

ANA REGINA OLIVEIRA MOREIRA

**PAPEL DO CEMENTO DENTAL REMANESCENTE NA REGENERAÇÃO DOS
TECIDOS PERIODONTAIS**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

PIRACICABA

2011

ANA REGINA OLIVEIRA MOREIRA

**PAPEL DO CEMENTO DENTAL REMANESCENTE NA REGENERAÇÃO DOS
TECIDOS PERIODONTAIS**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Junior

PIRACICABA

2011

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

M813p Moreira, Ana Regina Oliveira.
Papel do cimento dental remanescente na regeneração dos tecidos periodontais / Ana Regina Oliveira Moreira. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2011.
40f.

Orientador: Francisco Humberto Nociti Júnior.
Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. 2. Desbridamento periodontal. 3. Raspagem dentária. I. Nociti Júnior, Francisco Humberto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(eras/fop)

Dedico este trabalho aos meus pais, Antonia e Paulo, que nunca mediram esforços para minha educação e minhas realizações. Obrigada por tanto amor, que me conforta e ajuda na conquista pelos meus objetivos.

Ao meu esposo, Evandro, pelo incentivo, amor, aconchego e proteção. Sempre me ajudando a discernir pelos melhores caminhos.

Aos meus irmãos Paula, Fábio e Fabiano, sempre tão paternais, amorosos e eternos defensores.

Aos meus sobrinhos, Manuella, Pedro e Mariana, responsáveis por encher minha vida de alegria.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que guia os meus passos e me ampara em todos os momentos.

Aos Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Júnior, Prof. Dr. Enilson Antônio Sallum, Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati, Prof^ª. Dr^a. Karina Gonzalez Ruiz e Prof. Dr. Sérgio de Toledo, exemplos de iniciativa e trabalho. Obrigada pela confiança e orientação durante todo o curso de especialização.

Ao Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum, pela grande força e estímulo. Por estar sempre imbuindo em seus alunos a determinação pela busca incessante do conhecimento.

A Mauro Pedrine Santamaria, por toda dedicação extrema e paciência. Muito obrigada pela grande contribuição na minha formação.

A todos os alunos de pós-graduação que contribuíram para que eu alcançasse este título. Obrigada pelos ensinamentos e pelas palavras de estímulo.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, onde tive o privilégio de concluir o curso de Especialização em Periodontia.

Às queridas Eliete e Regina, sempre dispostas e prestativas no atendimento às minhas solicitações.

Aos amigos do Curso de Especialização, Andrea Lopes de Souza Soraggi, Cynthia Guedes de A. Martinelli, Juliana Caroline Cardoso, Leonardo S. Cazelato, Marília Arroni C. Antonini, Marina Passarella Desjardins, Miki Taketomi Saito, Nathália Barbosa e Silva, Priscila Campioni Rodrigues, Tiago Tarbes Viana, com os quais convivi durante esse período. Sou muito afortunada por fazer parte de uma turma como esta.

Aos pacientes participantes que contribuíram para o meu aprendizado durante este período. Obrigada por serem assíduos e por confiarem em minha capacidade profissional.

“Todo conhecimento inicia-se na
imaginação, no sonho; só depois
desce à realidade material e
terrena”

Albert Einstein

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
3 DISCUSSÃO	32
4 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35

RESUMO

O cemento é um tecido mineralizado que cobre a superfície radicular do dente e promove, por meio do ligamento periodontal, a inserção deste no osso alveolar. Durante a progressão da doença periodontal, o cemento radicular torna-se exposto ao microambiente da bolsa periodontal à medida que a perda de inserção progride. A raspagem e alisamento radicular são as formas de terapia mecânica mais comumente empregadas em periodontia e são utilizadas para descontaminação radicular no tratamento de doenças periodontais e na manutenção da saúde do periodonto após a terapia e na prevenção da doença recorrente. Entretanto, evidências na literatura sugerem que a extensiva remoção do cemento contaminado com a finalidade de obter superfícies radiculares livres de produtos bacterianos não é justificada. A biocompatibilização das superfícies radiculares pode ser alcançado por medidas terapêuticas relativamente simples e atraumáticas. Além disso, sabe-se que a formação do cemento é crítica para uma apropriada maturação do periodonto, tanto no que diz respeito ao desenvolvimento quanto à regeneração dos tecidos periodontais. Assim, propõe-se que o cemento possa participar ativamente do processo de regeneração dos tecidos periodontais, possivelmente pela modulação de genes importantes nesse processo.

ABSTRACT

The cementum is a mineralized tissue covering the root surface of the tooth and promotes, through the periodontal ligament, the insertion of the alveolar bone. During the progression of periodontal disease, the root cementum becomes exposed to the microenvironment of the periodontal pocket as the insertion loss progresses. Scaling and root planing is the most mechanical forms of therapy commonly used in periodontics and they are used for root decontamination in the treatment of periodontal disease and health maintenance after periodontal therapy and prevention of recurrent disease. However, literature evidence suggests that the extensive removal of contaminated cementum based on the purpose of obtaining root surfaces free of bacterial products is not justified. The debridement of root surfaces can be achieved by therapeutic measures relatively simple and atraumatic. Moreover, it is known that the formation of cementum is critical for proper maturation of the periodontium, both with regard to development and the regeneration of periodontal tissues. Thus, it is proposed that the cement can participate actively in the regeneration of periodontal tissues, possibly by modulation of important genes in this process.

1 INTRODUÇÃO

O cemento é um tecido mineralizado que cobre a superfície radicular do dente e promove, por meio do ligamento periodontal, a inserção deste no osso alveolar. Apesar de ser um tecido mineralizado que apresenta similaridades com o tecido ósseo, o cemento apresenta particularidades (Bosshardt e Schroeder, 1996; Bosshardt e Selvig, 1997; Saygin et al., 2000). Este tecido ainda permanece pobremente definido no seu nível celular e molecular (Giannobile e Somerman, 2000).

Durante a progressão da doença periodontal, o cemento radicular torna-se exposto ao microambiente da bolsa periodontal à medida que a perda de inserção progride, e muitas alterações na estrutura e composição deste tecido podem ocorrer como consequência das mudanças patológicas (Bosshardt e Selvig, 1997).

A raspagem e alisamento radicular são as formas de terapia mecânica mais comumente empregadas em periodontia e são utilizadas para descontaminação radicular, não somente no tratamento de doenças periodontais, como também empregados na manutenção da saúde do periodonto após a terapia e na prevenção da doença recorrente (Lindhe & Nyman, 1984). O objetivo da raspagem e alisamento radicular é remover cálculo e depósitos bacterianos sobre a superfície radicular, assim como o cemento dental contaminado pelas bactérias e seus produtos (Aleo *et al.*, 1975; Jones & O'Leary, 1978; Nishimine & O'Leary, 1979).

A remoção do cemento contaminado na terapia mecânica periodontal baseou-se em investigações que mostraram a penetração de endotoxinas profundamente no cemento (Fine et al., 1980; Daly et al., 1982). Além disso, Hatfield e Baumhammers (1971) propuseram que dentes humanos periodontalmente comprometidos apresentavam efeitos citotóxicos sobre os tecidos. Entretanto a contaminação do cemento dental tem sido bastante contestada, sugerindo que a extensiva remoção do cemento contaminado com a finalidade de obter superfícies radiculares livres de produtos bacterianos não é justificada (Hughes e Smales, 1986; Nakib et al., 1982; Moore et al., 1986). Assim, a biocompatibilização das superfícies radiculares pode ser alcançado por medidas terapêuticas relativamente simples e atraumáticas, como lavagem com água e escovação com instrumento rotatório (Moore et al., 1986), ou uso de detergentes (Blomlöf et al., 1987).

Nyman et al. (1986 e 1988) realizaram dois estudos com o objetivo de esclarecer se saúde periodontal poderia ser alcançada sem a remoção do cimento. Os autores compararam os resultados de terapia cirúrgica com remoção total do cimento com instrumentos rotatórios e terapia baseada no polimento da superfície radicular com taça de borracha e pasta profilática. Os resultados demonstraram, clínica e histologicamente, que o mesmo grau de saúde periodontal poderia ser atingido com os dois tipos de tratamento, o que levou os autores a concluir que a remoção intencional do cimento dental, com o objetivo de eliminar endotoxinas, não se justificaria do ponto de vista de melhora dos parâmetros clínicos e histológicos.

Schüpbach et al. (1993) observaram que a presença de cimento remanescente após instrumentação radicular demonstrou um possível papel no processo de regeneração periodontal, uma vez que a regeneração periodontal verdadeira somente ocorreu em partes da superfície radicular onde havia algum cimento dental ocasionalmente deixado sobre a superfície radicular após a instrumentação. Gonçalves et al. (2006a, 2006b e 2008) avaliaram o impacto do cimento remanescente na regeneração periodontal de defeitos de furca classe III e concluíram que a manutenção do cimento dental levou a maior porcentagem de regeneração periodontal. Adicionalmente, sugere-se que o cimento dental remanescente pode modular a regeneração periodontal uma vez que os níveis de mRNA para o fator de crescimento derivado de plaquetas α , sialoproteína óssea e fator de crescimento de fibroblastos básico, foram maiores em sítios de indivíduos em que o cimento radicular foi preservado (Gonçalves et al., 2008).

Dessa forma, a formação do cimento é crítica para uma apropriada maturação do periodonto, tanto no que diz respeito ao desenvolvimento quanto à regeneração dos tecidos periodontais (Pitaru et al., 1994; Macneil e Somerman, 1999; Saygin et al, 2000) e sua preservação deve ser considerada.

Muitos fatores de crescimento estão seqüestrados na matriz extracelular (Grzesik e Narayanan, 2002). De acordo com Miki et al. (1987) e Nishimura et al. (1989), as concentrações de moléculas biologicamente ativas variam dentre os diferentes componentes periodontais e são relativamente altas no osso alveolar e cimento.

O conhecimento das células e moléculas envolvidas tanto no desenvolvimento quanto na regeneração do cimento é de grande importância, o que pode levar ao esclarecimento de diversos questionamentos e desenvolvimento de terapias regenerativas efetivas no alcance da regeneração

periodontal verdadeira (Bosshardt e Schroeder, 1996; Saygin et al., 2000; Nanci e Bosshardt, 2006).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FORMAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DO CEMENTO

Em humanos e em outros mamíferos, o periodonto de inserção é constituído por um tecido conjuntivo frouxo, o ligamento periodontal, interposto entre a raiz do dente e o osso alveolar circunjacente. As fibras principais do ligamento periodontal, chamadas fibras de Sharpey, encontram-se inseridas em osso de um lado e em dente do outro, através do cimento radicular. O cimento possui, então, uma posição intermediária entre a dentina radicular e o ligamento periodontal e, embora seja um componente próprio do dente, pertence funcionalmente ao aparato de inserção dental. Assim, a principal função deste tecido é ancorar as fibras principais do ligamento periodontal à superfície radicular (Bosshardt e Selvig, 1997). O cimento possui características dinâmicas e altamente responsivas, o que também lhe garante funções reparativas e adaptativas, cruciais para manutenção da relação oclusal e da integridade da superfície radicular (Bosshardt e Schroeder, 1996; Bosshardt e Selvig, 1997).

O cimento é um tecido conjuntivo mineralizado, avascular, firmemente aderido à superfície radicular, que a cobre inteiramente e também, frequentemente, o esmalte próximo à junção cimento-esmalte (Bosshardt e Selvig, 1997; Diekwisch, 2001; Cho e Garant, 2000; Nanci e Bosshardt, 2006) Em dentes humanos, pode ser encontrado diferentes variedades deste tecido no que diz respeito à localização, estrutura, função, taxa de formação, composição química e grau de mineralização (Bosshardt e Selvig, 1997).

É um tecido que não sofre remodelação como o osso, mas aumenta em espessura ao longo da vida. Para tanto, células progenitoras de cementoblastos são recrutadas para repor as células que chegam ao fim de sua vida. Embora o específico tipo celular capaz de diferenciar-se em cementoblastos permaneça desconhecido, supõe-se que as células recrutadas, tanto para manutenção da homeostase quanto para reparação e regeneração, são originadas do ligamento periodontal, entretanto, os fatores que regulam o recrutamento e diferenciação dessas células ainda não foram completamente elucidados (Bosshardt e Schroeder, 1996; Bosshardt e Selvig, 1997; Saygin et al., 2000). Sabe-se, contudo, que o cimento pode ser regulado por diversos fatores em comum com o osso (Saygin et al., 2000).

O conhecimento da origem e mecanismos de diferenciação dos cementoblastos e do desenvolvimento do cimento sob condições não patológicas é de grande importância, o que pode

levar ao esclarecimento de diversos questionamentos e desenvolvimento de terapias regenerativas efetivas no alcance da regeneração periodontal verdadeira. (Bosshardt e Schroeder, 1996; Saygin et al., 2000; Nanci e Bosshardt, 2006).

Modelos de estudo em roedores têm fornecido informações importantes sobre o desenvolvimento radicular em geral. Ratos e camundongos apresentam uma alta taxa de crescimento, o que garante um excelente modelo de estudo do desenvolvimento e da erupção dentária (Bosshardt e Selvig, 1997), embora os roedores não forneçam um bom paralelo para as situações humanas no que diz respeito à cementogênese, principalmente porque as sequências de diferenciação cementoblástica, formação do cemento pré-funcional e inserção das fibras periodontais ocorrem praticamente ao mesmo tempo nestes animais (Bosshardt e Schroeder, 1996).

Evidências em estudos clássicos indicaram que as células do folículo dental circunjacentes ao dente em formação dão origem aos cementoblastos e também a parte da população de fibroblastos do ligamento periodontal (Ten Cate, 1997; Cho e Garant 1988). Em estudo de microscopia eletrônica da superfície radicular de molares de ratos, evidenciou-se que a deposição de matriz de cemento só ocorreu em áreas nas quais as células mesenquimais tiveram acesso à superfície radicular, enquanto as células epiteliais, separadas da superfície radicular por uma lâmina basal, não depositaram nenhuma matriz de cemento. Estes achados sugerem que os cementoblastos presentes no desenvolvimento radicular são células mesenquimais do folículo dental (Diekwisch, 2001), confirmando os estudos anteriormente citados. Entretanto, outros estudos mostraram que cementoblastos podem ter origem na bainha epitelial de Hertwig, portanto origem epitelial (Slavkin, 1976). Outros também levantam a hipótese que cementoblastos originam-se da bainha epitelial de Hertwig, contudo, quando esta passa por uma transformação epitélio-mesenquimal (Bosshardt e Schroeder, 1996).

A natureza e a origem das moléculas que desencadeiam a migração celular e a diferenciação dos cementoblastos não são amplamente conhecidas (Bosshardt e Selvig, 1997). Entretanto, diversos estudos têm sugerido possibilidades. Cho e Garant (1988) sugeriram que uma substância química produzida durante a dentinogênese em molares de ratos atua como um quimioatrativo para as células do folículo dental. Outros sugerem que interações entre o folículo dental e a bainha epitelial de Hertwig podem, eventualmente, levar à diferenciação dos cementoblastos (Hoffman, 1960). Embora tais interações tenham sido supostas, nada foi

comprovado até agora e a origem dos cementoblastos e o papel das células da bainha de Hertwig na cementogênese permanece não esclarecido (Bosshardt e Schroeder, 1996). Também foi sugerido que proteínas extracelulares não-colágenas encontradas tanto em cimento quanto em tecido ósseo, possuem um papel na diferenciação de cementoblastos, tais como sialoproteína óssea e osteopontina (Bosshardt e Selvig, 1997; Macneil e Somerman, 1999). Embora outros estudos não conseguiram mostrar a presença de proteínas da matriz do esmalte na superfície radicular e, conseqüentemente, sua relação na cementogênese (Diekwisch, 2001), Bosshardt e Selvig (1997) destacaram que as células da camada interna da bainha epitelial de Hertwig mantêm, por um certo tempo, o potencial de produção e secreção de proteínas do esmalte. Entretanto, os autores também não conseguiram esclarecer como estas proteínas influenciam a cementogênese.

2.2 TIPOS DE CIMENTO DENTAL

Em dentes humanos, três tipos de cimento cobrem a superfície radicular. O cimento acelular afibrilar (AAC) cobre pequenas áreas do esmalte, principalmente ao longo da junção cimento-esmalte. O cimento acelular de fibras extrínsecas (AEFC) é encontrado primariamente na porção cervical e média da raiz, mas pode estender-se mais apicalmente em dentes anteriores. O cimento celular de fibras intrínsecas (CIFC) é inicialmente depositado nas áreas da superfície radicular onde nenhum AEFC foi depositado. Isto ocorre em áreas de furca e na porção apical das raízes dentárias. Cimento celular estratificado misto, que é composto por camadas alternadas de AEFC e CIFC, também é encontrado cobrindo áreas de furca e porções apicais radiculares (Bosshardt e Schroeder, 1996; Bosshardt e Selvig, 1997; Nanci e Bosshardt, 2006).

A espessura do cimento depositado sofre variações entre os grupos dentários e entre superfícies do mesmo elemento dentário (Bosshardt e Selvig, 1997). Maior quantidade de cimento é depositada apicalmente em relação à região cervical (Bosshardt e Schroeder, 1996). Além disso, há uma tendência do cimento em reduzir concavidades na superfície radicular. Assim, em depressões radiculares e em regiões de furca, camadas de cimento mais espessas podem ser formadas (Bosshardt e Selvig, 1997).

CEMENTO ACELULAR AFIBRILAR

O AAC consiste em uma matriz mineralizada semelhante à do cimento AEFC, porém com ausência de fibras colágenas. Esta característica indica que este tipo de cimento não possui a

função de ancoragem radicular (Bosshardt e Selvig, 1997).

A localização do AAC varia de dente para dente e ao longo da junção cimento-esmalte do mesmo dente. A deposição deste cimento ocorre em pequenas áreas de esmalte e dentina. Ao redor da junção cimento-esmalte uma projeção de cimento é encontrada, cobrindo pequenas áreas de esmalte e de dentina. Estas projeções de cimento podem ser cobertas tanto por AEFC quanto por epitélio juncional (Bosshardt e Selvig, 1997).

CEMENTO ACELULAR DE FIBRAS EXTRÍNSECAS

O AEFC consiste em uma densa rede de fibras colágenas curtas implantadas em uma matriz colágena, composta principalmente por glicosaminoglicanas, e orientadas perpendicularmente à superfície radicular, o que aponta para sua importante função de inserção dental. A formação deste tipo de cimento é iniciada pouco depois da formação da coroa dentária. Células com características semelhantes a fibroblastos depositam colágeno sobre a matriz dentinária não mineralizada. A mineralização da pré-dentina inicia-se internamente e não alcança a superfície até que as fibras colágenas de ambos os tecidos se interdigitem, alcançando então a junção cimento-dentina e o cimento. Com o estabelecimento da mineralização, o AEFC passa a aumentar em espessura, de forma lenta, mas constante (Bosshardt e Selvig, 1997; Nanci e Bosshardt, 2006). O grau de mineralização do AEFC é de aproximadamente 40 a 60% (Nanci e Bosshardt, 2006). Até que o dente esteja próximo de alcançar o nível oclusal, as fibras colágenas do cimento permanecem curtas (Bosshardt e Selvig, 1997). O desenvolvimento do AEFC pré-funcional em pré-molares humanos pode levar 5 anos ou mais (Bosshardt e Schroeder, 1996). Após esta fase pré-funcional, as fibras colágenas do cimento tornam-se alongadas e entram em continuidade com as fibras principais do ligamento periodontal, que passam a ser chamadas fibras de Sharpey. Após o estabelecimento da oclusão e devido aos movimentos pós-eruptivos, mudanças nas direções das fibras de Sharpey podem ocorrer como resultado de adaptações funcionais (Bosshardt e Selvig, 1997), em associação com linhas aposicionais de crescimento (Cho e Garant, 2000).

CEMENTO CELULAR DE FIBRAS INTRÍNSECAS

O estabelecimento do CIFC tem início quando a formação da raiz atinge o último terço. Este tipo de cimento é caracterizado pela presença de fibras colágenas intrínsecas, paralelas à

superfície do dente, e por células envolvidas em uma matriz colágena mineralizada (Bosshardt e Selvig, 1997; Nanci e Bosshardt, 2006), não tendo, portanto, função de ancoragem dentária. Mas o seu papel adaptativo, importante para manutenção do dente em posição, não deve ser subestimado. Somente o CIFIC é capaz de reparar defeitos de reabsorção em um tempo razoável, devido à sua maior taxa de crescimento quando comparado a outros tipos de cimento (Bosshardt e Selvig, 1997; Nanci e Bosshardt, 2006).

Pré-cementoblastos se diferenciam em cementoblastos ao longo da matriz de dentina não-mineralizada e depositam a matriz de cimento de forma multipolarizada e rápida, levando à deposição de matriz ao redor dos próprios cementoblastos e à incorporação deles ao cimento (Bosshardt e Schroeder, 1992; Nanci e Bosshardt, 2006), que passam a ser chamados de cementócitos. Os cementócitos ocupam lacunas e emitem projeções, estabelecendo, através disso, uma intercomunicação (Bosshardt e Selvig, 1997; Nanci e Bosshardt, 2006).

A formação desta variedade de cimento é inicialmente muito rápida, mas posteriormente esta taxa de formação é reduzida (Bosshardt e Schroeder, 1992). Quando a formação radicular se completa, toda a sua superfície está coberta por cimento, com a parte cervical de AEFC alcançando uma espessura de aproximadamente 15 μm e a parte apical de CIFIC excendendo em muitas vezes este valor (Bosshardt e Schroeder, 1996).

Em humanos, a matriz de AEFC pode mesclar-se ou alternar-se com as fibras do CIFIC, formando o chamado cimento celular estratificado misto (Bosshardt e Selvig, 1997; Nanci e Bosshardt, 2006) Neste tipo de cimento, as fibras extrínsecas atravessam o cimento celular de fibras intrínsecas (Bosshardt e Selvig, 1997).

A deposição do cimento celular estratificado misto resulta em variações cíclicas de espessura, que reflete períodos de deposição acelerada de CIFIC, a qual ocorre com a finalidade de reposicionar o dente quando este sofre movimentação devido a demandas funcionais (Bosshardt e Selvig, 1997).

2.3 MINERALIZAÇÃO E BIOQUÍMICA DO CIMENTO DENTAL

A mineralização do cimento dental se inicia com a deposição de cristais de hidroxiapatita entre e no interior das fibras colágenas, por um processo aparentemente idêntico à mineralização do tecido ósseo. Há uma grande variabilidade na mineralização do cimento maduro (Bosshardt e Selvig, 1997). O cimento celular estratificado misto e o CIFIC geralmente tem um conteúdo

mineral menor que o AEFC. Esta diferença pode, em parte, ser devido à presença de estruturas não-mineralizadas no CIFC, como, por exemplo, as lacunas dos cementócitos. Além disso, o AEFC pode ser um tecido mais mineralizado porque sua formação resulta de um processo lento (Nanci e Bosshardt, 2006).

Com relação ao volume, o cimento dental é dividido em partes aproximadamente iguais de água, matriz orgânica e mineral. Em torno de 50% da massa dura deste tecido é inorgânica e consiste em cristais de hidroxiapatita. O conteúdo orgânico remanescente contém fibras colágenas, primariamente colágeno tipo I e III, e, em menor quantidade, proteínas não-colágenas, como as glicoproteínas e proteoglicanas (Bosshardt e Selvig, 1997).

Colágeno tipo I é a proteína mais abundante do cimento e é conhecido por seu papel estrutural e morfogênico e por funcionar como veículo para os cristais minerais. O colágeno tipo I promove adesão celular, mas também é uma molécula crítica para manutenção da integridade tanto dos tecidos conjuntivos não-mineralizados quanto dos mineralizados, durante o desenvolvimento assim como no reparo (Saygin et al., 2000; Grzesik e Narayanan, 2002). Colágeno tipo III, encontrado em menor quantidade, recobre as fibras de colágeno tipo I.

As glicoproteínas sialoproteína óssea e osteopontina são as proteínas não-colágenas predominantes. São expressas por células ao longo da superfície radicular, cementoblastos, durante estágios precoces do desenvolvimento radicular. A sialoproteína óssea e o mRNA da proteína permanecem localizados na superfície radicular, enquanto osteopontina é notada dentro da região do ligamento periodontal do dente. Tanto a sialoproteína óssea quanto a osteopontina podem ter um papel no recrutamento e manutenção de células seletivas à superfície radicular. Um papel igualmente importante destas proteínas deve ser relatado no controle da mineralização ao longo da superfície radicular. Recentes estudos *in vivo* mostraram que tanto a sialoproteína óssea quanto a osteopontina são expressas por células ligadas à formação de tecidos mineralizados, enquanto a osteopontina também é expressa por células do ligamento periodontal (Saygin et al., 2000). A sialoproteína óssea pode estar envolvida na quimiotaxia de pré-cementoblastos, adesão à superfície radicular e diferenciação celular (Macneil e Somerman, 1999). A osteopontina tem sido implicada como mediador e regulador da adesão célula-matriz e matriz-matriz (Slavkin, 1976).

Fibronectina e tenascina também estão amplamente distribuídas na matriz do cimento. A fibronectina parece ter um importante papel na atração de células específicas durante o

desenvolvimento e nos sítios de cicatrização (Saygin et al, 2000). Sua principal função é ligar células aos componentes da matriz extracelular. Durante o desenvolvimento dentário, fibronectina e tenascina estão presentes na membrana basal da bainha epitelial de Hertwig no momento da diferenciação de odontoblastos (Terranova, 1982).

Em adição, outras proteínas não-colágenas são identificadas durante a cementogênese, tais como osteonectina, expressa por cementoblastos que produzem CIFC e AEFC, e laminina, identificada na superfície dentinária no início da formação do cimento, onde especula-se que a mesma apresenta um papel na atração de células semelhantes a cementoblastos para a superfície radicular (Grzesik e Narayanan, 2002). Considera-se também que a osteocalcina e as proteoglicanas representam um papel importante na regulação da mineralização de vários tecidos, incluindo cimento. As proteoglicanas têm um papel na regulação de interações célula-célula e célula-matriz tanto durante o desenvolvimento quanto na regeneração do cimento (Saygin et al., 2000).

Vários fatores com habilidade em promover proliferação e diferenciação de cementoblastos estão na matriz do cimento, tais como proteína morfogenética óssea 2, 3 e 4 (BMP-2, 3 e 4), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos ácido e básico (a e bFGF), fator de crescimento transformador β (TGF- β) e fator de crescimento semelhante a insulina-I (IGF-I) (Cochran e Wozney, 1999; Macneil e Somerman, 1999; Saygin et al, 2000).

Enquanto muitos dos componentes não-colágenos armazenados no cimento estão também presentes no tecido ósseo, moléculas específicas do cimento tem sido descritas, como a proteína de adesão do cimento (CAP), que media a adesão das células do tecido conjuntivo, principalmente de células formadoras de tecido mineralizado (Grzesik e Narayanan, 2002; Saygin et al, 2000; Pitaru et al, 1994), e o fator de crescimento derivado do cimento (CGF) (Saygin et al, 2000), que pode exercer um papel na migração, divisão, inserção e diferenciação celular (Bosshardt e Selvig, 1997).

2.4 ALTERAÇÕES NO PERIODONTO RESULTANTES DA DOENÇA PERIODONTAL

A presença de um processo inflamatório no tecido conjuntivo gengival resulta na perda de colágeno e no colapso das fibras dento-gengivais (Bosshardt e Selvig, 1997; Saygin et al., 2000). Uma das primeiras mudanças no periodonto como resultado do processo inflamatório instalado é

a migração apical do epitélio juncional e seu alongamento, que resulta na formação de um epitélio juncional longo e de uma bolsa periodontal. Esta alteração estrutural é acompanhada por mudanças funcionais. Há um aumento do fluxo de exsudato crevicular e de neutrófilos através do epitélio, à medida que a superfície livre do epitélio aumenta de tamanho e torna-se, conseqüentemente, exposta a mais biofilme (Nanci e Bosshardt, 2006).

Uma mudança nas espécies bacterianas do sulco gengival, de microrganismos gram-positivos, facultativos, fermentativos, para uma flora predominantemente gram-negativa, anaeróbica e proteolítica, tem sido fortemente associada com colapso dos tecidos periodontais. Entretanto, o nível de colapso periodontal está associado com o grau de predisposição do hospedeiro (Feng e Weinberg, 2006), já que destruição do periodonto ocorre também de forma indireta pela ativação e exacerbação da resposta imune do hospedeiro através de produtos bacterianos (Nanci e Bosshardt, 2006).

Muitas alterações podem ocorrer após a exposição da superfície do cimento ao ambiente da bolsa periodontal. O cimento pode sofrer alterações na estrutura e composição de seus componentes orgânicos e inorgânicos como consequência das mudanças patológicas (Bosshardt e Selvig, 1997). Microfraturas e fendas ocorrem com freqüência no cimento exposto, o que pode facilitar a penetração de substâncias neste tecido, tais como, substâncias orgânicas derivadas da saliva e da placa bacteriana e íons inorgânicos (Bosshardt e Selvig, 1997). De acordo com Polson (1986), uma mudança patológica comum na doença periodontal é a deposição de substâncias da placa bacteriana, incluindo endotoxinas, no cimento e na dentina radicular.

A mudança na flora bacteriana coincidente com o colapso dos tecidos periodontais pode sugerir que as endotoxinas, lipopolissacarídeos presentes na parede celular de bactérias gram-negativas, tem significância etiológica no desencadeamento da doença periodontal. Esta evidência formou a base biológica para a realização de uma extensiva raspagem e alisamento radicular, com o objetivo de remover a parte contaminada do cimento, além do biofilme e cálculo dental (Aleo et al., 1974, 1975; Karring et al., 1980; Daly et al., 1982).

Aleo et al. (1974) observaram que substâncias tóxicas, extraídas do cimento de dentes com doença periodontal, promoveram, *in vitro*, uma depressão no crescimento de fibroblastos e um aumento de células não-viáveis. Estas substâncias tóxicas apresentavam propriedades semelhantes às endotoxinas. Em estudo posterior (Aleo et al., 1975), os autores, embora tenham deixado claro a dificuldade em estabelecer se essa substância estava profundamente incorporada

ao cimento, destacaram a importância do debridamento para interromper o processo de doença e permitir a adesão de fibroblastos à superfície radicular previamente exposta à bolsa periodontal, já que a remoção mecânica do cimento contaminado através de procedimentos de raspagem e alisamento radicular resultaram na adesão normal de fibroblastos, *in vitro*, assim como aconteceu nas porções radiculares não contaminadas. Isto é clinicamente significativo já que fibroblastos são uma das células responsáveis pela inserção de novo tecido conjuntivo na área previamente exposta (Garrett, 1977).

Foi demonstrado que as endotoxinas presentes em raízes de dentes periodontalmente envolvidos penetram profundamente no cimento radicular (Fine et al., 1980).

Daly et al. (1982) compararam a presença e localização dos lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) no cimento de 36 dentes com doença periodontal e em 2 dentes saudáveis que serviram como controle. Os dentes foram descalcificados e cortes seriados foram corados para a detecção de LPS. Os resultados indicaram a presença de endotoxinas bacterianas penetrando cerca de 10 µm no cimento, havendo também presença de depósitos bacterianos até próximo da junção cimento-dentina. Os autores sugeriram que a remoção de todo o cimento deveria ser realizada durante a raspagem, para se obter uma superfície livre de contaminação.

Jones e O'Leary (1978), após procedimento de raspagem *in vivo*, com a intenção de remover cálculo e o mínimo possível de cimento, concluíram que, embora a raspagem não tenha sido suficiente para deixar as raízes completamente livres de endotoxinas, possivelmente pela persistência de cálculo em irregularidades do cimento ou pela penetração de endotoxinas no cimento ou na dentina, a pequena diferença entre a quantidade de endotoxinas encontrada em dentes envolvidos periodontalmente e dentes saudáveis sugere que a raspagem pode ser capaz de manter os níveis de endotoxinas em dentes previamente expostos a doença, semelhantes àqueles em dentes saudáveis.

Dentes saudáveis e periodontalmente envolvidos foram extraídos e imersos em diferentes concentrações de endotoxinas da *Escherichia coli* em intervalos de tempos variáveis. Os resultados mostraram que endotoxinas podem aderir ao cimento, dentina e em menor extensão ao esmalte, tanto em dentes saudáveis quanto em dentes doentes. Entretanto não houve indícios da penetração destas toxinas em camadas mais profundas da estrutura dental (Nakib et al., 1982). Além disso, as endotoxinas apresentavam-se fracamente ligadas ao cimento (Nakib et al., 1982; Moore et al., 1986).

Hughes e Smales (1986) analisaram a distribuição de endotoxinas no cimento radicular de dentes comprometidos periodontalmente através de um método imunohistoquímico. Nos dentes saudáveis não houve reação positiva. Contudo, os dentes com envolvimento periodontal, embora tenham sido submetidos a procedimentos de remoção de placa e cálculo dental sem a intenção de remoção de cimento, apresentaram reação positiva. Nas áreas mais profundas do cimento não houve qualquer reação positiva.

Moore et al. (1986) analisaram a distribuição do lipopolissacarídeo (LPS) na superfície de dentes com doença periodontal, e verificaram que uma simples lavagem com água por 1 minuto foi capaz de remover 39% do LPS e a escovação por 1 minuto removeu 60% do LPS.

Diante de estudos que observaram que a distribuição de lipopolissacarídeos (LPS) podiam estar restritos à superfície do cimento previamente exposto à bolsa periodontal, sugere-se que a extensiva remoção do cimento contaminado com a finalidade de obter superfícies radiculares livres de produtos bacterianos não é justificada (Hughes e Smales, 1986; Nakib et al., 1982; Moore et al., 1986). Assim, um quase completo debridamento das superfícies radiculares pode ser alcançado por medidas terapêuticas relativamente simples e atraumáticas, como lavagem com água e escovação com instrumento rotatório (Moore et al., 1986), ou uso de detergentes (Blomlöf et al., 1987), sugerindo que o método tradicional de raspagem para tratamento da superfície radicular deve ser questionado (Moore et al., 1986; Blomlöf et al., 1987).

Em estudo de microscopia eletrônica de varredura, Hughes et al. (1988) não encontraram LPS detectáveis nas regiões em que a superfície do cimento foi removida por raspagem. Um outro achado importante foi a associação de LPS com cálculo e bactérias retidas no cimento. Esta mesma relação também foi sugerida por outros autores, embora com poucas evidências (Aleo et al., 1974; Jones e O'Leary, 1978). Esses achados levantam questionamentos sobre a importância destas endotoxinas ligadas ao cimento no tratamento periodontal. Pode-se sugerir que a principal vantagem dos procedimentos de raspagem e alisamento radicular é facilitar a remoção de placa e cálculo das lacunas de reabsorção presentes na superfície radicular (Hughes et al., 1988).

Cheetham *et al* (1988) realizaram instrumentação radicular *in vitro* através de uma abordagem conservadora em 18 dentes unirradiculares com doença periodontal. A raspagem removeu quantidades variáveis de LPS e na maioria dos casos houve menos que 0,24ng de LPS residual por dente.

Com a finalidade de investigar se a remoção do cimento é um pré-requisito para uma adequada cicatrização após tratamento periodontal, Nyman et al. (1986) desenvolveram um estudo experimental em cachorros, nos quais doença periodontal foi induzida em pré-molares mandibulares bilateralmente. Os dentes foram então submetidos à cirurgia a retalho aliada à raspagem e remoção de todo o cimento com brocas diamantadas de um lado. No lado contralateral, após o rebatimento do retalho, os dentes não foram raspados e somente polidos com taças de borracha e pasta de polimento. Após 2 meses, observou-se que a cicatrização apresentou padrões semelhantes em ambos os lados, com formação de epitélio juncional e um tecido conjuntivo subjacente não-inflamado. Isto sugere que a eliminação de depósitos bacterianos moles, ao invés da remoção do cimento, é suficiente para cicatrização periodontal após a terapia.

Estudo semelhante foi desenvolvido em humanos e os resultados mostraram que a melhora nos parâmetros clínicos de saúde periodontal foi alcançada após o tratamento, que incluiu ou não a remoção do cimento radicular exposto. Isto é clinicamente significativo, uma vez que a remoção excessiva de cimento não é justificada, e nesse contexto, as vantagens na manutenção do cimento, como a redução da hipersensibilidade dentinária, deve ser considerada, principalmente em áreas que podem localizar-se supragengivalmente após o tratamento (Nyman et al., 1988).

2.5 PADRÕES DE REMOÇÃO DO CIMENTO DENTAL

O alisamento radicular é o procedimento no qual placa, cálculo e cimento afetado pelo processo de doença periodontal é removido da superfície radicular exposta. O objetivo deste procedimento é produzir uma superfície radicular livre de quaisquer mudanças patológicas subsequentes à doença periodontal a fim de restaurar os componentes periodontais afetados pela doença (Garrett, 1977).

Aleo et al. (1975) observaram que a remoção de cimento exposto através da raspagem e alisamento radicular permitiu a adesão de fibroblastos às superfícies radiculares, *in vitro*. Outros estudos também evidenciaram a redução do processo inflamatório nos tecidos adjacentes após procedimentos de raspagem e alisamento radicular, *in vivo* (Garrett, 1977; Lindhe e Nyman, 1984).

Os procedimentos de raspagem e alisamento radicular deveriam ser efetuados até que uma superfície dura, lisa e vítrea fosse alcançada (Jones e O'Leary, 1978), a fim de retardar

posteriores acúmulos de depósitos bacterianos. Não há dúvidas da importância da remoção de placa e cálculo para o estabelecimento de saúde nos tecidos adjacentes (Garrett, 1977). A remoção de contaminantes associados ao cimento pode representar um papel central nos procedimentos que objetivam a promoção de nova inserção de tecido conjuntivo (Hughes e Smales, 1986).

Nishimine e O'Leary (1979) desenvolveram um estudo com o objetivo de determinar a efetividade da instrumentação manual e ultrassônica, *in vivo*, na eliminação de endotoxinas da superfície radicular. Os dentes instrumentados manualmente apresentaram menos cálculo remanescente que aqueles submetidos à instrumentação ultrassônica. De forma similar, a raspagem em dentes periodontalmente envolvidos realizada através de curetas levou a quantidades de endotoxinas similares à de dentes periodontalmente saudáveis e não-erupcionados. Entretanto, a instrumentação ultrassônica resultou em quantidades de endotoxinas oito vezes maior.

Entretanto, outra investigação mostrou que baixas quantidades de LPS permanecem na superfície radicular de dentes periodontalmente envolvidos após um regime de instrumentação ultrassônica baseada em leve pressão e por um curto período de tempo, evidenciando que um regime conservador de debridamento radicular com ultrassom é altamente efetivo na remoção de LPS e possivelmente de outras substâncias tóxicas (Smart et al., 1990).

Checchi & Pelliccione (1988) compararam, *in vitro*, instrumentos manuais e ultrassônicos na remoção de endotoxinas da superfície radicular de dentes comprometidos periodontalmente. Foi usado como controle positivo dentes com periodonto saudável e como controle negativo dentes com doença periodontal sem tratamento. Após a imersão em cultura de fibroblastos, observou-se que ambos os métodos foram eficazes na remoção de endotoxinas da superfície radicular. Após o mínimo de instrumentação com um aparelho ultrassônico, removendo as endotoxinas sem remoção de cimento ou dentina e sem significativa alteração da superfície radicular, observou-se reinserção de fibroblastos às raízes previamente doentes. Os autores concluíram que a instrumentação radicular deve ser racionalizada e que a remoção intencional de cimento é desnecessária.

Lindhe & Nyman (1984) sugerem que o determinante crítico da terapia periodontal não é a escolha da modalidade de tratamento, mas a descontaminação da superfície radicular e o padrão de higiene bucal do paciente.

2.4 REGENERAÇÃO E REPARO DOS TECIDOS PERIODONTAIS E DO CEMENTO DENTAL

De acordo com a Academia Americana de Periodontia, regeneração é o processo pelo qual a arquitetura e função dos tecidos são completamente renovadas, enquanto reparo é a cicatrização de uma ferida por um tecido que não restaura completamente a arquitetura de uma parte. De acordo com esta definição, regeneração deve incluir formação de novo osso alveolar, restauração do tecido conjuntivo destruído pelo processo inflamatório, formação de novo cemento acelular de fibras extrínsecas na superfície radicular previamente exposta e novo ligamento periodontal com inserção das fibras de Sharpey no osso alveolar e na superfície radicular, além do reestabelecimento do epitélio juncional (Schüpbach et al, 1993; The American Academy of Periodontology, 1996).

A hipótese inicial da potencial regeneração do periodonto foi proposta por Melcher (1976), o qual estabeleceu que as células presentes no ligamento periodontal eram capazes de sintetizar e remodelar os tecidos de sustentação do periodonto.

Para que regeneração ocorra, agentes com habilidade em promover migração e inserção das células apropriadas para a cicatrização do sítio com o subsequente arranjo e proliferação de células que permitam a diferenciação celular em osteoblastos, cementoblastos e fibroblastos do ligamento periodontal, devem estar disponíveis (Giannobile, 1996; Macneil e Somerman, 1999; Saygin et al, 2000; Grzesik e Narayanan, 2002). Igualmente importante deve ser a habilidade de um agente em promover mineralização do novo cemento, com inserção das fibras do ligamento periodontal em cemento, de um lado, e em osso do outro lado, para formar o periodonto (Macneil e Somerman, 1999; Saygin et al, 2000). Todas estas atividades são desencadeadas quando mediadores polipeptídicos ligam-se a receptores na superfície celular e quando integrinas ligam-se a componentes da matriz extracelular. Esta simplificada descrição de eventos sugere que a regeneração recapitula o desenvolvimento dental (Macneil e Somerman, 1999; Saygin et al, 2000).

Entretanto, é importante reconhecer que há algumas diferenças entre os eventos de regeneração e reparo. Por exemplo, durante a cicatrização de qualquer tecido, a formação de um coágulo de sangue adequado é necessária. E neste processo, também há a ocorrência de uma resposta inflamatória normal, o que resulta na liberação de citocinas e fatores de crescimento que

poderiam não estar associados ao desenvolvimento de um dado tecido, levando ao reparo, em vez de regeneração (Saygin et al, 2000). Uma matriz extracelular apropriada deve ser secretada pelas células a fim de fornecer um ambiente que permita proliferação e diferenciação celular (Macneil e Somerman, 1999). Assim, além da extensão da injúria e da quantidade de tecido perdido pela doença serem determinantes importantes para a cicatrização através de reparo ou de regeneração, outros fatores também são cruciais, como a disponibilidade dos tipos celulares necessários e a presença ou ausência dos sinais indispensáveis para o recrutamento e estímulo destas células (Grzesik e Narayanan, 2002).

Um dos principais objetivos da terapia periodontal regenerativa é a formação de cemento e restauração da inserção de tecido mole neste tecido. Dessa forma, um melhor entendimento dos mecanismos celulares e moleculares que regulam a cementogênese é crucial para melhora dos resultados na regeneração periodontal (Grzesik e Narayanan, 2002; Jin e Zhao, 2004).

Regeneração do cemento requer cementoblastos e a origem dos cementoblastos e dos fatores moleculares que regulam seu recrutamento e diferenciação não são completamente entendidos. Dessa forma, estudos *in vivo* que avaliam cementogênese durante o desenvolvimento dental e o padrão de expressão de moléculas específicas, assim como estudos *in vitro* que avaliam os efeitos de componentes do cemento nas células periodontais tem fornecido informações de como componentes do cemento podem regular a regeneração deste tecido (Ten Cate, 1997; MacNeil e Somerman, 1999; Saygin et al, 2000).

As células do ligamento periodontal, osso e cemento aparentemente se originam de células progenitoras do folículo dental durante o desenvolvimento, mas durante a cicatrização, estas populações celulares são provavelmente derivadas de células ancestrais no ligamento periodontal e no osso (Pitaru et al., 1994).

A diferenciação celular no periodonto em desenvolvimento é governada em parte por interações epitélio-mesenquimais que geram sinais específicos, os quais regulam populações celulares específicas. Por outro lado, diferenciação durante cicatrização é regulada por uma vasta gama de moléculas informacionais da matriz extracelular e citocinas que induzem tanto respostas seletivas e não-seletivas nas diferentes linhagens celulares e seus precursores (Pitaru et al., 1994).

Várias abordagens biológicas tem sido propostas no intuito de promover regeneração periodontal, como o uso de membranas para regeneração tecidual guiada (Amar et al 1997), uso de fatores de crescimento e diferenciação, aplicação de proteínas da matriz extracelular e de

fatores de adesão, além do uso de mediadores do metabolismo ósseo (Cochran e Wosney, 1999). Entretanto, as terapias clínicas disponíveis para restauração dos tecidos periodontais perdidos são imprevisíveis e frequentemente resultam em regeneração incompleta.

A identificação dos fatores ou proteínas específicas que podem regular o comportamento celular é de fundamental importância (Macneil e Somerman, 1999). A expressão de vários fatores de crescimento após injúria ao tecido mole e ao tecido ósseo pode regular o processo de reparo e/ou regeneração (Giannobile, 1996).

Fatores de crescimento polipeptídeos são uma classe de mediadores biológicos naturais que regulam eventos celulares chave na reparação do tecido, como proliferação celular, quimiotaxia, diferenciação e síntese de matriz através da ligação a receptores específicos na superfície celular. Os fatores de crescimento podem atuar localmente ou sistemicamente de maneira autócrina ou parácrina. Exemplos de fatores de crescimento associados com os tecidos periodontais e considerados como agentes envolvidos no processo de cicatrização e regeneração incluem fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador β (TGF- β), fator de crescimento de fibroblastos ácido e básico (a e bFGF), fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-I e II), fator de crescimento derivado do cemento (CGF) e proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) (Giannobile, 1996; The American Academy of Periodontology, 1996; Cochran e Wosney, 1999; Lee et al. 2010).

PDGF tem sido destacado por seu efeito mitogênico primário (Cochran e Wosney, 1999). É um dos fatores de crescimento mais descrito *in vitro* e *in vivo*. Foi demonstrado seu efeito na quimiotaxia, proliferação e síntese protéica de fibroblastos gengivais e do ligamento periodontal *in vitro*. (Matsuda et al., 1992). A isoforma PDGF-BB aumentou mitogênese de cementoblastos *in vitro* (Lee et al., 2010).

Tem sido mostrado que TGF- β é um forte promotor de produção de matriz extracelular em muitos tipos celulares, incluindo os fibroblastos do ligamento periodontal, além de apresentar efeitos mitogênicos e estimular proliferação celular (Matsuda et al., 1992; Lee et al., 2010).

Investigações mostraram que bFGF é um fator quimiotático e induz proliferação e mitogênese em diversos tipos celulares incluindo fibroblastos do ligamento periodontal (Terranova et al., 1982; Lee et al., 2010).

IGF-I é um fator quimiotático para as células do ligamento periodontal. *In vitro*, também tem sido mostrado seu efeito mitogênico para os fibroblastos do ligamento e cementoblastos

(Matsuda et al., 1992; Lee et al., 2010). Entretanto, quando IGF-I foi aplicada em lesões periodontais de um modelo animal, apenas um ligeiro aumento na formação de novo cemento e novo osso foi encontrada (Giannobile, 1996).

Tem sido mostrado que um fator de crescimento, aparentemente encontrado exclusivamente em cemento, o CGF, apresenta característica mitogênica tanto para fibroblastos do ligamento quanto da gengiva. Além disso, sugere-se que CGF pode promover migração e crescimento de células progenitoras de cementoblastos e participar na sua diferenciação (The American Academy of Periodontology, 1996).

Vários estudos têm sido desenvolvidos com objetivo de avaliar os efeitos de alguns fatores de crescimento na cicatrização periodontal e a combinação dos fatores de crescimento tem sido utilizada para sinergicamente melhorar a cicatrização e regeneração periodontal. Segundo estudo realizado por Lynch et al (1989), a combinação de PDGF e IGF-I promoveu formação de novo osso, cemento e ligamento periodontal, *in vivo*. Resultados encorajadores também foram encontrados com associação de PDGF e terapia de regeneração tecidual guiada em lesões de furca Classe III em modelo animal, mostrando significativo aumento na formação de novo osso e estruturas de inserção (The American Academy of Periodontology, 1996).

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) fazem parte da superfamília TGF- β e desempenham um papel essencial na regulação da formação, manutenção e reparo ósseo. As BMPs atuam na migração celular, proliferação, diferenciação e apoptose, e estão também envolvidas na morfogênese e organogênese em diversos tecidos e órgãos (Lee et al., 2010). As BMPs também são os únicos fatores conhecidos capazes de induzir formação óssea em sítios extra-esqueletais, aparentemente induzindo diferenciação de células derivadas de tecido mole em células produtoras de osso (Cochran e Wozney, 1999). BMP 2, 3, 4, 6, 7, 12 e 14 tem sido estudadas na regeneração periodontal (Lee et al 2010; Cochran e Wozney, 1999).

O primeiro estudo usando BMP para promoção de regeneração periodontal utilizou a aplicação de BMP-3 (osteogenina) combinada com enxerto ósseo alógeno em um modelo experimental de dente submerso. Os resultados mostraram aumento na deposição de novo osso e cemento no grupo em que esta modalidade terapêutica foi empregada. No grupo em que BMP foi utilizada em combinação com um veículo de colágeno, não houve aumento na formação de osso e cemento. Entretanto, BMP associada a enxerto alógeno não teve resultados tão superiores

quando comparado a enxerto isolado. Os resultados também evidenciaram alguns casos de anquilose quando BMP-3 foi utilizada (Bowers et al., 1991).

Um estudo foi desenvolvido com o objetivo de determinar a natureza e estrutura dos tecidos moles que se formam sob barreiras de RTG através de microscopia de luz e análises imunohistoquímicas e de hibridização *in situ*. Os resultados mostraram a presença de células semelhantes a fibroblastos em uma matriz extracelular fibrilar densa. Nova formação de tecido duro e de agrupamentos de células semelhantes a fibroblastos para formar nódulos também era evidente. Observou-se ainda forte reação positiva para macromoléculas da matriz extracelular normalmente associadas com o osso, ligamento e cimento maduro ou em desenvolvimento. Além disso, os resultados também mostraram que os tecidos que se desenvolveram na ausência de barreira de membrana apresentaram uma aparência fibrótica desorganizada, sem formação de nódulos ou de tecido duro e com fraca ou nenhuma reação para os marcadores fenotípicos de BSP, CAP, BMP-2, 4 e 7 (Amar et al, 1997).

Zhao et al (2004) realizaram estudo em defeitos periodontais de fenestração onde cementoblastos e células do folículo dental através de um veículo de colágeno eram depositadas nos defeitos de ratos imunodeficientes. Após 3 semanas da cirurgia houve formação de tecido mineral que apresentava-se separado da superfície radicular por uma camada de tecido conjuntivo de origem desconhecida, sem nenhuma evidência de formação de ligamento periodontal e novo cimento. Após 6 semanas da cirurgia, um ligamento periodontal bem organizado em conjunto com um tecido semelhante a cimento foi observado cobrindo a superfície radicular dos defeitos tratados com cementoblastos. Os tecidos periodontais expressaram mRNA para OCN e BSP. Estes resultados suportam a idéia de que cementoblastos tem a habilidade de induzir mineralização *in vivo* em um defeito periodontal e contribuir para o processo de regeneração. Em contraste, células do folículo dental inibiram cicatrização periodontal.

Muitos fatores de crescimento estão seqüestrados na matriz extracelular e interações nesta matriz podem modificar a ligação de fatores de crescimento aos seus receptores na superfície celular. A composição da matriz extracelular em conjunto com os fatores de crescimento disponíveis provavelmente regulam quais receptores são expressos e quais eventos sinalizadores bioquímicos são induzidos e como as células responderão funcionalmente. Isto irá determinar o curso dos eventos de cicatrização (Grzesik e Narayanan, 2002).

As concentrações de moléculas biologicamente ativas variam dentre os diferentes componentes periodontais e são relativamente altas no osso alveolar e cimento (Miki et al., 1987; Nishimura et al., 1989)

Há evidências histológicas suficientes de que a formação do cimento é crítica para uma apropriada maturação do periodonto, tanto no que diz respeito ao desenvolvimento quanto à regeneração dos tecidos periodontais (Pitaru et al., 1994; Macneil e Somerman, 1999; Saygin et al, 2000). Proteínas extraídas do cimento maduro promovem inserção e migração celular, e estimulam a síntese de proteínas pelos fibroblastos gengivais e células do ligamento periodontal. Investigações desses extraídos revelaram a presença de sialoproteína óssea, osteopontina, vitronectina e fibronectina (Saygin et al, 2000).

Em estudo experimental realizado em cães, detalhes das características estruturais e ultraestruturais dos eventos de cicatrização após tratamento por RTG de doença periodontal induzida, foram estudados. Microscopia de luz e microscopia eletrônica de transmissão e de varredura foram utilizadas para determinar se os eventos de cicatrização envolviam reparo ou regeneração dos tecidos periodontais. Os resultados encontrados mostraram que a regeneração só foi possível em partes da superfície radicular onde cimento remanescente foi encontrado após a raspagem dental. Tanto novo AEFC quanto CMFC foram formados nestes casos. Por outro lado, se cimento e dentina fosse removida por procedimentos de raspagem, regeneração não era possível (Schüpbach et al, 1993).

Diante da possibilidade de preservação do cimento como alternativa terapêutica para o tratamento periodontal, Gonçalves et al. (2006b) realizaram estudo em cachorros com o objetivo de avaliar histometricamente o impacto do cimento radicular na regeneração periodontal de defeitos de furca Classe III tratados por regeneração tecidual guiada (RTG). Previamente à terapia de RTG, raspagem e alisamento radicular com remoção do cimento foram desenvolvidos no grupo controle, enquanto no grupo teste foi realizada apenas a remoção de depósitos microbianos moles através de polimento da superfície radicular, com máxima preservação de cimento. Os resultados mostraram cicatrização adequada dos sítios sem sinais clínicos de inflamação. Aproximadamente, 55% e 22% dos defeitos no grupo teste e controle, respectivamente, apresentaram completo preenchimento da furca, com formação de novo cimento com fibras colágenas inseridas. A análise histométrica revelou que no grupo em que o cimento radicular foi mantido, maior porcentagem de regeneração periodontal e menor

proporção de formação de tecido conjuntivo e epitélio ao longo da superfície radicular foi encontrada.

Em estudo semelhante ao anterior, a presença de um ligamento periodontal com fibras colágenas orientadas funcionalmente pareceu estar fortemente relacionada à presença ou ausência do osso alveolar formado adjacente ao novo cimento. O novo cimento formado era do tipo celular, com fibras intrínsecas e extrínsecas, independente do tratamento realizado. Observou-se ainda que uma camada de novo cimento de espessura uniforme foi depositado sobre o cimento preexistente. Lacunas de reabsorção não foram encontradas ao longo das superfícies radiculares que foram apenas polidas. À análise histométrica, maior extensão e espessura de novo cimento foi observado no grupo em que o cimento doente foi preservado, demonstrando que o padrão de formação de novo cimento foi afetado pela presença de cimento previamente exposto ao biofilme dental na superfície radicular (Gonçalves et al, 2006a).

Uma variedade de fatores quimiotáticos, moléculas de adesão, fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular participam em conjunto no recrutamento, expansão e diferenciação de células progenitoras de cementoblastos. Muitos destes mesmos componentes podem estar disponíveis durante a cicatrização periodontal, entretanto, muitas destas moléculas são pleiotrópicas e não manifestam especificidade celular. A especificidade celular pode ser alcançada de diversas maneiras, por exemplo, fatores de crescimento direcionados a tipos celulares específicos, composição única da matriz extracelular e condições permissivas para as células necessárias e resistentes ao estímulo de outras células. Há evidências que indicam que os componentes do cimento podem regular atividades celulares por todos esses mecanismos (Grzesik e Narayanan, 2002).

Com o objetivo de entender melhor o efeito de cimento preexistente na cicatrização periodontal de sítios previamente afetados por doença periodontal crônica, Gonçalves et al. (2008) avaliaram a expressão gênica de fatores de crescimento e fatores associados aos tecidos mineralizados na regeneração periodontal em humanos. Um total de 15 indivíduos adultos com doença periodontal crônica e defeitos infra-ósseos profundos de 2 ou 3 paredes foram incluídos em cada grupo. A análise dos dados mostrou que os níveis de mRNA para fator de crescimento derivado das plaquetas α , sialoproteína óssea e fator de crescimento de fibroblastos básico após a terapia com RTG, foram maiores nos sítios do grupo teste, nos quais o cimento radicular foi

mantido. Em contraste, os níveis para a osteocalcina foram mais baixos. Nenhuma diferença foi observada na expressão de fosfatase alcalina e osteopontina.

3 DISCUSSÃO

O cimento dental é um tecido conjuntivo mineralizado que apresenta composição química similar ao tecido ósseo. Muitos componentes não-colágenos armazenados no cimento dental também estão presentes no tecido ósseo. Sialoproteína óssea e osteopontina são as proteínas não-colágenas mais abundantes tanto no cimento dental quanto no tecido ósseo. Entretanto, há claras diferenças entre esses dois tecidos quanto à vascularização, componente celular e taxa de remodelação. Sabe-se que o cimento dental não sofre remodelação e não participa do metabolismo do corpo como o tecido ósseo (Bosshardt e Selvig, 1997).

Embora a morfogênese e estrutura do cimento dental tenha sido descrita por diversos pesquisadores, os mecanismos celulares e moleculares que regulam a cementogênese não são amplamente conhecidos. E o entendimento destes mecanismos são cruciais para melhores resultados na regeneração periodontal (MacNeil e Somerman, 1999; Grzesik e Narayanan, 2002), por isso o interesse no cimento dental é crescente. A superfície do cimento dental pode sofrer várias alterações quando exposta ao ambiente da bolsa periodontal, dentre elas a absorção de endotoxinas como resultado da deposição de substâncias da placa bacteriana (Polson, 1986). Aleo et al. (1974) provaram que substâncias extraídas do cimento dental exposto à doença periodontal eram tóxicas para células *in vitro*. Posteriormente, demonstrou-se que essas endotoxinas penetravam profundamente na superfície radicular (Fine et al., 1980; Daly et al., 1982), sugerindo que a remoção de todo o cimento dental deveria ser realizada através de procedimentos de raspagem e alisamento radiculares (Aleo et al., 1974; Aleo et al., 1975; Fine et al., 1980; Daly et al., 1982). Entretanto, a extensiva remoção do cimento foi questionada por diversos estudos que mostraram que LPS apresentavam-se superficialmente no cimento dental e fracamente aderidos a ele (Hughes e Smales, 1986; Nakib et al., 1982; Moore et al., 1986). Abordagens terapêuticas mais conservadoras resultaram na remoção quase completa de endotoxinas e na biocompatibilização da superfície radicular (Jones e O'Leary, 1978; Moore et al., 1986; Blomlöf et al., 1987; Cheetham et al., 1988).

A preservação do cimento dental apresenta diversas vantagens, como a menor ocorrência de hipersensibilidade dentinária (Wallace e Bissada, 1990) e de reabsorção radicular (Lindskog et al., 1985). A abordagem terapêutica conservadora com a finalidade de não remover cimento dental também pode ser justificada pelas evidências de que uma cicatrização adequada dos

tecidos e melhora nos parâmetros clínicos podem ser alcançadas (Nyman et al., 1986; Nyman et al., 1988). Além disso, outros estudos demonstraram que o cimento dental pode ter um papel importante na modulação da regeneração periodontal. Schüpbach et al. (1993) mostraram que a regeneração só foi alcançada nas áreas da superfície radicular em que o cimento foi preservado. Gonçalves et al., (2006^a; 2006b) confirmaram esses achados, uma vez que maior porcentagem de regeneração foi alcançada nos sítios com cimento dental remanescente.

O possível papel modulador do cimento pode ser explicado pela maior expressão de moléculas para regeneração periodontal, tais como PDGF α , sialoproteína óssea e bFGF, nos sítios em que o cimento foi mantido (Gonçalves et al., 2008).

Estudos anteriores já haviam especulado que a superfície do cimento dental poderia ser quimioatrativa para as células do ligamento periodontal, principalmente pelas altas concentrações de fatores de crescimento sequestrados na matriz extracelular do cimento dental (Nishimura et al., 1989; Grzesik e Narayanan, 2002). Saygin et al., (2000) demonstraram que proteínas extraídas do cimento maduro promovem inserção, migração e síntese de proteínas pelas células do ligamento periodontal.

Outra evidência que suporta o papel do cimento dental na regeneração periodontal é a possível modulação via cementoblastos. Estudos *in vitro* mostraram que os cementoblastos expressam genes associados com mineralização, promovem a formação de nódulos minerais e respondem a fatores de crescimento e hormônios osteotrópicos (Saygin et al., 2000). Estes achados foram confirmados por um estudo *in vivo*, realizado por Zhao et al., (2004), no qual cementoblastos transplantados para um defeito periodontal tiveram habilidade de induzir mineralização.

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto e discutido podemos concluir que o paradigma de completa remoção do cimento dental como única escolha para se obter a resolução do processo inflamatório e fechamento biológico da bolsa periodontal deve ser revisto. Uma abordagem mais conservadora que proporcione a manutenção, pelo menos parcial, do cimento dental previamente exposto ao biofilme bacteriano parece não só promover o fechamento da bolsa periodontal, mas também participar ativamente do processo de regeneração dos tecidos periodontais, possivelmente pela modulação de genes importantes nesse processo.

REFERÊNCIAS

Aleo JJ, De Renzis FA, Farber PA, Varboncoeur AP. The presence and biologic activity of cementum-bound endotoxin. *J Periodontol.* 1974; 45(9): 672-75.

Aleo JJ, De Renzis FA, Farber PA. In vitro attachment of human gingival fibroblasts to root surfaces. *J Periodontol.* 1975; 46(11): 639-45.

Amar S, Chung KM, Nam SH, Karatzas S, Myokai F, Van Dyke TE. Markers of bone and cementum formation accumulate in tissues regenerated in periodontal defects treated with expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodont Res.* 1997; 32: 148-158.

Blomlöf L, Lindskog S, Appelgren R, Jonsson B, Weintraub A, Hammarström L. New attachment in monkeys with experimental periodontitis with and without removal of the cementum. *J Clin Periodontol.* 1987; 14: 136-143.

Bosshardt DD e Schroeder HE. Cementogenesis reviewed: a comparison between human premolars and rodente molars. *Anat Rec.* 1996; 245: 267-292.

Bosshardt DD e Selvig KA. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol 2000.* 1997; 13: 41-75.

Bosshardt DD, Schroeder HE. Initial formation of cellular intrinsic fiber cementum in developing human teeth. *Cell Tissue Res.* 1992; 267(2):321-335.

Bowers G, Felton F, Middleton C, Glynn D, Sharp S, Mellonig J, et al. Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J Periodontol.* 1991; 62(11): 690-702.

Cecchi L, Pelliccioni GA. Hand versus ultrasonic instrumentation in the removal of endotoxins from root surfaces in vitro. *J Periodontol.* 1988; 59(6): 398-402.

Cheetham WA, Wilson M, Kieser JB. Root surface debridement. An in vitro assessment. *J Clin Periodontol.* 1988; 15: 288-292.

Cho M-I, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000.* 2000; 24: 9-27.

Cho MI, Garant PR. Ultrastructural evidence of directed cell migration during initial cementoblast differentiation in root formation. *J Periodont Res.* 1988; 23: 268-276.

Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000.* 1999; 19: 40-58.

Daly CG, Seymour GJ, Kieser JB, Courbet EF. Histological assessment of periodontally involved cementum. *J Clin Periodontol.* 1982; 9: 266-274.

Diekwisch TGH. Developmental biology of cementum. *Int J Dev Biol.* 2001; 45: 695-706.

Feng Z e Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol 2000.* 2006; 40: 50-76.

Fine DH, Morris ML, Tabak L, Cole JD. Preliminary characterization of material eluted from the roots of periodontally diseased teeth. *J Periodont Res.* 1980; 15: 10-19.

Garrett JS. Root planning: a perspective. *J periodontal.* 1977; 48(9): 553-57.

Giannobile WV. Periodontal Tissue Engineering by growth factors. *Bone.* 1996; 19 Suppl 1: 23S-37S.

Gonçalves PF, Gurgel BCV, Pimentel SP, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ, Nociti Jr FH. Effect of two different approaches for root decontamination on new cementum formation following guided tissue regeneration: a histomorphometric study in dogs. *J Periodont Res.* 2006; 41: 535-540.

Gonçalves PF, Gurgel BCV, Pimentel SP, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ, Nociti Jr FH. Root cementum modulates periodontal regeneration in class III furcation defects treated by the guided tissue regeneration technique: a histometric study in dogs. *J Periodontol.* 2006; 77(6): 976-982.

Gonçalves PF, Lima LL, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ, Nociti Jr FH. Root cementum may modulate gene expression during periodontal regeneration: a preliminary study in humans. *J Periodontol.* 2008; 79(2): 323-331.

Grzesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 13(6): 474-484.

Hoffman RL. Formation of periodontal tissues around subcutaneously transplanted hamster molars. *J Dent Res.* 1960; 39: 781-798.

Hughes FJ, Auger DW, Smales FC. Investigation of the distribution of cementum-associated lipopolysaccharides in periodontal disease by scanning electron microscope immunohistochemistry. *J Periodontol Res.* 1988; 23: 100-106.

Hughes FJ, Smales FC. Immunohistochemical investigation of the presence and distribution of cementum-associated lipopolysaccharides in periodontal disease. *J Periodont Res.* 1986; 21: 660-67.

Jin QM, Zhao M, Economides AN, Somerman MJ, Giannobile WV. Noggin gene delivery inhibits cementoblast-induced mineralization. *Connect Tissue Res.* 2004; 45: 50-9.

Jones WA, O'Leary TJ. The effectiveness of in vivo root planning in removing bacterial endotoxin from the roots of periodontally involved teeth. *J Periodontol.* 1978; 49(7): 337-42.

Karring T, Nyman S, Lindhe J. Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol.* 1980; 7: 96-105.

Lee J, Stavropoulos A, Susin C, Wikesjö UME. Periodontal regeneration: focus on growth and differentiation factors. *Dent Clin N Am.* 2010; 54:93–111.

Lindhe J, Nyman S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984; 11: 504-514.

Lynch SE, Williams RC, Polson AM, Howell TH, Reddy MS, Zappa UE, Antoniades HN. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol.* 1989;16(8): 545-8.

Macneil RL, Somerman MJ. Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontol 2000.* 1999; 19: 8-20.

Macneil RL, Somerman MJ. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum. *J Periodont Res.* 1993; 28: 550-559.

Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol.* 1992; 63(6): 515-25.

Miki Y, Narayanan AS, Page RC. Mitogenic activity of cementum components to gingival fibroblasts. *J Dent Res.* 1987; 66: 1399-1403.

Moore J, Wilson M, Kieser JB. The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces. *J Clin Periodontol.* 1986; 13: 748-751.

Nakib NM, Bissada NF, Simmelink JW, Goldstine SN. Endotoxin penetration into root cementum of periodontally healthy and diseased human teeth. *J Periodontol.* 1982; 53(6): 368-78.

Nanci A, Bosshardt D. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000.* 2006; 40: 11-28.

Nishimine D, O'Leary TJ. Hand instrumentation versus ultrasonics in the removal of endotoxins from root surfaces. *J Periodontol.* 1979; 50(7): 345-49.

Nishimura K, Hayashi M, Hatsuda K, Shigeyama Y, Yamasaki A, Yamaoka A. The chemoattractive potency of periodontal ligament, cementum and dentin for human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 1989; 24: 146-148.

Nyman S, Sarhed G, Ericsson I, Gottlow J, Karring T. Role of "diseased" root cementum in healing following treatment of periodontal disease. An experimental study in the dog. *J Periodont Res.* 1986; 21: 496-503.

Nyman S, Westfelt E, Sarhed G, Karring T. Role of "diseased" root cementum in healing following treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol.* 1988; 15: 464-68.

Pitaru S, McCulloch CAG, Narayanan SA. Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J Periodont Res.* 1994; 29: 81-94.

Polson AM. The root surface and regeneration; present therapeutic limitations and future biologic potentials. *J Clin Periodontol.* 1986; 13: 995-999.

Saygin NE, Giannobile WV, Somerman MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol 2000.* 2000; 24:73-98.

Schupbach P, Gaberthuel T, Lutz F, Guggenheim B. Periodontal repair or regeneration: structures of different types of new attachment. *J Periodontal Res.* 1993; 28(4): 281-93.

Slavkin, HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: cementogenesis revisited. *J periodontol.* 1976; 47: 249-255.

Smart GJ, Wilson M, Davies EH, Kieser JB. The assessment of ultrasonic root surface debridement by determination of residual endotoxin levels. *J Clin Periodontol.* 1990; 17: 174-178.

Ten Cate AR. The development of the periodontium – a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol 2000.* 1997; 13: 9-19.

Terranova W, Martin GR. Molecular factors determining gingival tissue interaction with tooth structure. *J Periodont Res.* 1982; 17: 530-533.

The American Academy of Periodontology. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration (Position Paper). *J Periodontol.* 1996; 67: 545-553.

Zhao MZ, Jin Q, Berry JE, Nociti JR FH, Giannobile WV, Somerman MJ. Cementoblast delivery for periodontal tissue engineering. *J Periodontol.* 2004; 75:154-161.