



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PERIODONTIA

Monografia de Final de Curso

Aluna: Priscila Campioni Rodrigues

Orientador: Enilson Antonio Sallum

Ano de Conclusão do Curso: 2011

Assinatura do Orientador

Priscila Campioni Rodrigues

Cirurgiã-dentista

PROTEÍNA DERIVADA DA MATRIZ DO ESMALTE

(EMDOGAIN®):

UMA REVISÃO DA LITERATURA

Monografia apresentada ao curso de especialização em Periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, para obtenção do título de especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8ª / 8099

R618p

Rodrigues, Priscila Campioni.

Proteína derivada da matriz do esmalte (EMDOGAIN®): uma
revisão da literatura / Priscila Campioni Rodrigues. -- Piracicaba,
SP: [s.n.], 2011.
34f.

Orientador: Enilson Antonio Sallum.

Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. 2. Regeneração tecidual guiada. 3.

Regeneração. I. Sallum, Enilson Antonio. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

III. Título.

(eras/fop)

Dedico este trabalho aos meus pais Lucila e José Luís por todo amor, carinho, formação e valores a mim dados e por todo o esforço e trabalho para mais essa conquista em minha vida.

Agradecimentos

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas na pessoa de seu diretor, Jacks Jorge Jr, onde tive a oportunidade de crescer profissionalmente.

Aos meus pais que sempre acreditaram em mim e não mediram esforços para que mais esse objetivo fosse alcançado.

Aos meus irmãos que sempre apoiaram minhas decisões.

À todos os meus amigos que cada um do seu jeito foram muito importantes nessa fase, e ainda o são.

Aos meus colegas da turma de especialização.

À todos os professores do curso de especialização em periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

“All these places had their moments
with lovers and friends I still can recall.
Some are dead and some are living.
In my life I've loved them all”
(Lennon / McCartney)

RESUMO

As doenças periodontais apresentam como fator etiológico primário o biofilme dental. Os produtos resultantes do metabolismo bacteriano causam alterações, primeiramente no aparato de proteção periodontal e com a progressão da doença, nos tecidos de sustentação. As terapias periodontais regenerativas visam regenerar as estruturas periodontais perdidas, ou seja, formação de novo cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. O objetivo deste estudo foi analisar o modo pelo qual as proteínas derivadas da matriz do esmalte (Emdogain®) podem regenerar os tecidos periodontais, através de uma revisão da literatura publicada. Concluimos que o Emdogain® é capaz de promover a formação de novo cemento e nova inserção, porém não se apresentou melhor que a regeneração tecidual guiada.

Palavras Chave: Regeneração Tecidual Guiada, Matriz derivada de esmalte, defeitos periodontais.

SUMÁRIO

1)INTRODUÇÃO	8
2) REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1) PROTEÍNAS DERIVADAS DA MATRIZ DO ESMALTE	10
2.2) ESTUDOS IN VITRO, HISTOLÓGICOS E CLÍNICOS.....	11
3)DISCUSSÃO.....	21
4)CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1) INTRODUÇÃO

O periodonto é um órgão complexo, sendo constituído funcional e anatomicamente por diferentes tecidos que revestem e suportam o dente, compreendendo a gengiva, a mucosa alveolar, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar (Katchburian & Arana-Chavez, 1999).

As doenças periodontais resultam de uma inter-relação complexa entre infecção bacteriana e resposta do hospedeiro, apresentam como etiologia primária o acúmulo de biofilme na margem gengival (Løe et al., 1965), sendo inicialmente caracterizadas por alterações que acometem somente os tecidos de proteção dental (gengiva e mucosa alveolar). Com a progressão da doença os tecidos de sustentação (ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar), são acometidos, observada clinicamente por perda de inserção e formação de bolsa periodontal (Todescan, 2001; Lindhe et al., 1975), podendo acarretar em perda do órgão dental.

O objetivo das terapias periodontais atualmente tem sido voltado não apenas ao diagnóstico e controle da doença (cessar a perda do suporte dentário), mas também para a regeneração do aparato de inserção perdido, ou seja, formação de novo ligamento periodontal com fibras inseridas em cemento radicular e osso alveolar neoformados, após um episódio de periodontite. (Van Der Pauw et al., 2000) .

A regeneração periodontal depende da proliferação, migração, diferenciação e síntese de matriz protéica. Diferentes terapias têm sido propostas com esta finalidade nas últimas décadas, incluindo vários tipos de enxertos ósseos, condicionamento ácido da superfície radicular, regeneração tecidual guiada (RTG) ou diferentes fatores de crescimento (Bowen et al., 1989; Mellonig, 1999; Silvestre et al., 2000; Wilson, 1999; Sculean et al., 1999a; Heden et al., 1999; Pontoriero et al., 1999). Sendo que o sucesso e a previsibilidade dos resultados apresentam muitas variações (Sculean et al., 1999a e c). Ainda que

estudos demonstrem que a regeneração é biologicamente possível e clinicamente reprodutível (Bartold & Narayanan, 1997).

Uma das técnicas regenerativas, mais documentadas e com maior índice de sucesso, é a Regeneração Tecidual Guiada (RTG), que apresenta eficácia e previsibilidade clínica já bem estabelecida para alguns defeitos (Heijl et al.,1997).

A RTG se baseia na colocação de barreiras físicas de diferentes tipos com a finalidade de favorecer ou excluir, seletivamente, grupos celulares do coágulo sanguíneo, favorecendo a regeneração dos tecidos periodontais (Gottlow *et al*, 1984; Nyman *et al*, 1982; Murphy & Gunsolley, 2003;Cafesse, et al., 1995).

Recentemente, as proteínas derivadas da matriz do esmalte (Emdogain[®]), têm sido sugeridas como opção terapêutica regenerativa. Essas proteínas possuem a capacidade de mimetizar os eventos que ocorrem durante o início da cementogênese, nos quais as proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD), secretadas pela bainha epitelial de Hertwig, induzem a formação do cimento acelular, ou seja, a deposição do derivado da matriz do esmalte sobre uma superfície radicular previamente instrumentada parece estimular a deposição de novo cimento acelular em torno do qual haverá formação de novo ligamento periodontal e osso alveolar (Hammarström 1997a; Hammarström 1997b; Hammarström *et al*, 1997; Slavkin & Boyde 1975), resultando na regeneração periodontal.

O Emdogain[®] foi desenvolvido a partir da amelogenina de origem suína, proteína derivada da matriz do esmalte, que possui grande importância nos processos embriológicos de formação do periodonto de sustentação.

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura comparando os estudos sobre proteínas da matriz do esmalte na regeneração dos defeitos ósseos periodontais.

2) REVISÃO DA LITERATURA

2.1) *PROTEÍNAS DERIVADAS DA MATRIZ DO ESMALTE*

Atualmente, a utilização de proteínas da matriz do esmalte para se conseguir a regeneração periodontal, se fundamenta no conhecimento do papel destas proteínas durante o desenvolvimento da raiz dental. Desde os estudos que descreveram a cementogênese clássica, em que se demonstrou íntima relação entre a bainha epitelial de Hertwig e a cementogênese inicial.

A proteína da matriz do esmalte é disponível comercialmente como Emdogain®, tendo como componente principal na sua formulação, a amelogenina que é o constituinte hidrofóbico do agregado de proteínas da matriz do esmalte, provocando assim, agregação protéica em áreas úmidas (Zetterstrom et al., 1997).

A bainha radicular epitelial de Hertwig consiste em uma extensão apical do órgão dental e sua camada mais interna representa uma extensão da camada de ameloblastos da coroa (Heijl et al., 1997). Há grandes evidências de que a bainha radicular secreta proteínas da matriz do esmalte durante a formação radicular e estas proteínas estão possivelmente envolvidas na formação do cemento acelular durante o processo de desenvolvimento do dente. Estudos realizados na duas últimas décadas já davam suporte científico pra essa hipótese. (Slavkin & Boyde, 1975; Slavkin, 1976; Lindskog, 1982a, b; Lindskog & Hammärstrom, 1982; Slavkin et al., 1989a, b; Fong et al., 1996; Hammärstrom, 1997a, b)

Com o objetivo de analisarmos o modo pelo qual as proteínas derivadas da matriz do esmalte pode regenerar os tecidos periodontais, vamos fazer uma revisão da literatura publicada.

2.2) ESTUDOS IN VITRO, HISTOLÓGICOS E CLÍNICOS

Melcher em 1976 demonstrou que a reparação do local após terapia periodontal está na dependência do fenótipo celular que primeiro colonizar o local. Afirmou que somente ocorre a nova inserção e regeneração dos tecidos quando células do ligamento periodontal colonizam o local.

Bookes et al (1995) verificaram através de um estudo envolvendo biologia molecular que existem diversas proteínas na matriz do esmalte, sendo a amelogenina a mais abundante, representando cerca de 90% da matriz do esmalte.

Gestrelius et al (1997) visando verificar a influência da matriz derivada do esmalte (MDE) sobre as células do ligamento periodontal de pré-molares humanos, realizaram um estudo no qual demonstraram que a MDE aumenta a proliferação de células do epitélio periodontal, mas não de células epiteliais. Observaram também que MDE aumenta a produção de proteínas pelas células do ligamento periodontal e promove a formação de nódulos minerais.

Hammarström em 1997 realizou um estudo para verificar a presença e a distribuição da amelogenina na região apical de pré-molares humanos. Utilizou 5 dentes extraídos por razões ortodônticas que possuíam os ápices abertos e cerca de $\frac{1}{2}$ ou $\frac{2}{3}$ das raízes formadas. Os resultados mostraram que a amelogenina ocorria no ápice dos dentes em formação. Observou também que um tecido não celularizado, semelhante ao cimento, formou-se na superfície da matriz do esmalte quando esta foi exposta a células mesenquimais do folículo dental.

Chegando a conclusão de que a proteína derivada da matriz do esmalte (MDE) pode ser utilizada para a regeneração do cemento acelular de fibras extrínsecas.

Hammarström et al (1997) visando avaliar o efeito da aplicação da proteína derivada da matriz do esmalte (MDE) utilizando diferentes veículos (propilenoglicol, hidroxietilcelulose e dextrana), criaram defeitos ósseos na face vestibular de pé-molares (deiscência) de macacos cirurgicamente. A MDE foi aplicada na superfície radicular exposta, utilizando diferentes veículos. Após oito semanas, os animais foram sacrificados e os dentes removidos para análise histológica. Os resultados mostraram formação cementária variando de 60 a 80%, sendo a combinação da amelogenina com propileno glicol a mais eficiente.

Heijl em 1997 avaliou os aspectos histológicos e a efetividade da MDE no tratamento de um defeito periodontal em forma de deiscência no dente 31 de um paciente com 45 anos de idade. Após 4 meses o dente foi removido em bloco para análise histológica. Os resultados obtidos caracterizavam-se por uma cicatrização periodontal em que se observou a formação de cemento acelular de fibras extrínsecas fortemente aderidas à dentina com fibras conjuntivas inseridas perpendicularmente à superfície radicular. Observou-se ainda a presença de osso alveolar com fibras inseridas e em continuidade com o ligamento periodontal pré-existente.

Heijl et al (1997) promoveram um estudo em humanos utilizando Emdogain juntamente com retalho de Widman modificado (teste), tendo como controle o mesmo procedimento cirúrgico associado com gel placebo (propilenoglicol). O estudo envolveu 33 pacientes com 35 pares de defeitos ósseos, de uma ou duas paredes com profundidade de sondagem maior ou igual a 6 mm. Avaliaram o ganho de inserção clínica e radiográfica após 8, 16 e 36 meses. Os resultados encontrados após 8 meses demonstraram um ganho de inserção clínica de 2,1mm no lado teste e de 1,5 mm no lado controle. Após 16

meses o ganho foi de 2,3 mm para o lado teste e de 1,7 mm para o lado controle. Após 36 meses o ganho foi de 2,2 mm para o grupo teste e de 1,7mm para o grupo controle. Constatando-se assim diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em cada período avaliado. O ganho radiográfico no lado teste foi de 2,6 mm correspondendo a 66% de preenchimento do defeito.

Zetterström et al (1997) realizaram um estudo clínico com 107 pacientes tratados com MDE juntamente com retalho de Widman modificado (RWM) e compararam a um grupo controle tratado somente com RWM, visando avaliar a segurança clínica do Emdogain no tratamento de defeitos periodontais. Os resultados clínicos e radiográficos obtidos após 3 meses de acompanhamento, demonstraram um maior preenchimento ósseo no grupo teste em relação ao controle.

Araújo & Lindhe em 1998 avaliaram clínica e histologicamente a utilização do Emdogain em defeitos de furca classe III criados e cronificados por 2 meses em pré-molares de cães. Os resultados demonstraram que a quantidade de cimento e osso formados foram similares nos grupos teste (raspagem+membrana+MDE) e controle (rapagem+membrana). No entanto, no grupo teste, houve formação de cimento acelular na porção apical do defeito, diferente do cimento da porção coronária (cimento celular). No grupo controle houve a formação de cimento celular em toda a extensão. Chegaram assim à conclusão de que a MDE pode induzir a formação de cimento acelular.

Petinaki et al (1998) avaliaram a influência do Emdogain sobre o sistema imunológico. Com esse objetivo foram colocados linfócitos de dez doadores saudáveis em um meio de cultura com diferentes concentrações de Emdogain. Determinaram então a proliferação celular, presença de antígenos e a produção de citocinas e imunoglobulinas. Observaram como resultado um sutil aumento na

proliferação de linfócitos em contato com o Emdogain, sem afetar as outras populações celulares.

Heden et al (1999) realizaram um estudo em que aplicaram Emdogain no tratamento de defeitos ósseos. O número de pacientes tratados foi 108, compondo um grupo de 145 defeitos. Analisaram a redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção. Os resultados demonstraram um ganho na inserção clínica de 4,6 mm em média e uma redução na profundidade de sondagem de 5,2 mm. Em 87% dos sítios tratados houve um ganho de inserção maior que 2 mm. Radiograficamente houve um preenchimento médio do defeito de 69%. Em 43% dos defeitos o preenchimento ósseo foi maior ou igual a 80%.

Mellonig em 1999 descreveu dois casos clínicos em que o Emdogain foi utilizado no tratamento de defeitos ósseos periodontais. O primeiro caso, apresentava um defeito horizontal em um pré-molar superior, com perda de inserção clínica de 8 mm. Após seis meses de tratamento, não havia sangramento e constatou-se um ganho de inserção clínica de 4 mm. O segundo caso, tinha uma profundidade de sondagem de 8 mm e perda de inserção de 9 mm (canino inferior). Após seis meses da cirurgia, a profundidade de sondagem era de 3 mm e houve um ganho de inserção clínica de 4 mm. Este dente, havia sido previamente programado para extração por razões protéticas, foi removido em bloco e avaliado histologicamente, onde se observou a formação de novo osso, cemento e ligamento periodontal paralelamente dispostos à superfície da raiz.

Pontoriero et al (1999) realizaram um estudo clínico visando analisar o uso de membranas juntamente com a MDE. Avaliaram 40 pacientes que possuíam perda de inserção periodontal e presença de dois defeitos ósseos contra laterais. Os pacientes foram divididos em quatro grupos com dez pacientes cada. Três grupos receberam tratamento com membrana (Guidor®, Resolut® e e-PTFE) e um grupo foi tratado com Emdogain®. Os defeitos controle foram tratados com

cirurgia periodontal sem a colocação de membrana e com a aplicação de um gel placebo (propilenoglicol). Os resultados demonstraram que após doze meses, ocorreu uma redução na profundidade de sondagem e na perda de inserção clínica nos grupos tratados com regeneração tecidual guiada e com Emdogain® superior às encontradas no grupo controle.

Sculean et al (1999) visando avaliar o uso de regeneração tecidual guiada (RTG) em associação com a MDE, trataram 14 pacientes com defeitos periodontais angulares contra-laterais. Um grupo de defeitos durante o tratamento cirúrgico recebeu a aplicação de Emdogain e o outro grupo recebeu uma membrana reabsorvível (RTG) mais a aplicação do Emdogain. Os resultados clínicos após 6 meses revelaram que no grupo MDE a profundidade de sondagem (OS) reduziu $5,6 \pm 1,3$ mm e o nível de inserção clínica (NIC) para $9,1 \text{mm} \pm 1,3$ mm e o NIC de $10,1 \pm 1,5$ mm. Os autores concluíram que ambos os tratamentos favoreceram a obtenção de nova inserção clínica.

Sculean et al (1999) realizaram um estudo no qual trataram 32 defeitos ósseos de duas e três paredes com profundidade de sondagem mínima de 6 mm em 28 pacientes utilizando Emdogain. Após 8 meses os resultados obtidos demonstraram uma redução de 4,4 mm na profundidade de sondagem, um ganho de 3,0 mm de inserção clínica e um aumento de 1,5 mm na recessão gengival.

Boyan et al (2000) estudaram o poder osteoindutor, osteocondutor e osteopromotor da matriz derivada do esmalte, através da sua implantação ectópica no músculo da perna de ratos. Quando a MDE (2 ou 4 mg) foi implantada isoladamente não houve a formação de osso novo. Porém, quando a MDE (2mg) foi implantada em associação com enxerto de osso desmineralizado humano DFDBA ativo verificaram a formação de osso comparável à utilização de DFDBA ativo isolado; contudo, o aumento da dosagem (4mg) na mesma associação resultou no aumento significativo da formação óssea, a qual foi 1,4 vezes superior

à observada quando se fez uso de DFDBA ativo isolado, tendo valores confirmados por histomorfometria.

Heden em 2000 pesquisou o uso do Emdogain® em 72 defeitos ósseos de 61 pacientes. Os parâmetros avaliados foram a profundidade de sondagem, nível de inserção e ganho ósseo pela análise radiográfica. Após doze meses, a redução média na profundidade de sondagem foi de 4,7 mm e a média de ganho foi de 4,2 mm. Radiograficamente houve um preenchimento ósseo médio de 70%.

Hoang et al (2000) estudaram o crescimento de células do ligamento periodontal humano e de osteossarcoma (MG-63), comparando o efeito da matriz derivada do esmalte com o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). Concluíram que a aplicação da proteína derivada da matriz do esmalte pode favorecer a regeneração periodontal, especificamente modificando a migração e proliferação de células do ligamento periodontal.

Kawase et al (2000) analisaram o efeito da matriz derivada do esmalte sobre a proliferação de células do epitélio oral e constataram que a proteína promovia uma redução na migração das mesmas.

Lekovic et al (2000) avaliaram a eficácia do uso da MDE isoladamente ou associada com o enxerto ósseo bovino para o tratamento de defeitos ósseos periodontais. Foram selecionados 21 pares de defeitos com duas ou três paredes em 21 pacientes. A reentrada cirúrgica foi feita seis meses após, puderam constatar então uma redução significativa na profundidade de sondagem no grupo que associou os dois tipos de material (3,43mm ± 1,32mm nos sítios vestibulares e 3,36mm ± 1,35mm nos sítios linguais). Em relação ao ganho de inserção, o grupo Emdogain® (1,91mm ± 1,42mm nos sítios vestibulares e 1,85mm ± 1,38mm nos sítios linguais). Em relação ao ganho de inserção, o grupo Emdogain®+osso bovino também apresentou desempenho superior (3,13mm ± 1,41mm nos sítios

vestibulares e $3,11\text{mm} \pm 1,39\text{mm}$ nos sítios linguais). O grupo que utilizou Emdogain® isoladamente ($1,72\text{mm} \pm 1,33\text{mm}$ nos sítios vestibulares e $1,75\text{mm} \pm 1,37\text{mm}$ nos sítios linguais).

Rasperini et al (2000) avaliaram clínica e histologicamente, os resultados obtidos com o tratamento de uma recessão gengival em um canino inferior com enxerto de tecido conjuntivo subepitelial, juntamente com a aplicação da proteína derivada da matriz do esmalte (Emdogain®). A recessão gengival era de 6 mm com 1 mm de profundidade de sondagem e ausência de mucosa queratinizada. Após 6 meses o dente foi extraído em bloco para análise histológica, na qual constataram ganho de inserção de 2 mm e um aumento de 3 mm na largura da mucosa queratinizada. O estudo histológico evidenciou a migração do epitélio juncional de 1,2 mm no sentido apical, verificaram também a formação de novo cemento e uma fina camada de novo osso com ligamento periodontal inserido.

Rocha em 2000 realizou um trabalho em cães visando avaliar a formação de novo cemento e regeneração periodontal em defeitos de furca grau III em cães utilizando o Emdogain. Foram utilizados 3° pré-molares inferiores, sendo os defeitos criados e cronificados por 4 semanas. Um lado recebeu cirurgia periodontal para raspagem (controle) e o outro (teste) os mesmos procedimentos associados com a aplicação do Emdogain. O período de avaliação foi de 150 dias. O estudo concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa quando se utilizou ou não MDE para as variáveis: formação cementária, migração epitelial, tecido conjuntivo e área de osso neoformado. Além disso, não houve completa regeneração da lesão de furca em nenhuma das modalidades.

Silvestri et al (2000) compararam os resultados obtidos com o tratamento de defeitos ósseos empregando MDE, regeneração tecidual guiada (RTG) com membrana reabsorvível e retalho de Widman modificado (RWM). Com essa finalidade, foram selecionados 30 pacientes que apresentavam defeitos ósseos

com profundidade maior ou igual a 4mm. Os pacientes foram divididos em 3 grupos (n=10), sendo tratados com os diferentes métodos testados. Os resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tratados com MDE quanto com RTG, os quais mostraram-se superiores quando comparados aos grupos tratados com RWM.

Van der Pauw *et al* (2000) estudaram os mecanismos pelos quais o Emdogain® age sobre o metabolismo celular de fibroblastos gengivais e do ligamento periodontal. Foi verificado que o Emdogain® aumentou a proliferação dos fibroblastos do ligamento, além de estimular a produção de fibronectina (fator 21 associado à proliferação) em ambos os grupos de células. Além disso, a produção de TGFβ foi aumentada na cultura de fibroblastos periodontais quando em contato com o Emdogain®. O TGFβ é um fator de crescimento associado à cicatrização dos tecidos e também à regeneração periodontal. Outro importante achado deste estudo é a aumentada concentração de fosfatase alcalina nas culturas, especialmente nas de fibroblastos do ligamento periodontal. Essa enzima está ligada à diferenciação celular, e tem papel importante na cementogênese. Dessa forma os autores sugeriram que o Emdogain® é capaz de estimular a proliferação das células do ligamento periodontal e influenciar sua diferenciação em cementoblastos, promovendo, conseqüentemente, a regeneração periodontal.

Haase & Bartold em 2001 mostraram *in vitro* que o Emdogain® é capaz de estimular células fibroblásticas do ligamento a produzir hialuronidase e proteoglicanas, substâncias presentes na matriz do ligamento periodontal. Com o estímulo da formação da matriz, o Emdogain® pode ser capaz de, indiretamente, iniciar uma reação em cascata que leva a regeneração periodontal, já que a matriz é a base para a agregação e diferenciação celular em células com potencial regenerativo.

Donos *et al* (2003) avaliaram em três macacos o uso do Emdogain® , da RTG e da sua associação no tratamento de lesões de furca classe III, comparados a um grupo controle sem tratamento regenerativo. Embora o número de dentes avaliados tenha sido pequeno, e a exposição das membranas tenha sido um achado constante, os resultados histológicos mostraram que tanto o Emdogain® quanto a RTG, bem como a associação de ambos, foi capaz de promover a regeneração tecidual na região da furca, embora não tenha ocorrido o fechamento completo de nenhuma delas. Não foi encontrada diferença estatística entre o uso do Emdogain® e RTG quanto a formação de novo osso, novo cemento e inserção conjuntiva. Os autores ressaltaram que o Emdogain® não foi capaz de promover a formação de cemento acelular.

Sakallioğlu *et al* (2004) realizaram um estudo em cães que demonstrou que o Emdogain® pode promover a formação de um cemento acelular na superfície radicular. Comparando ao grupo sem tratamento regenerativo, o Emdogain promoveu maior e mais rápida formação óssea (início em torno dos 14 dias após aplicação do Emdogain e 21 dias para o grupo controle), bem como a formação de maior quantidade de cemento acelular com fibras intrínsecas. A análise histopatológica dos dentes mostrou que o grupo que recebeu Emdogain® apresentou uma maturação óssea maior aos 28 dias e um menor epitélio juncional, quando comparado ao grupo controle. Os autores afirmam que o uso do Emdogain® pode promover a regeneração periodontal em cães, com novo cemento acelular, ligamento e osso alveolar, com maturação adequada dos tecidos neoformados após 28 dias.

Sallum *et al* (2004) avaliaram a associação do Emdogain® com a RTG. Em sete cães foram selecionados 4 dentes que receberam ou o Emdogain® isolado, ou a membrana reabsorvível isolada (RTG), ou a associação de ambas as técnicas (Emdogain®+RTG), ou apenas o acesso para a raspagem e alisamento

radicular. Os resultados histométricos mostraram uma formação de novo cimento, estatisticamente superior, para os grupos Emdogain®, RTG ou a associação desses em comparação ao grupo controle. Dessa forma a os autores mostraram que a associação das técnicas regenerativas não promove benefício adicional ao tratamento.

Sculean *et al* (2005) de forma a comparar os resultados histológicos de seis modalidades terapêuticas regenerativas, selecionaram 18 dentes com defeitos infra-ósseos indicados para extração. Os autores avaliaram o uso de membranas bioabsorvíveis (RTG), Emdogain®, Emdogain®+Bioglass, Osso Bovino, Osso Bovino+RTG e Osso Bovino + Emdogain®. Não houve diferença na formação de cimento entre as modalidades testadas, entretanto o autor assegura que: em humanos, o cimento formado é celular e que as fibras têm orientação paralela ao longo eixo do dente. Além disso, a formação e tipo de cimento não sofrem influência da modalidade regenerativa escolhida.

Casarin *et al* (2010) avaliaram a resposta clínica das lesões de bifurcação proximais tratadas com proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD). Com esse objetivo, foram selecionados 24 pacientes com pelo menos uma lesão de bifurcação proximal classe II apresentando profundidade de sondagem (PS) \geq 5mm e presença de sangramento a sondagem. As furcas foram divididas aleatoriamente em 2 grupos: Grupo controle (n=20) – acesso para raspagem e alisamento radicular e aplicação de EDTA 24% (PrefGel®); Grupo Teste (n=20) – acesso para raspagem e alisamento radicular + aplicação de EDTA 24% + aplicação das EMD (Emdogain®). Os pacientes foram avaliados quanto ao Índice de Placa (IP) e Sangramento à Sondagem (SS), Profundidade de Sondagem (PS), Posição da Margem Gengival (PMG), Nível Clínico de Inserção Vertical e Horizontal Relativo (NICVR e NICHHR, respectivamente), Nível Ósseo Vertical e Horizontal (NOV e NOH) e fechamento da lesão. As avaliações foram realizadas antes do tratamento, 2, 4 e 6 meses após. Aos 6 meses de acompanhamento o

ganho de NICVR dos grupos controle e teste foram de 0,63 e 0,74 mm, enquanto o ganho de NICHHR foram 1,13 e 1,64 mm, ambos sem diferença entre os grupos. O ganho de NOV e NOH para os grupos controle e teste foram de 0,98 e 0,85 mm e 0,94 e 1,08 mm respectivamente, também sem diferença estatística entre os grupos. Na avaliação do número de bifurcações fechadas aos seis meses, no grupo teste houve fechamento de 4 lesões, enquanto no grupo controle não ocorreu nenhum fechamento ($p < 0,05$). Concluíram assim que, embora os defeitos de bifurcação proximais tenham apresentado ganhos semelhantes de NICVR, NICHHR, NOV e NOH, o uso do EMD possibilitou um maior fechamento completo das bifurcações que o acesso para raspagem e alisamento radicular e biomodificação radicular com EDTA 24%.

3)DISCUSSÃO

A terapia periodontal convencional, aquela que consiste na debridaç o mecânica radicular, ou seja, remoção de biofilme dental, cemento contaminado e remoção mecânica do cálculo, têm demonstrado resultados satisfatórios quanto   reorganização dos tecidos periodontais após a raspagem e alisamento radicular, havendo ganho de inserção clínica e inibição da progressão da doenç a. (Greenstein 1992; Cobb 1996). Um aumento de inserção clínica refere-se   formação de novas fibras periodontais inseridas em cemento ou   formação de ep t lio juncional longo (reparação), geralmente esta que ocorre. (Melcher, 1976; Nymans et al., 1982; Waehaug, 1978).

Atualmente, além do controle da inflamação periodontal, busca-se maneiras de se obter a regeneração do aparato de inserção perdido.

Na tentativa de se conseguir tal regeneração, estudos utilizando uma matriz protéica derivada do esmalte de suínos, da família das amelogeninas foram iniciados. (Hammartr m, 1997; Heijl, 1997)

Os resultados obtidos em defeitos periodontais demonstraram a formação de novo aparato de inserção, mostrando que a formação do cimento possa ter influenciado a formação de novas fibras de inserção e novo osso alveolar, visto que um dos principais tecidos envolvidos na regeneração periodontal é o cimento. A deposição do cimento depende da degeneração da bainha epitelial de Hertwig.

Os cementoblastos derivados das células mesenquimais depositam cimento sobre a superfície dentinária mineralizada da raiz em formação.

As fibras do ligamento periodontal migram posteriormente, sobre esta superfície e são incorporadas ao cimento (fibras de Sharpey), através da deposição da matriz ao redor destas fibras (Slavkin 1976, Sculean et al, 2000; Sculean et al., 1999 a; Ten Cate, 1994)

Estudos demonstraram que a matriz derivada do esmalte (Emdogain®) atua na proliferação, adesão, biossíntese e formação de nódulos de mineralização e de fibroblastos do ligamento periodontal. No entanto, mostraram que não atua no componente migratório das células, fato constatado também em outros trabalhos. (Gestrelus et al., 1997b; Hägewald et al., 2002)

De acordo com esses estudos, podemos considerar que há necessidade da proximidade do ligamento periodontal para facilitar a migração celular ao local do defeito (Gottlow et al., 1986; Melcher, 1976; Nyman et al., 1982) uma vez que a matriz derivada do esmalte não atua na fase de migração celular. Assim, a quantidade de paredes remanescentes no defeito se faz importante para a previsibilidade dos resultados (Gottlow et al., 1986; Melcher, 1976)

Os estudos comparativos entre o uso da matriz derivada do esmalte (Emdogain®) e a técnica de RTG, demonstraram a formação de novo cimento, novas fibras de inserção do ligamento periodontal e novo osso alveolar em ambos os métodos de tratamento. (Pietruska 2001; Sculean 2000; Sculean 1999 a e b)

Outros trabalhos demonstraram que apesar das duas terapias terem apresentado resultados semelhantes quanto à profundidade de sondagem, nível

de inserção clínica, o ganho ósseo foi maior nos casos em que se utilizou a técnica de RTG. (Sculean 2000; Sculean 1999b)

Estudos demonstraram que quando a técnica de RTG é associada ao uso de proteínas da matriz do esmalte, os resultados não se mostraram estatisticamente relevantes em relação às técnicas utilizadas separadamente. (Pietruska 2001; Sculean et al 2000, Sculean et al 2001)

Os estudos com RTG demonstraram histologicamente a formação de um cimento celular, diferente dos estudos utilizando a matriz protéica derivada da matriz do esmalte que demonstrou a formação de um cimento acelular, considerado de melhor qualidade por alguns autores.

O Emdogain® apresentou resultados menos favoráveis quanto à neoformação óssea, pois o material apresenta-se sob a forma de gel, não possuindo assim boa propriedade oclusiva, desfavorecendo a manutenção de espaço para a formação de novo tecido. O que está em concordância com estudos que demonstraram melhores resultados quando a matriz derivada do esmalte foi associada com osso desmineralizado bovino, o que provavelmente leva a um aumento na rigidez e na manutenção do espaço, resultando em uma maior formação tecidual (Donos et al., 2004; Caton & Zander, 1979; Hammarström, 1997).

Na recessão gengival os trabalhos utilizando a matriz do esmalte (Emdogain®) demonstraram resultados menos satisfatórios quando comparados com a técnica associada ao osso bovino desmineralizado, devido às propriedades físicas do material. Porém, alguns estudos mostraram melhores resultados no tratamento de recessão com o Emdogain® quando comparado com as técnicas de RTG e com o grupo controle. Apontando o uso da matriz derivada do esmalte como boa alternativa para os defeitos localizados em áreas estéticas (Sculean et al, 2001; Zuchelli et al., 2002).

No tratamento de defeitos de bifurcação proximais, o uso do Endogain demonstrou maior fechamento completo desses defeitos em relação ao acesso

para raspagem e alisamento radicular e biomodificação radicular com EDTA 24%. (Casarin et al., 2010)

O uso clínico da matriz derivada do esmalte (Emdogain®) caracteriza-se pela facilidade de aplicação, menor risco de complicações pós-operatórias, como pode ocorrer nas técnicas de regeneração tecidual guiada (RTG), com a exposição da membrana, infecção do sítio tratado, com conseqüente diminuição do tecido neoformado. Porém seu custo no mercado nacional ainda é elevado. Além disso, estudos adicionais são necessários para determinar os reais benefícios clínicos que a matriz derivada do esmalte pode proporcionar na constante busca pela regeneração periodontal, visto que sua utilização com a finalidade regenerativa, não repercutiu em consideráveis benefícios clínicos, quando comparados às técnicas tradicionais (Hagewalds et al., 2002).

4) CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em conta os estudos encontrados na literatura, podemos constatar que:

- O uso da matriz derivada do esmalte (Emdogain®) é capaz de promover a formação de novo cimento radicular, novas fibras de inserção periodontal e neoformação óssea;
- Em defeitos infra-ósseos periodontais, os resultados encontrados não foram mais satisfatórios do que aqueles obtidos com a utilização das técnicas de RTG;
- A combinação da matriz derivada do esmalte com algum tipo de enxerto ósseo pode ter vantagens em relação ao tratamento com MDE isoladamente. No entanto estudos ainda são necessários para esclarecer definitivamente essa possível vantagem da terapia associando enxertos e/ou substitutos ósseos e o uso isolado de MDE;
- Em relação aos procedimentos plásticos periodontais, a MDE não demonstrou resultados superiores quando comparada às técnicas convencionais;
- A aplicação da MDE pode melhorar a regeneração tecidual em lesões de furca classe II mandibular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Araújo MG, Lindhe J. GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 1998 Jun;25(6):524-30.

Bartold PM, Narayanan AS. Biology of the Periodontal Connective Tissues after transplantation in vivo. *J Bone Miner Res* 1997; 12(3):1335–47

Boyan BD, Weesner TC, Lohmann CH, Andreacchio D, Carnes DL, Dean DD, Cochran DL, Schwarz Z: Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J Periodontol* 2000; 71: 1278–1286.

Bowen JA, Mellonig JT, Gray JL, Towle HT. Comparison of decalcified freeze-dried bone allograft and porous particulate hydroxyapatite in human periodontal osseous defects. *J Periodontol.* 1989 Dec;60(12):647-54.

Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, Bonass WA. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch Oral Biol* 1995; 40: 1–4.

Cafesse, RG et al. The rationale for periodontal therapy. *Periodontology* 2000, v.9, p. 7-13, Oct.1995

* De acordo com a norma da UNICAMP / FOP, baseada no modelo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Casarin RC, Ribeiro Edel P, Nociti FH Jr, Sallum AW, Ambrosano GM, Sallum EA, Casati MZ. Enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class II furcation involvements: a prospective 24-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2010 Dec;37(12):1100-9.

Caton, J.; Zander, H. The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planning and soft tissue curettage. *J. Periodontol.* v.50, n.9, p.462-466, 1979.

Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Ann Periodontol.* V. 1, 29 p. 443-490, 1996

Donos N, Lang N, Karoussis Ik, Bosshardt D, Tonetti M, Kostopoulos L. Effect of GBR in combination with deproteinized bovine bone mineral and/or enamel matrix proteins on the healing of critical-size defects. *Clin. Oral Implant Res.* V.15, p.101-111, 2004.

Fong DC, Slaby I, Hammärstrom L. Amelin: an enamel-related protein transcribed in the cells of the epithelial root sheath. *Journal of Bone and Mineral Research.* V.11, n. 7, p.892-898, Jul. 1996.

Gestrelus S. et al. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J. clin. Periodont, Copenhagen* v.24, n.9, p.678-684, Sept 1997a

Gestrelus, S. et al. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J. clin. Periodont, Copenhagen* v.24, n. 9, p. 685-692. Sept. 1997b

Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1984; 11(8): 494-503.

Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. J Periodontol, v. 2n. 63, p. 30-118, 1992.

Haase HR, Bartold PM: Enamel matrix derivative induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. J Periodontol 2001; 72: 341–348.

Hägewald S, Spahr A, Rompola E, Haller B, Heijl L, Bernimoulin JP. Comparative study of Emdogain and coronally advanced flap technique in the treatment of human gingival recessions. A prospective controlled clinical study. J Clin Periodontol. 2002 Jan;29(1):35-41.

Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. J Clin Periodontol 1997; 24: 658–668.

Hammärstrom L. The role of enamel matrix proteins in the development of cementum and periodontal tissues. Ciba Found Symp. 1997; 205: 246-55; discussion 255-60.

Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. J Clin Periodontol 1997; 24: 669–677.

Heden, G. A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after 1 year. Int J Periodontics Restorative Dent, v 20, n 2, p. 127-139, 2000

Heden G, Wennström J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. J Clin Periodontol, v.24, n.9, p. 693-696.1997.

Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect: a case report. J Clin Periodontol 1997; 24: 693–696.

Heijl L, Heden G, Svardstrom G, Ostgren A. Enamel matrix derivate (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects. J. Clin. Periodontol. v.24(9 pt 2), p.705-14, 1997.

Hoang AM, Oates TW, Cochran DL. In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. J Periodontol 2000; 71: 1270–1277.

Katchburian,E; Arana-Chavez, VE. Complexo dentina-polpa. In:_____. Histologia e embriologia oral: texto-atlas. São Paulo: Medicina Panamericana. 1999. P.182-235.

Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney BE: A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. J Periodontol 2000; 71: 1695–1701.

Lindhe, J. & Nyman, S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establismen and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced periodontal disease. J. Clin Periodontol., v. 2, n. , p. 67, 1975.

Lindskog, S. Formation of intermediate cementum I: early mineralization of aprismatic enamel and intermediate cementum. J craniofac. Genet. Dev. Biol. V.2, n.2, p.147-60, 1982a.

Lindskog S. Formation of intermediate cementum II: early mineralization of aprismatic enamel and intermediate cementum. J. Craniofac. Genet. Dev. Biol. V.2, n.2, p. 161-169, 1982b.

Lindskog S, Hammärstrom L. Formation of intermediate cementum III: H-proline and H-tryptophan uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro. J. Craniofac. Genet. Dev. Biol. V.2, n.2, p. 171-177, 1982

Löe, H.; Theilade, E.; Jensen, S. B. Experimental gingivitis in man J. Periodontol. v. 36 n. 3, 177-187, 1965.

Mellonig JT. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. Int J Periodontics Restorative Dent 1999; 19:9–19.

Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. Ann Periodontol. 2003; 8(1): 266-302.

Nyman, S, Lindhe, J, Karring, T, Rylander, H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clinical Periodontology. 1982; 9: 290-296.

Petinaki E, Nikolopoulos S, Castanas E. Low stimulation of peripheral lymphocytes, following in vitro application of Emdogain. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 715–720.

Pietruska Md. A comparative study on the use of Bio-Oss® and enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal bone defects. *Eur J Oral Sci*, v.109, p. 178-181, 2001.

Pontoriero R, Wennström J, Lindhe J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects: a prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 833–840.

Rasperini G, Silvestri M, Schenk RK, Nevins ML. Clinical and histological evaluation of human gingival recession treated with a subepithelial connective tissue graft and enamel matrix derivative (Emdogain): a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20: 269–275.

Rocha, E. F. O uso da proteína da matriz do esmalte no tratamento de lesões de furca grau dois. Estudo histométrico em cães. Araraquara, 2000. 103p. Dissertação (Mestrado em Odontologia-Periodontia). Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”.

Sakallioğlu U, Acikgoz G, Ayas B, Kirtiloğlu T, Sakallioğlu E: Healing of periodontal defects treated with enamel matrix proteins and root surface conditioning – and experimental study in dogs. *Biomaterials* 2004; 25: 1831–1840.

Sallum EA, Pimentel SP, Saldanha JB, Nogueira-Filho GR, Casati MZ, Nociti FH, Sallum AW: Enamel matrix derivative and guided tissue regeneration in the treatment of dehiscence-type defects: a histomorphometric study in dogs. *J Periodontol* 2004; 75: 1357–1363.

Sculean, A. et al. Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. J. Periodont, Chicago, v. 70, n.3, p.255-262, Mar. 1999a

Sculean, A. et al. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. J. Periodont, Copenhagen, v.34, n.6, p.310-322, Aug. 1999b

Sculean, A. et al. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix protein derivative (Emdogain): a report of 32 cases. Int J. periodont. Restor. Dent, Carol Stream, v. 19, n.2, p.157-163, Apr. 1999c

Sculean A. Treatment of fenestration-type defects following treatment with Guided Tissue Regeneration or Enamel Matrix Proteins. An experimental study in monkeys. Clin Oral Investig, v.4, p.50-56, 2000.

Sculean A, Windisch P, Chiantella Gc, Donos N, Brex M, Reich E. Treatment of intrabony defects with Enamel Matrix Proteins and Guided Tissue Regeneration. A prospective controlled clinical study. J Clin Periodontol, v. 28, p.397-403, 2001.

Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo V. Comparison of treatments of intrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap: a pilot study. J Clin Periodontol 2000; 27: 603–610.

Slavkin HC, Boyde A: Cementum: an epithelial secretory product? J Dent Res 1975; 53: 157.

Slavkin, HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics. Cementogenesis revisited. J. Periodont, Chicago, v.47, n.5, p. 249-255, May 1976.

Slavkin, HC et al. Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long-term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically defined medium. J. periodont, Copenhagen, v.24, n.1, p.28-40, Jan. 1989a.

Slavkin, HC et al. Human and mouse cementum proteins immunologically related to enamel proteins. Biochim Biophys Acta., v.991, n.1, p.12-18, Apr. 1989b

Ten Cate Ar. Repair and regeneration of dental tissue. In: Oral Histology. Development, structure and function. AR Ten Cate eds., 4th ed., 456-468, Mosby, St. Louis, 1994.

Todescan, J. H. Doença periodontal: conceitos e classificações. São Paulo: Santos, 2001. 158 p

Van der Paw MT, Van de Bos, T, Everts V, Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor beta 1 release of ligament and gingival fibroblast. J Periodontol. 2000; 71:31-43.

Waerhaug J. Healing of the dento epithelial junction following subgingival plaque control I. As observed in human biopsy material. J Periodontol, v.49, p.1, 1978.

Wilson, TG. Periodontal Regeneration Enhanced. Clinical applications of Enamel Matrix Proteins. Illinois: Quintessence Books, 1999, 73 p.

Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, Frederiksson A, Friskopp J, Heden G, Jansson B, Lundgren T, Nilveus R, Olsson A, Renvert S, Salonen L, Sjöström L, Winell A, Östgren A, Gestrelus S. Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain _) in the treatment of periodontal defects. J Clin Periodontol 1997; 24: 697–704.

Zucchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel Matrix Proteins and Guided Tissue Regeneration with Titanium Reinforced Expanded Polytetrafluorethilene membranes in the treatment of intrabony defects. A Comparative Controlled Clinical Trial. J Periodontol, v.73, p.3-12. 2002.