial recolonization following periodontal surgery. **Journal of Periodontology**, v. 60, n. 10, p. 577-581, 1989.

PAGE, R. C.; SCHRÖEDER, H. E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current works. **Laboratory investigation**, v. 34, n. 3, p. 235-249, Mar. 1976.

QIAN, J. J.; BHATNAGAR, R. S. Enhanced cell attachment to anorganic bone mineral in the presence of synthetic peptide related to collagen. **Journal of Biomedical Materials Research**. v. 31, p. 545-554, 1996.

RAMFJORD, S. P.; NISSLE, R. R. The modified Widman flap. **Journal of Periodontology**. v. 45, n. 8, p. 601-607, 1974.

SADEGHI, M.; QIAN, J. J.; RICHARDS, D. W.; BHATNAGAR, R. S. A synthetic peptide promotes attachment of periodontal ligament fibroblast to anorganic bone mineral. **Journal of Dental Research**, San Francisco, v. 72, p. 391, 1993. IADR Abstracts.

SANZ, M.; NEWMAN, M. G.; ANDERSON, L.; MATOSKA, W.; OTOMO-CORGEL, J.; SALTINI, C. Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0,12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. **Journal of Periodontology**, v. 60, n. 10, p. 570-576, 1989.

SCARANO, A.; IEZZI, G.; PETRONE, G.; ORSINI, G.; DEGIDI, M.; STROCCHI, R.; PIATTELLI, A. Cortical bone regeneration with a synthetic cell-binding peptide: a histologic and histomorphometric pilot study. **Implant Dentistry**, v. 12, n. 4, p. 318-324, 2003.

SHACKLELDFORD, J. M. Scanning electron microscopy of the dog periodontium **Journal of Periodontal Research**, v. 6, p. 45-54, 1971.

SIGURDSSON, T. J.; NGUYEN, S.; WIKESJÖ, U. M. E. Alveolar ridge augmentation with rhBMP-2 and bone-to-implant contact in induced bone. **International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry**. v. 21, p. 461-473, 2001.

SMITH, M. M. Treatment of a mandibular periodontal interproximal defect with a bone graft in a dog. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 12, n. 2, p. 59-62, 1995.

THORWARTH, M.; SCHULTZE-MOSGAU, S.; WERHAN, F.; KESSLER, P.; SROUR, S.; WILTFANG, J.; ANDREAS SCHLEGEL, K. Bioactivation of an anorganic bone matrix by P-15 peptide for the promotion of early bone formation. **Biomaterials**, v. 26, n. 28, p. 5648-5657, Apr., 2005a.

THORWARTH, M.; SCHULTZE-MOSGAU, S.; WERHAN, F.; SROUR, S.; WILTFANG, J.; NEUKAM, F. W.; SCHLEGEL, K. A. Enhanced bone regeneration with a synthetic cell-binding peptide – in vivo results. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 329, n. 2, p. 789-795, Apr., 2005b.

VALENTIN, A. H.; WEBER, J. Receptor technology – cell binding to P-15: a new method of regenerating bone quickly and safely-preliminary histomorphometrical and mechanical results in sinus floor augmentations. **Keio Journal of Medicine**, Tokyo, v. 53, n. 3, p. 166-171, 2004.

WIGGS, R. B.; LOBPRISE, H. B. **Veterinary dentistry – Principles & Practice**, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 748

WIKESJÖ, U. M.; GUGLIELMONI, P.; PROMSUDTHI, A.; CHO, K. S.; TROMBELLI, L.; SELVIG, K. A.; JIN, L.; WOZNEY, J. M. Periodontal repair in dogs: effect of rhBMP-2 concentration on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 26, n. 6, p. 392-400, 1999.

YUKNA, R. A. Osseous defect responses to hydroxyapatite grafting versus open flap debridement. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 16, p. 398-402, 1989.

YUKNA, R. A.; CALLAN, D. P.; KRAUSER, J. T.; EVANS, G. H.; AICHELMAN-REIDY, M. E.; MOORE, K.; CRUZ, R.; SCOTT, J. B. Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/Cell binding peptide (P-15) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. 6-month results. **Journal of Periodontology**, v. 69, p. 655-663, 1998.

YUKNA, R. A.; KRAUSER, J. T.; CALLAN, D. P.; EVANS, G. H.; CRUZ, R.; MARTIN, M. Thirty-six month follow-up of 25 patients treated with combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/Cell-binding peptide (P-15) bone replacement grafts in human infrabony defects. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 1, p. 123-128, 2002.

YUKNA, R.; SALINAS, T. J.; CARR, R. F. Periodontal regeneration following use of ABM/P-15: a case report. **International Journal of Periodontics Restorative Dentistry**, v. 22, n. 2, p. 146-55, 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)