

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ALELI COELHO SIQUEIRA

UTILIZAÇÃO DO EMDOGAIN® EM DEFEITOS PERIODONTAIS: revisão de
literatura

São Luís
2021

ALELI COELHO SIQUEIRA

**UTILIZAÇÃO DO EMDOGAIN® EM DEFEITOS PERIODONTAIS: revisão de
literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientador(a): Prof(a). Dra. Adriana Mendonça Vaz

São Luís

2021

ALELI COELHO SIQUEIRA

**UTILIZAÇÃO DO EMDOGAIN® EM DEFEITOS PERIODONTAIS: revisão de
literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Odontologia do Centro
Universitário Unidade de Ensino Superior Dom
Bosco como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Odontologia.

Aprovada em _15_/_06_/ 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Adriana Mendonça Vaz (Orientadora)

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Luana Paraíso Muniz

Universidade Uniceuma

Danielli Maria Zucatelli Feitosa

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Siqueira, Aleli Coelho

Utilização do emdogain em defeitos periodontais: revisão de literatura. /Aleli Coelho Siqueira. __ São Luís, 2021.

45f.

Orientador: Profa. Dra. Adriana Mendonça Vaz.

Monografia (Graduação em Odontologia) - Curso de Odontologia
– Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco –
UNDB, 2021.

1. Emdogain. 2. Defeitos Periodontais. 3. Regeneração. I. Título.

CDU 616.314.17

Dedico este trabalho a Deus e as minhas Entidades de luz que me guiaram e me permitiram chegar até aqui com saúde e força de vontade. Dedico aos meus pais que me apoiaram durante todos esses 5 anos e não me deixaram desistir.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão Luan, pois estiveram comigo durante todos esses anos e foram ponto de apoio, coragem e força sempre que precisei. Não mediram esforços para que eu concluísse essa graduação e sempre foram a minha maior inspiração e força para finalizar essa etapa com êxito. Gratidão é o sentimento que me define por tê-los como família.

Agradeço a minha tia Ana Ruth e a minha prima Mayanne que durante essa jornada me estenderam a mão, foram meu colo e ouvido para que eu não desistisse e me sentisse segura para prosseguir.

A minha orientadora Adriana Vaz por toda paciência e sabedoria desde o início do projeto. Por ter segurado a minha mão com força e ter sido luz durante toda a construção desse trabalho.

Agradeço a minha amada e eterna coordenadora Luciana Artioli que tornou situações desfavoráveis em favoráveis e me encorajou a prosseguir sem medir esforços.

Agradeço a Moseanne Serra, Raissa Ayres, Maria Eduarda Queiroz e Makolly Carvalho que fizeram parte da minha jornada acadêmica como dupla e trio, pois ainda que as condições não estivessem favoráveis, seguramos as mãos uns dos outros para que a jornada se tornasse mais leve.

Ao meu querido Marcos Altyeres, quem eu chamo carinhosamente de “altyco”, por ter me ajudado em tanta coisa, por ter me guiado na metodologia assim que entrei na instituição, por toda paciência e principalmente ter me ensinado tanto com sua amizade e com seu coração imenso.

Meu eterno obrigada por terem me permitido aprender tanto com vocês.

Ao meu namorado Gabriel Melo por toda compreensão, paciência e companheirismo durante o fim dessa jornada.

A todos os meus professores do curso por terem dividido com sabedoria os seus conhecimentos.

Em especial, a professora Luana Cantanhede que sempre me incentivou e acreditou no meu potencial ainda que eu estivesse desacreditada, que segurou a minha mão e me ajudou a evoluir em conhecimento e prática dentro da odontologia.

Por fim, agradeço aos meus amigos Allyson Cutrim, Emilly Cardoso, Gabriel Moreira, Yasmim Wostemberg, Paulo Reis, Glaucia Quemel, Kevin Torres e

Renata Fonseca que durante todo esse percurso me estenderam a mão e somaram comigo de forma ímpar para que qualquer dificuldade se tornasse facilidade.

RESUMO

A utilização do Emdogain® em defeitos periodontais consiste principalmente na resolução do processo inflamatório através da eliminação dos depósitos e toxinas bacterianas da superfície dental, mas também se fundamenta na manutenção e na longevidade funcional e estética de dentes saudáveis. Em função dessas perspectivas, cada vez mais tem se buscado como objetivo do tratamento periodontal, a regeneração do aparato de inserção, após um episódio de periodontite. Sendo assim a pesquisa teve como objetivo geral: expor, por meio da literatura de apoio, o uso do Emdogain como instrumento adequado, promover a regeneração de deformidades periodontais. E como objetivos Específicos: esclarecer a uso das proteínas da matriz do esmalte dentário como instrumentos de regeneração dos tecidos periodontais; delinear a técnica de aplicação do emdogain sobre as estruturas periodontais e distinguir os melhoramentos da regeneração dental e seus desafios recentemente. A metodologia utilizada foi de revisão de literatura, acerca do uso do Emdogain, enfocando em suas sugestões com fundamento científico preparado em bases de dados online. Ademais, este estudo comprova evidência por comprovar a apoio de novas metodologias na construção de um apoio clínico periodontal menos agressiva, em cima de enfermidades bucais que são uma das principais causas de perda dentária.

Palavras-chave: Emdogain®. Defeitos Periodontais. Regeneração.

ABSTRACT

The use of Emdogain® in periodontal defects consists mainly in the resolution of the inflammatory process through the elimination of bacterial deposits and toxins from the dental surface, but it is also based on the maintenance and functional and aesthetic longevity of healthy teeth. Due to these perspectives, the regeneration of the insertion apparatus after an episode of periodontitis has been increasingly sought as a periodontal treatment objective. Thus, the research had as general objective: to expose, through the supporting literature, the use of Emdogain as an adequate instrument, to promote the regeneration of periodontal deformities. And as Specific objectives: clarify the use of tooth enamel matrix proteins as instruments for periodontal tissue regeneration; outline the technique for applying emdogain on periodontal structures and distinguish the improvements in tooth regeneration and its challenges in recent years. The methodology used was a literature review on the use of Emdogain, focusing on its suggestions with scientific basis prepared in online databases. Furthermore, this study proves evidence for proving the support of new methodologies in the construction of a less aggressive periodontal clinical support, on top of oral diseases that are one of the main causes of tooth loss.

Keywords: Emdogain®. Periodontal Defects. Regeneration.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 METODOLOGIA.....	12
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 A utilização das proteínas da matriz do esmalte dentário como ferramentas de regeneração dos tecidos periodontais.....	14
3.2 Propriedades e indicações	14
3.3 Resultados e estudos	15
3.4 A técnica de aplicação do emdogain sobre as estruturas periodontais.....	20
3.5 Os benefícios da regeneração dental e seus desafios atualmente	25
4 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30
APÊNDICES	34

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) tem modo inflamatório sendo responsável por alterar os tecidos de adesão dos dentes, chegando a agredir estruturas importantes e até mesmo promover perdas ósseas que envolvem a manutenção do componente dental em boca. A terapia para estes casos, de jeito convencional, abrange paciência e bastante cooperação do paciente (SOUSA, 2014).

Em meio à chegada de inovações das modalidades de terapêuticas, a regeneração do tecido periodontal em resultado da DP tem sido alvo de estudos, onde a exatidão de expandir tratamentos que parem o avanço da doença periodontal e coloquem a arquitetura original do periodonto perdido é pega por meio de inovações tecnológicas (CESARIN et al., 2009).

Em presença à tão almejada regeneração periodontal, ao transcorrer dos anos, algumas metodologias foram desenvolvidas, como a regeneração tecidual conduzida (RTG), uso de enxertos ósseos e as proteínas provenientes da matriz do esmalte, disponíveis comercialmente e encarregadas como Emdogain® (PEREIRA, 2012).

As proteínas da matriz do esmalte dentário têm composição proteica, determinadas dessas proteínas como as amelogeninas, amelina e enamulina quando consolidadas e desidratadas por congelação, são assinaladas e negociadas pelo termo Emdogain (PEREIRA, 2012).

Essas proteínas dispostas sob a formato de um gel, descritas em alguns estudos a partir de 2010, apareceram o processo de cicatrização após um período de 3 anos em deformidades periodontais, sendo comprovados ganho de inserção e concepção de novo cemento de fibras extrínsecas a nível histológico (FELIX et al., 2017).

Apesar disso, uma série de fatores pode transformar ou alterar os resultados da terapia regenerativa, onde um domínio ineficiente da placa bacteriana e uma aderência imprópria ao tratamento periodontal de apoio em associação ao não abandono aos fatores de risco, como o tabagismo, causam máximas dificuldades ao sucesso clínico. Nesse sentido, o uso desse material também depende de certo controle de higiene (BORGES, 2015).

Segundo Pereira (2012), sabe-se que as deformidades periodontais são originárias do aparecimento direto dos sinais clínicos da enfermidade periodontal. Na

atualidade, onde o uso de técnicas menos agressivas e com menor grau de morbidade são prioritárias, este trabalho possui importância e justifica-se pela exposição de tecnologias adequadas de restituir forma e função a um tecido antes danificado.

Sendo assim a pesquisa teve como objetivo geral: expor, por meio da literatura de apoio, o uso do Emdogain como instrumento adequado, promover a regeneração de deformidades periodontais. E como objetivos Específicos: esclarecer a uso das proteínas da matriz do esmalte dentário como instrumentos de regeneração dos tecidos periodontais; delinear a técnica de aplicação do emdogain sobre as estruturas periodontais e distinguir os melhoramentos da regeneração dental e seus desafios recentemente.

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão de literatura, acerca do uso do Emdogain, enfocando em suas sugestões com fundamento científico preparado em bases de dados online.

2 METODOLOGIA

O presente estudo baseia-se em uma revisão de literatura de caráter descritivo e abordagem qualitativa acerca da utilização do Emdogain® em tratamento de defeitos periodontais

A coleta de dados foi pautada através de artigos dispostos nas bases de dados: Google Acadêmico, Biblioteca virtual em saúde (BSV) e Pubmed. Por meio das seguintes palavras-chaves: Emdogain®, Defeitos periodontais, regeneração.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos científicos publicados e com acesso na íntegra (texto completo), relatos de caso e levantamentos bibliográficos nas línguas de Inglês e Português entre o ano de 2010 a 2020. Artigos clássicos e de muita relevância, escritos anteriormente a 2010 também foram utilizados.

Os critérios de exclusão adotados foram: os artigos que não possuem resumo disponível “online” e artigos que se reportem a análise em outras áreas que não sejam para a área da odontologia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A utilização das proteínas da matriz do esmalte dentário como ferramentas de regeneração dos tecidos periodontais

O Emdogain® é um produto biológico que, por meio natural, regenera a textura do periodonto (cimento, ligamento e osso alveolar) do dente, agredido pela doença periodontal. É o único produto que aproveita uma proteína, a amelogenina, que mimetiza a embriogênese dentária e induz a concepção das armações de suporte do dente.

A enfermidade periodontal, de maneira conceitual, é a consequência de um processo interativo entre o biofilme dentário e os tecidos periodontais mediante respostas celulares e vasculares. Sabendo-se disso, nota-se que a instalação e o progresso da doença periodontal invadem uma série de acontecimentos imunopatológicos, com a participação dos fatores modificadores locais, sistêmicos, ambientais e genéticos (SALLUM, 2003).

Sobre isto, um dos principais processos praticados na obrigação de obter uma nova inclusão é a raspagem e alisamento radicular (RAR), sendo este método ajustado com curetagem dos tecidos moles, alcançando-se a retirada, deste modo, da porção do cimento e epitélio da bolsa afetados pela DP (LINDHE, 2003).

Referente à prevalência da enfermidade, a periodontite acontece geralmente em adultos e, além de comprometer o osso alveolar e o ligamento de suporte, afetando o prognóstico do dente, parece estar adjunta ao acréscimo do risco para algumas patologias sistêmicas. Clinicamente, a dano do aparato de inserção traduz-se pelo surgimento de uma bolsa periodontal, pela diminuição do nível de inserção clínica, pela recessão gengival e, radiograficamente, pela reabsorção do osso alveolar (CHEN *et al.*, 2010).

A terapia regenerativa, nesse contexto, existe o objetivo de reportar e reconstituir uma zona corporal perdida ou danificada de modo a refazer-se a arquitetura e funcionalidade dos tecidos (OHANA *et al.*, 2010).

Muitas técnicas cirúrgicas têm sido desenvolvidas na tentativa de regenerar os tecidos periodontais, perdidos por doença periodontal, incluindo a

regeneração tecidual guiada (RTG), os enxertos ósseos (EO), e proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD) (ESPOSITO *et al.*, 2009).

Os primeiros estudos sobre o papel das proteínas provenientes da matriz de esmalte na regeneração periodontal estiveram publicadas comprovando potencial para mediar a regeneração periodontal em humanos. Estas proteínas têm confirmado ser uma alternativa no tratamento de deformidades óssea e como coadjuvante para técnicas que apontam o revestimento radicular - em caso de recessão gengival (HEIJL *et al.* 2010).

3.2 Propriedades e indicações

As proteínas da matriz do esmalte são compostas por um conjunto de proteínas - as amelogeninas, a amelina, a enamelina, uma proteína sulfatada e a tuflelina. As amelogeninas são um grupo heterogêneo de diferentes proteínas de baixo peso molecular que formam o componente mais importante da parte orgânica da matriz do esmalte (cerca de 90%) (ESPOSITO *et al.*, 2004).

É importante também destacar que a solução de veículo (propilenoglicol-alginato - PGA) do EMD tem resultados antimicrobianos significativos. O PGA é capaz de diminuir o aumento de bactérias, especificamente, suprime o crescimento de *Porphyromonas gingivalis*. Esta solução de veículo tem outras características tais como: biocompatibilidade, facilidade de utilização clínica, e compatibilidade com as proteínas derivadas da matriz de esmalte (ESPOSITO *et al.*, 2009).

A *Porphyromonas gingivalis*, bactéria gram-negativa anaeróbia, é um formidável agente etiológico da enfermidade periodontal e tem papel expressivo na progressão e agravamento da periodontite. A colonização por este organismo resulta em lesão tecidual, através da produção e liberação de uma abundância de fatores de virulência e por meio da desregulação dos sistemas imune e inflamatório do hospedeiro (LAMON RJ *et al.*, 1998).

Um dos aspetos cruciais para a desaparecimento/regeneração do tecido periodontal, após algum tipo de método cirúrgico, é a inibição da migração de células epiteliais para a superfície radicular, visto que estas previnem o restabelecimento normal da arquitetura periodontal (CATON, 1980; NYMAN, 1981).

Uma vez aplicadas sobre a superfície de uma raiz exposta, as proteínas derivadas da matriz de esmalte agrupam-se numa matriz tridimensional e criam o

ambiente apropriado para a migração e fixação seletiva de células periodontais, reestabelecendo os tecidos de suporte dentário perdido. Na continuação da formação de uma nova ligação, o osso alveolar até pode ser regenerado graças a capacidade osteogênica do ligamento periodontal. O Emdogain® é decomposto através de processos enzimáticos naturais de cicatrização da ferida (*Institut Straumann AG, Waldenberg, Switzerland*). (CATON, 1980; NYMAN, 1981).

O Emdogain® destina-se a aplicações tópicas em conjunto com cirurgias periodontais, para colocar a regeneração dos tecidos de base dentário, perdidos em efeito de doença ou trauma periodontais. Este produto apareceu ser eficaz em locais com bolsas periodontais com uma profundidade superior a 6 mm, associados à perda óssea vertical de 3 mm (em radiografia), e em envolturas de força que excedam os 2 mm, mas não em defeitos totais. O Emdogain® também apareceu ser eficaz em defeitos de recessão gengival, revelando potencial no recobrimento da raiz, resultados estéticos, aumento da quantidade de tecido queratinizado e potencial para a regeneração tecidual (*Institut Straumann AG, Waldenberg, Switzerland*). O Emdogain® tem indicação de uso em defeitos intraósseos, defeitos de furca, recessão gengival, combinações com RTG, entre outras (ESPOSITO *et al.*, 2009). Os resultados obtidos com a utilização do Emdogain® podem permanecer até cerca de 10 anos (SCULEAN, 2008).

3.3 Resultados e estudos

Um dos principais estudos em humanos foi um estudo multicêntrico e randomizado alcançado para comparar o resultado em longo prazo do tratamento com EMD como adjuvante na cirurgia com técnica de Widman alterada e a uso de placebo. Nesse estudo, foram observadas 33 pacientes com 34 sítios teste e de controle: defeitos ósseos de uma ou duas paredes com espessuras de sondagem superiores a 4 mm foram incluídos no estudo e monitorados durante 36 meses. Os resultados do grupo EMD foram superiores, demonstrando ganho de inserção clínica, redução de profundidades de sondagem e ganho ósseo, visualizado através de análise radiográfica (VENEZIA *et al.*, 2004).

O método de regeneração do EMD começa quando este é reabsorvido durante o método de desaparecimento deixando apenas uma camada natural e insolúvel na superfície da raiz, que estimula as células formadoras de cimento a

funcionar como uma interface entre o dente e os tecidos adjacentes, prevenindo o aumento epitelial exacerbado (CARRANZA *et al.*, 2007).

Foram encontrados 2 estudos que concluíram que as PDME atuam na proliferação, adesão, biossíntese e desenvolvimento de nódulos de mineralização e de fibroblastos do ligamento periodontal, bloqueando a componente migratória das células epiteliais. Para Petinaki (1998), o Emdogain® confirmou características osteocondutora, osteoindutora e osteogênica, e também confirmou diminuir a expressão de mediadores inflamatórios e linfócitos B.

Estudos realizados aprontaram que o EMD promove o desenvolvimento e distinção de osteoblastos e induz, indiretamente, a inibição de osteoclastos e sua função. Além disso foi confirmado que o EMD estimula o aumento de outros tipos de células mesenquimatosas tais como fibroblastos e cementoblastos (LYNGSTADAAS *et al.*, 2001).

Para um procedimento regenerativo ser produtivo, há de se respeitar quatro condições sobre a aplicação clínica de materiais e técnicas cirúrgicas: a retirada de toxinas das superfícies radiculares (superfície lisa e limpa), provisão de espaço de modo a aceitar a migração coronal de células do ligamento periodontal ao longo da superfície radicular, equilíbrio da ferida de maneira a proteger o coágulo sanguíneo (desenho do retalho e a técnica de sutura adequados), e a cicatrização primária da ferida pela adaptação passiva do retalho e da sutura (TOBIAS *et al.*, 2004).

Têm diferentes fatores, descobertos na literatura, que influenciam o resultado clínico ou radiográfico, após o tratamento com EMD. São estes: o tempo, a profundidade de sondagem original da bolsa /perda de inserção clínica, a localização anatômica, a morfologia da deformidade, a quantidade de osso cortical remanescente do defeito ósseo, o uso de tabaco, dimensão e manipulação dos tecidos moles e o controle do biofilme bacteriano (VENEZIA *et al.*, 2004).

A terapia regenerativa visa reproduzir e reconstituir uma zona anatômica perdida ou destruída, para que a arquitetura e funcionalidade dos tecidos sejam corrigidas (OHANA *et al.*, 2010).

Mirastschijski *et al.* (2004) avaliaram o tempo de cicatrização em feridas circulares com 2 cm de diâmetro e espessura total na pele de coelhos e observaram que a cicatrização ocorreu duas vezes mais rápida no grupo tratado com EMD gel quando comparada ao grupo controle. Os pesquisadores ainda notaram maior

formação e resistência do tecido de granulação no grupo tratado, assim como menor formação de cicatriz, mais rápido fechamento da ferida com cobertura epitelial e maior maturidade da arquitetura do tecido cicatricial no grupo tratado quando comparado ao grupo controle, mostrando uma cicatrização avançada no primeiro grupo (MIRASTSCHIJSKI et al., 2004).

Na pesquisa de Mirastschijski et al. (2004) a análise histopatológica ocorreu apenas ao 28º dia de pós-operatório, enquanto no presente estudo esta avaliação aconteceu ao 1º, 3º, 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório. Além disso, nesta pesquisa a EMD gel foi aplicada tanto entre as bordas da ferida quanto topicamente, após a sutura.

A absorção tanto pela hidroxiapatita e colágeno, quanto pela raiz exposta da EMD gel no tratamento periodontal forma um complexo esférico que permanece detectável no sítio tratado por até 4 semanas após a aplicação (HAMAMOTO et al., 2002; SCULEAN et al., 2002). Porém, não se sabe por quanto tempo as proteínas da EMD gel permanecem dentro da ferida cutânea, sendo que a aproximação dos bordos da ferida e sutura podem ter atuado como fator de proteção para sua ação prolongada nas camadas mais profundas do tecido.

Em outros estudos, observou-se que a aplicação tópica da EMD gel acelerou a cicatrização de tecidos, além de reduzir o desconforto do pós-operatório (LYNGSTADAAS et al., 2009; WENNSTRÖM; LINDHE, 2002). De acordo com

Weinberg et al. (2010), a EMD gel induz a proliferação de células fibroblásticas e aumenta o recrutamento de células mesenquimais, porém tem efeito citostático para células epiteliais, ao contrário dos resultados do presente estudo que mostrou a cicatrização acelerada em tecido cutâneo tratado com EMD gel.

Sabe-se que a EMD gel aumenta a angiogênese, formação de tecido de granulação e proliferação de fibroblastos através de VEGF, PDGF, IL-6 e MMP-2 (LYNGSTADAAS et al., 2009; MIRASTSCHIJSKI et al., 2004; SUZUKI et al., 2005).

Além disso, promove maior propagação e proliferação de células epiteliais acarretando na cicatrização mais rápida (AL-HEZAIMI et al., 2012; MIRASTSCHIJSKI et al., 2004).

Tal afirmação foi ratificada no presente estudo no qual, a partir do dia 7 observou-se maior fechamento da ferida no grupo tratado quando comparado ao grupo controle. Ao avaliar todos os períodos de pós-operatório tanto no grupo tratado quanto no controle, foi possível notar que todas as camadas da pele

apresentaram maturidade e organização da sua estrutura, mais precoce no grupo tratado.

O EMD gel auxilia na cicatrização devido ao seu efeito antibacteriano (ARWEILER et al., 2002; NEWMAN et al., 2003; SCULEAN et al., 2001; VOWDEN et al., 2006). Parkar e Tonetti (2004) relataram o efeito anti-inflamatório da EMD gel a partir da diminuição de genes inflamatórios enquanto genes relacionados a moléculas que promovem o reparo e o crescimento aumentam. No presente estudo não foi encontrada diferença significativa na expressão de TGF- β 2 entre os grupos tratado e controle.

O EMD gel desencadeia a expressão de vários fatores envolvidos no processo de cicatrização, crescimento e regeneração por células mesenquimais (LYNGSTADAAS et al., 2009; RESELAND et al., 2006).

Para uma boa cicatrização é preciso a formação de tecido de granulação, o qual depende da angiogênese que se mostra de grande importância para tal processo. VEGF é um fator de crescimento diretamente relacionado à neo-angiogênese e à modulação do recrutamento e atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Além disso, estimula osteoblastos através da modulação de outros fatores osteoindutores como TGF- β 1, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2) (CARANO; FILVAROFF, 2003). Foi observado, imunohistoquimicamente, que a expressão de VEGF e a densidade dos vasos aumentou significativamente nas bolsas periodontais tratadas com EMD gel após 48 horas da sua aplicação (ASPRIELLO et al., 2011). Os resultados histológicos do presente estudo mostraram que o sítio tratado com EMD gel teve um incremento da angiogênese, principalmente no dia 14 de pós-operatório.

TGF- β 2 é uma citocina pleiotrópica que estimula a regulação da função vascular, hemostasia, facilita a migração de queratinócitos da ferida e, além de uma reepitelização bem sucedida, estimula os fibroblastos a depositarem novas proteínas da matriz extracelular que suportam o crescimento celular e de vasos na angiogênese (NOKHBEHSAIM et al., 2012).

O iNOS apresenta um importante papel no reparo tecidual participando da angiogênese, proliferação celular, deposição de matriz e remodelação, sendo sugerido como um dos fatores relacionados à cicatrização da pele e do músculo (FILIPPIN et al., 2011; PAULSEN; WURSTER; NANNEY, 1998).

Al-Hezaimi et al. (2012) avaliaram os efeitos da EMD gel em feridas cutâneas no dorso de porquinhos-da-índia ao 5º, 20º e 35º dias de pós-operatório. A avaliação histológica dos pesquisadores revelou um maior fechamento da ferida nos sítios tratados com EMD gel, além de maior formação e organização de tecido conectivo e plano muscular, sugerindo que a modulação dos níveis de iNOS poderiam ter promovido a cicatrização.

Até este momento, o presente estudo foi o único que avaliou imunistoquimicamente os níveis de iNOS no tratamento de feridas cutâneas com EMD gel, sugerindo que o aumento dos níveis de iNOS auxiliam na redução do tempo de cicatrização destas feridas.

TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que induz a apoptose de osteoblastos e também reduz a produção de colágeno tipo I (CHUA et al., 2002). A EMD gel demonstra propriedades anti-inflamatórias e, no sangue, a liberação de TNF- α é reduzida pela presença de EMD gel (MYHRE et al., 2006). No presente estudo, a expressão de TNF- α foi avaliada *in situ*. Foi avaliado o número de células que expressaram TNF- α em todos os períodos de pós-operatório. Notamos que, apesar da redução da expressão de TNF- α no grupo tratado em relação ao grupo controle, a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum período de cicatrização. Porém a diferença foi significativa entre os tempos de pós-operatório em ambos os grupos.

Dentre os mediadores inflamatórios periodontais, o TNF- α é a citocina onipresente, conhecida por sua ação pró-apoptótica em vários tipos celulares, incluindo fibroblastos (REID; LOUIE; HELLER, 1994; WAJANT; PFIZENMAIER; SCHEURICH, 2003; WALLACH et al., 1997).

Além do efeito mitogênico da EMD gel em fibroblastos gengivais (ZELDICH et al., 2007b), observou-se que a EMD gel previne a morte celular em resposta a mediadores inflamatórios (ZELDICH et al., 2007a). A prevenção da sinalização do TNF- α pode minimizar os efeitos prejudiciais da inflamação gengival e promover a cicatrização (GRAVES; COCHRAN, 2003).

No presente estudo, o tratamento com a EMD gel foi eficaz no controle dos níveis de TNF- α *in situ* a partir do dia 7 até o dia 14, e, apesar de ser observada maior expressão desta citocina no grupo não tratado, não foram observadas diferenças significativas de tempo analisados.

Al-Hezaimi et al. (2012) observaram ainda uma relação da aplicação da EMD gel com a maturidade e organização do plano muscular. O presente estudo mostra esta estabilidade do plano muscular encontrada no grupo tratado. Ao 14º dia de cicatrização foi possível notar no grupo tratado uma maior maturidade e organização do plano muscular no grupo tratado quando comparado ao grupo controle.

A diferença entre os dois grupos se mostra ainda mais evidente ao 21º dia de cicatrização. Dessa forma, observa-se que nas amostras do presente estudo a EMD gel atuou positivamente na cicatrização não apenas da pele, mas também do plano muscular, induzindo a sua regeneração. Sugere-se então, a partir da presente pesquisa, que a EMD gel induz a síntese de fatores envolvidos na formação de fibras musculares, incluindo o iNOS, abrindo portas para novos estudos que possam pesquisar esta atuação.

3.4 A técnica de aplicação do emdogain sobre as estruturas periodontais

Foi notado que a solução de alginato propileno glicol (PGA) completa as condições essenciais de um veículo para provocar a aplicação de proteínas da matriz do esmalte. Segundo o fabricante, Emdogain® Straumann, o PGA serve de agente mediador na formação do cemento radicular do dente em desenvolvimento, providenciando uma base para todos os tecidos necessários a uma fixação efetivamente funcional. Ao imitar os processos biológicos de desenvolvimento natural dos dentes, o Emdogain® Straumann forma uma matriz extracelular tridimensional insolúvel. Esta matriz permanece nas superfícies da raiz durante 2 a 4 semanas e permite a colonização seletiva, a proliferação e a diferenciação das células.

Recentemente, Bosshardt et al. (2005), mostraram a formação de um tecido similar ao osso ao longo de raízes raspadas e tratadas com Emdogain® Straumann no período de 2 a 5 semanas. A capacidade de diferenciação das células epiteliais odontogênicas foi estudada, onde a presença de amelogenina na polpa foi observada histologicamente e imunohistoquimicamente. O estudo mostrou que as células da bainha epitelial de Hertwig podem diferenciar-se em ameloblastos e produzir amelogenina (HAMAMOTO et al, 2012).

Hammarström (1997c) conferiu o envolvimento das proteínas da matriz do esmalte na formação do cemento acelular de fibras extrínsecas, dando ênfase a amelogenina. Uma seqüência de estudos foi efetivada por Lindskog e colaboradores (2013, 2013a, 2013b).

Lindskog (2013a) experimentou e avaliou a distribuição da amelogenina, por imunohistoquímica. Os resultados demonstraram que a mesma é encontrada na fase inicial da mineralização dos molares em ratos e no término apical da formação radicular de dentes (molares) humanos.

No segundo experimento, (LINDSKOG, 2013c) a matriz do esmalte foi exposta experimentalmente as células do folículo dentário. Um tecido similar ao cemento acelular foi observado recobrendo as áreas previamente expostas. No terceiro, (LINDSKOG & HAMMARSTROM, 2013), uma matriz de esmalte suína foi depositada em cavidades experimentais. Como resultado, foi advertido que a matriz do esmalte alterou a formação de um cemento acelular. Estes estudos suportam a hipótese de que proteínas da matriz do esmalte estão envolvidas no desenvolvimento do cemento e que estas proteínas podem ser usadas como meio para regenerar fibras extrínsecas de cemento acelular.

Uma grande variedade de métodos e de materiais para a regeneração do osso alveolar perdido tem sido descrita. Alguns desses materiais são bem documentados e têm provado sua eficácia e segurança biológica à longo prazo, enquanto, por outro lado, determinadas técnicas vem sendo pesquisadas ainda para se compreender seu princípio de ação (SCHNEIDER et al., 2011; TOKIYASU et al., 2000). A indução da formação óssea é um desafio na regeneração tecidual. Numerosos estudos pré-clínicos e clínicos têm mostrado os efeitos positivos de fatores de crescimento e de diferenciação na regeneração de tecidos duros, e mais recentemente, tecidos moles (SCHNEIDER et al., 2011).

O uso de fatores proteicos derivados do esmalte para promover a regeneração periodontal é baseado no conhecimento de interações recíprocas epiteliais-mesenquimais e são a base para a formação de vários tecidos. Como exemplo, interações apropriadas entre células ectomesenquimais da crista neural e células de origem exclusivamente epitelial resultam na formação de esmalte e de dentina. (Muitas moléculas, associadas à bainha epitelial de Hertwig, têm sido sugeridas como tendo um importante papel no controle do desenvolvimento da raiz, dentre as quais se incluem a lamelina, a amelina, derivados de proteínas do

esmalte e “esmalte-like”) (TOKIYASU et al., 2000).

Proteínas da matriz orgânica do esmalte são secretadas por ameloblastos durante a formação da coroa, e regulam a mineralização do esmalte. Foi comprovado que várias destas proteínas são secretadas pelas células epiteliais durante a rizogênese desempenhando importante papel biológico na cementogênese e na formação da estrutura periodontal. Esta descoberta culminou no desenvolvimento da EMD e o veículo alginato de propileno glicol (AL-HEZAIMI et al., 2012).

A compreensão dos processos moleculares associados ao reparo e regeneração tecidual, fatores de crescimento (FCs) aplicados em superfícies radiculares ou em feridas de tecidos moles é fundamental para a modulação de mecanismos de regeneração (ABOLFAZLI et al., 2009; ESPOSITO et al., 2004; FUJITA et al., 2011; HAGENAARS et al., 2004; HENRIQUES et al., 2010; HOANG; OATES; COCHRAN, 2000; JOHNSON et al., 2009; KASAJ et al., 2012; LAAKSONEN; SORSA; SALO, 2010; NOKHBEHSAIM et al., 2011b; RINCON; HAASE; BARTOLD, 2003; SAITO et al., 2008; ZELDICH et al. 2010).

O esmalte fracionado, não comercial, proveniente de germes dentários de suínos, apresentou pequena quantidade de BMP (IWATA et al., 2002) e TGF- β 1 (KAWASE et al., 2001), porém, a maioria dos estudos atribuiu os benefícios da EMD às proteínas específicas da matriz do esmalte (KAWASE et al., 2001). Através de várias técnicas tem sido demonstrado que a EMD é absorvida tanto pela hidroxiapatita e pelo colágeno quanto pela raiz exposta. Tal absorção forma um complexo esférico, e quantidades residuais permanecem detectáveis no sítio tratado por duas semanas, como foi demonstrado com Gestrelius et al. (1997a).

Esse parece ser um período suficiente para permitir a recolonização por células do ligamento periodontal e células mesenquimais indiferenciadas. Estes dados foram confirmados por estudos dos mesmos autores quando a microscopia eletrônica de varredura do dente tratado pela EMD, extraído em diferentes intervalos de tempo por duas semanas após a cirurgia, demonstrou uma colonização progressiva de células semelhantes morfológicamente a fibroblastos, o que não foi observado no grupo controle, sem o tratamento com EMD (GESTRELIUS et al., 1997a). Mais recentemente, análises imunoistoquímicas demonstraram que a EMD permanece presente em molares extraídos de ratos após quatro semanas da sua aplicação (HAMAMOTO et al., 2002; SCULEAN et

al., 2002).

Kim, Tominaga e Tanaka (2005), não encontraram nenhum efeito da EMD sobre o crescimento de fibroblastos e osteoblastos provenientes de ratos em meio de cultura incluindo EMD com 10% de soro, porém observaram um aumento dose dependente da quantidade dessas células com a aplicação da EMD. No seu trabalho *in vivo*, foi injetado EMD/propilenoglicol (EMD/PG) e os autores optaram pelo uso da EMD e não da EMD gel por não se conhecer até então os constituintes da EMD gel (KIM; TOMINAGA; TANAKA, 2005).

EMD possibilita a melhora da proliferação de fibroblastos do ligamento periodontal, tanto quanto o aumento da produção de proteínas e colágeno e da mineralização, mas não de células epiteliais. Isso aumenta a produção total de proteínas pelas células do ligamento periodontal e promove a formação de nódulos mineralizados das células do ligamento periodontal. Em contraste, a EMD não tem efeitos significativos na migração ou adesão e distribuição das células do ligamento periodontal (GESTRELIUS et al., 1997b).

Por microscopia eletrônica de varredura foi demonstrado que a EMD parece aumentar a adesão dos fibroblastos do ligamento periodontal em superfície de raízes comprometidas e, mais especificamente, esta função de adesão celular foi atribuída à amelogenina; tal função explica parcialmente o efeito da terapia com EMD na regeneração periodontal (HOANG et al., 2002).

Destaca-se que as células envolvidas na regeneração periodontal respondem à EMD de maneiras diferentes. A taxa de adesão, a produção de fatores de crescimento (TGF- β 1, IL-6, PDGF-AB), o índice de proliferação e o metabolismo celular mesenquimal no ligamento periodontal humano em cultura aumentaram significativamente na presença de EMD (LYNGSTADAAS et al., 2009).

Em contraste, EMD aumentou a secreção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e fator de crescimento derivado de plaquetas AB (PDGF-AB) em culturas de células epiteliais, mas inibiu seu crescimento.

Este achado sugere que EMD favorece o crescimento de células mesenquimais ao invés do crescimento de células epiteliais. Além disso, foi mostrado que a EMD parece exibir um efeito citostático sobre as células epiteliais em cultura (GESTRELIUS et al., 1997b; KAWASE et al., 2001). Isso pode explicar o efeito biológico da EMD de regeneração tecidual guiada, observado *in vivo*,

somado a um possível papel preventivo na mecânica de membranas de barreira (HOANG et al., 2002).

Avanços no isolamento e síntese de fatores de crescimento e polímeros biodegradáveis possibilitaram maior índice de sucesso na manipulação de tecidos como cartilagem e osso, entre outros. Dada sua origem mesenquimal, o periodonto é considerado um excelente sítio para tais procedimentos nos casos de perdas teciduais em lesões causadas pela periodontite (ESPOSITO et al., 2004).

Dada a capacidade da EMD de regeneração tecidual, não se pode deixar de ressaltar sua importância na reabilitação de lesões odontológicas com destruição e perda de tecidos, como a doença periodontal.

A aplicação tópica da EMD em bolsa periodontal foi capaz de aumentar a expressão de VEGF no tecido gengival, apesar de ainda não ser claro como ocorre a estimulação da produção desse fator de crescimento (ASPRIELLO et al., 2011). Sakoda, Nakajima e Noguchi (2012) hipotetiza que a EMD pode estimular a produção de VEGF através de fibroblastos gengivais humanos.

Os fibroblastos do ligamento periodontal humano (HPLFs) assumem um papel de grande importância no processo de cicatrização de feridas que se segue à doença periodontal ou um trauma dental, incluindo avulsão do dente. Fatores de crescimento têm sido amplamente investigados quanto ao crescimento e/ou diferenciação das células do ligamento periodontal.

Porém, o leque de especificidades funcionais compromete sua aplicação clínica (KHEDMAT et al., 2011). Uma observação clínica comum quando a EMD é utilizada para a cirurgia de regeneração periodontal é a grande rapidez da cicatrização de feridas e a minimização de sintomas pós-cirúrgicos, como a dor.

Estudos *in vitro* de células do ligamento periodontal demonstraram que o EMD estimula a proliferação celular, síntese de fatores de crescimento como TGF- β 1 VEGF, moléculas da matriz, células de ligação e mineralização (GESTRELIUS et al., 1997a; HOANG; OATES; COCHRAN, 2000; OKUBO et al., 2003).

Em seu estudo, Fujita et al. (2011), relataram que a eficácia do EMD nos procedimentos de regeneração periodontal tem evoluído de forma bem sucedida com um recobrimento saudável e desenvolvendo gengiva ceratinizada.

A partir deste princípio, surgiu a necessidade de se compreender especificamente a ação da matriz nos tecidos moles de um modo geral, seja mucosa bucal, em reconstituição de sua matriz extracelular e revascularização, bem como em outras perdas teciduais em mucosas e pele.

Apesar de a utilização do EMD experimental e clinicamente ser ampla para regeneração de tecidos do periodonto e para tecido ósseo, seus efeitos sobre o processo cicatricial em tecidos moles vêm sendo incipientemente pesquisado. Estudos têm demonstrado que a amelogenina promove a cicatrização e regeneração de estruturas de suporte dos dentes, incluindo cimento (ESPOSITO et al., 2004; SCHNEIDER et al., 2011).

Porém, observou-se que o tratamento de feridas epiteliais padronizadas com EMD promoveu o fechamento da ferida em menor tempo quando comparado com feridas que foram apenas suturadas (AL-HEZAIMI; AL-ASKAR; AL-RASHEED, 2011).

3.5 Os benefícios da regeneração dental e seus desafios atualmente.

O uso de proteínas da matriz do esmalte para obter regeneração periodontal tem sido apresentado atualmente, e baseia-se na informação do papel destas proteínas durante o desenvolvimento da raiz dental. Desde os estudos que apresentaram a cementogênese clássica que se comprova a íntima afinidade entre a bainha radicular epitelial de Hertwig e a cementogênese inicial.

As proteínas da matriz do esmalte são produzidas pelos ameloblastos, célula ectodérmica responsável pela síntese da porção orgânica do esmalte e pelo controle de sua mineralização e seu pico de atividade metabólica ocorre durante a fase de formação da coroa (campânula avançada) (NANCI, 2013). As proteínas estruturais e determinantes de mineralização secretadas pelos ameloblastos têm correspondentes que exibem funções correlatas na região radicular, onde tais células não estão presentes. Na raiz dentária, as proteínas da matriz são secretadas pelas células da bainha epitelial de Hertwig e o complexo proteico liberado durante a fase de rizogênese exerce importante papel biológico não só na cementogênese, mas na diferenciação e no desenvolvimento estrutural do periodonto como um todo (AL-HEZAIMI; AL-ASKAR; AL-RASHEED, 2011; ZELDICH et al., 2007a).

Destacamos aqui que, na odontogênese, o mecanismo de indução recíproca ocorre na raiz e na coroa de modo semelhante: proteínas sintetizadas por células de derivação ectodérmica induzem à diferenciação de células de derivação mesenquimal (NANCI, 2013).

As proteínas que compõem a matriz são hidrofóbicas e caracterizadas como amelogeninas e não-amelogeninas, sendo 90% delas amelogeninas. Os 10% restantes são enamelina, amelina, matriz de metaloproteinase 20 (MMP-20), além de proteínas morfogenéticas 2 e 7 (BMP2 e BMP7) (KÉMOUN et al., 2011; VENEZIA et al., 2004). Deste complexo, diversos resultados sugeriram que a amelogenina está associada à cicatrização e à regeneração da estrutura periodontal, incluindo a neoformação de cimento (AL-HEZAIMI et al., 2012; ASPRIELLO et al., 2011; KÉMOUN et al., 2011; LYNGSTADAAS et al., 2009; SCHNEIDER et al., 2011;

THOMA et al., 2011; ZELDICH et al., 2007a). Provavelmente, sua ação é modular a cicatrização tecidual reproduzindo os eventos que ocorrem durante a rizogênese reestruturando o periodonto.

Brooks et al. (1994) desenvolveram um estudo genético comparativo entre diversos vertebrados, humanos, ratos, camundongos, bovinos e suínos, com a finalidade de se determinar qual a molécula fundamental para a formação do esmalte. As amelogeninas são fortemente expressas no esmalte do órgão dentário, e demonstram grande nível de sequência homóloga entre todos os vertebrados examinados (> 80%). Isto sugere que toda a estrutura da molécula de amelogenina é crucial na formação do esmalte e na biomineralização, e as terminações amino e carboxi são particularmente importantes para sua função, além de serem ricas em resíduos de prolina (\cong 30%) (LYNGSTADAAS et al., 2009).

A identificação das proteínas que formam o complexo da EMD culminou com o seu desenvolvimento comercial na forma sintética ou isolada, purificada ou em complexo, necessitando, conseqüentemente, de um veículo para ser administrado (VENEZIA et al., 2004).

Originalmente, o produto comercial consistiu em EMD e uma solução veículo de alginato de propilenoglicol (PGA) manipulados imediatamente antes da aplicação. Posteriormente, foi desenvolvido a EMD gel, distribuída já pronta para utilização (VENEZIA et al., 2004; ZELDICH et al., 2007a). Bratthall et al. (2001),

realizaram amplo estudo multicêntrico, cujos resultados demonstraram não haver diferença entre o produto original e o gel.

Dada a propriedade hidrofóbica das amelogeninas, os componentes da EMD se agregam e se tornam praticamente insolúveis em pH fisiológico e em temperatura corporal. Desta forma, as proteínas da matriz derivada devem ser dissolvidas em meios com pH ácido ou alcalino e em baixa temperatura (LYNGSTADAAS et al., 2009). Uma formulação adequada deve ter um pH que não seja neutro e uma reprecipitação gradual da matriz quando em condições fisiológicas (SCHNEIDER et al., 2011; VENEZIA et al., 2004).

Hammarström (1997), usando um modelo com macacos, desenvolveu uma série de veículos para determinar qual seria mais eficaz na precipitação da EMD no tratamento da superfície radicular. A regeneração do cimento e osso alveolar foram medidas após oito semanas. Os resultados mostraram que o PGA foi o mais efetivo. Tal veículo melhorou a precipitação da EMD, além de expor as células do ligamento periodontal à agregação de proteínas reestabelecida, levando à interação de matriz e células no local da aplicação.

O hidrogel de propilenoglicol tem se mostrado efetivo no sistema de distribuição de substâncias bioativas porque essas matrizes admitem um ótimo crescimento celular e captação e síntese de proteínas bioativas, como a proteína óssea morfogenética recombinante humana 2 (rhBMP-2) e hormônio paratireoide (PTH). O crescimento das células nessas matrizes pode ser facilitado pela presença de uma sequência de aminoácidos: arginina, glicina e asparagina (RGD). As séries de RGD são normalmente encontradas em proteínas de matriz extracelular e participam da adesão, migração e sinalização celular, possibilitando sua interação com as integrinas, um subgrupo de receptores superficiais de células. A possibilidade da aplicação da EMD com um veículo otimizado com ou sem RGD não foi investigada ainda (SCHNEIDER et al., 2011).

Em estudos *in vivo* e *in vitro*, Gestrelus et al. (1997a) observaram que a reologia tixotrópica (característica de um líquido de submeter-se a uma diminuição da viscosidade com o tempo, enquanto é submetido a cisalhamento constante) do PGA permite a aplicação da EMD com uma formulação viscosa. Quando uma força de cisalhamento é aplicada, tal como por meio de uma seringa, a viscosidade da formulação diminui, o que facilita a completa cobertura da superfície radicular a ser tratada. A viscosidade do PGA diminui sob condições

fisiológicas, e de tal modo a EMD é liberada para provindoura precipitação sobre a superfície radicular exibida na área a ser tratada (SCHNEIDER et al., 2011; VENEZIA et al., 2004).

4 CONCLUSÃO

Sendo assim de acordo com tudo que abordado pelos autores, pode-se afirmar que a problemática foi respondida de maneira satisfatória e que os objetivos foram alcançados.

Ressalta-se que após os estudos pode-se finalizar também que a apresentação do biofilme dental é ponderada, entre outros, um forte fator etiológico das doenças periodontais. Os produtos metabólicos dessas bactérias provocam mudanças no padrão estrutural do periodonto, suscitando mudanças em cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. O desejo de se obter a regeneração desses tecidos lesados pela doença periodontal tem sido incessantes.

Observa-se ainda que seu emprego adequa formação de novo cemento e nova inserção, entretanto não apresenta grandes vantagens quando comparado à regeneração tecidual guiada. A apresentação de biofilme bucal é ponderada como um forte fator etiológico das enfermidades periodontais.

Os produtos metabólicos da bactéria causam alterações no estrutura do periodonto e fazem contrações no cemento, no ligamento periodontal e no osso alveolar. O anseio de regeneração dos tecidos afetados tem sido ininterrupto.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, B. J. **Histologia essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

ABOLFAZLI, N. et al. A comparative study of long term results of root coverage with connective tissue graft or enamel matrix protein: 24-month results. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, Valencia, v. 14, n. 6, p. 304-309, jun. 2009.

AL-HEZAIMI, K. et al. Effect of enamel matrix derivative protein on the healing of standardized epithelial wounds: a histomorphometric analysis in vivo. **International wound journal**, Oxford, v. 9, n. 4, p. 436-441, Aug 2012.

AL-HEZAIMI, K.; AL-ASKAR, M.; AL-RASHEED, A. Characteristics of newly-formed cementum following emdogain application. **International journal of oral science**, Chengdu, v. 3, n. 1, p. 21-26, Jan 2011.

ARWEILER, N. B. et al. Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. **Clinical oral investigations**, Berlin, v. 6, n. 4, p. 205-209, Dec 2002.

ASPRIELLO, S. D. et al. Effects of enamel matrix derivative on vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in gingival tissues of periodontal pocket: a comparative study. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 82, n. 4, p. 24. Apr 2011

BALIGA, R. S. et al. AIDS-related vasculopathy: evidence for oxidative and inflammatory pathways in murine and human AIDS. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, Bethesda, v. 289, n. 4, p. H1373-1380, Oct 2005.

BATISTA, A. C. et al. Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease. **Oral diseases**, Copenhagen, v. 8, n. 5, p. 254-260, Sep 2002.

BRATTHALL, G. et al. Comparison of ready-to-use EMDOGAIN[®]-gel and EMDOGAIN[®] in patients with chronic adult periodontitis. A multicenter clinical study. **Journal of clinical periodontology**, Malden, v. 28, n.10, p. 923-929, Oct 2001.

BROOKES, S. J. et al. The human amelogenin c-terminal sequence is completely homologous to the C-terminal sequence of amelogenin in all species so far studied. **Journal of dental research**, Thousand Oaks, v. 73, n.4, p. 716-717, Apr 1994.

CARANO, R. A.; FILVAROFF, E. H. Angiogenesis and bone repair. **Drug discovery today**, Kidlington, v. 8, n. 21, p. 980-989, Nov 2003.

CASARIN, Renato Corrêa Viana, et al. Utilização das proteínas derivadas da matriz do esmalte em lesões de bifurcação Classe II proximais. **Perionews**, 2009, 100-104

CHEN, F.M., ZHANG, J., ZHANG, M., AN, Y., CHEN, F., WU, ZF. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. **Biomaterials**, 31, pp. 7892-7927. (2010).

CHUA, C. C. et al. TGF- β 1 inhibits multiple caspases induced by TNF- α in murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. **Biochimica et biophysica acta**, Amsterdam, v. 1593, n. 1, p. 1-8, Dec 2002.

COCHRAN, D. L. et al. The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 74, n. 7, p. 1043-1055, Jul 2003.

CONDE, S. A. P. et al. TGF- β role in gingival overgrowth pathogenesis induced by cyclosporin and actual therapeutical possibilities. **Revista ABO nacional**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 114-118, 2011.

DIEGELMANN, R. F.; EVANS, M. C. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. **Frontiers in bioscience**, Searington, v. 9, p. 283-289, Jan 2004.

ESPOSITO, M. et al. Enamel matrix derivative for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects: a Cochrane systematic review. **Journal of dental education**, Washington, v. 68, n. 8, p. 834-844, Aug 2004.

ESPOSITO, M., GRUSOVIN, M.G., PAPANIKOLAOU, N., COULTHARD, P., WORTHINGTON, H.V.. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Australian Dental Journal*, 55, pp. 101-104. 2009.

FELIX, Pedro Henrique, et al. Uso da matriz derivada do esmalte (mde) associada ao vidro bioativo no tratamento de defeitos infraósseos: uma revisão de literatura. **Braz J Periodontol-June**, 2017, 27.02.

FILIPPIN, L. I. et al. Nitric oxide regulates the repair of injured skeletal muscle. **Nitric oxide**, Orlando, v. 24 n. 1, p. 43- 49, Jan 2011.

FUJITA, T. et al. Coverage of gingival recession defects using guided tissue regeneration with and without adjunctive enamel matrix derivative in a dog model. **The International journal of periodontics & restorative dentistry**, Chicago, v. 31, n. 3, p. 247-253, Jun 2011.

GESTRELIUS, S. et al. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. **Journal of clinical periodontology**, Copenhagen, v. 24, n. 9, p. 678-684, Sep 1997a.

GESTRELIUS, S. et al. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. **Journal of clinical periodontology**, Copenhagen, v. 24, n. 9, p. 685-692, Sep 1997b.

GKRANIAS, N. D. et al. Wound healing following regenerative procedures in furcation degree III defects: histomorphometric outcomes. **Clinical oral**

investigations, Berlin, v. 16, n. 1, p. 239-249, Feb 2012.

GRAVES, D. T.; COCHRAN, D. The contribution of IL-1 and TNF to periodontal tissue destruction. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 74, n. 3, p. 391-401, Mar 2003.

HAGENAARS, S. et al. Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain® application. **Journal of clinical periodontology**, Copenhagen, v. 31, n. 10, p. 850-856, Oct 2004.

HATAKEYAMA, J. et al. The receptor activator of nuclear factor κ B ligand-mediated osteoclastogenic pathway is elevated in amelogenin-null Mice. **The Journal of biological chemistry**, Baltimore, v. 278, n. 37, p. 35743-35748, Sep 2003.

HE, J. et al. Enamel matrix derivative inhibits TNF- α -induced apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, St. Louis, v. 99, n. 6, p. 761-767, Jun 2005.

HENRIQUES, P. S. G. et al. **Application of sub epithelial connective tissue graft with or without enamel derivative for root coverage: a Split-mouth randomized study**. . 2004. 606-612, Apr 2011

HIROSE, M. et al. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 72, n. 5, p. 590-597, May 2001.

HOANG, A. M. et al. Amelogenin is a cell adhesion protein. **Journal of dental research**, Thousand Oaks, v. 81, n. 7, p. 497-500, Jul 2002

HOANG, A. M.; OATES, T. W.; COCHRAN, D. L. In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 71, n. 8, p. 1270-1277, Aug 2000.

HOWELL, T. H.; WILLIAMS, R. C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. **Critical reviews in oral biology and medicine**, Alexandria, v. 4, n. 2, p. 177-196, 1993.

IWATA, T. et al. Nogging blocks osteoinductive activity of porcine enamel extracts. **Journal of dental research**, Thousand Oaks, v. 81, n. 6, p. 387-391, Jun 2002.

JOHNSON, D. L. et al. Cellular effects of enamel matrix derivative are associated with different molecular weight fractions following separation by size exclusion chromatography. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 80, n. 4, p. 648-656, Apr 2009.

APÊNDICE

APÊNDICE A – ARTIGO CIENTÍFICO

UTILIZAÇÃO DO EMDOGAIN EM DEFEITOS PERIODONTAIS: revisão de
literaturaAleli Coelho Siqueira¹
Adriana Vaz Mendonça²**RESUMO**

A utilização do Emdogain em defeitos periodontais consiste principalmente na resolução do processo inflamatório através da eliminação dos depósitos e toxinas bacterianas da superfície dental, mas também se fundamenta na manutenção e na longevidade funcional e estética de dentes saudáveis. Em função dessas perspectivas, cada vez mais tem se buscado como objetivo do tratamento periodontal, a regeneração do aparato de inserção, após um episódio de periodontite. Este estudo demonstra-se notório por demonstrar a contribuição de novas tecnologias na construção de uma base clínica periodontal menos invasiva, em patologias bucais que são uma das principais causas de perda dentária. Sendo assim a problemática que norteou a pesquisa foi: De que maneira o Emdogain pode ser utilizado como ferramenta propensa ao processo de regeneração periodontal? A pesquisa teve como objetivo geral apresentar, por meio da literatura, a utilização do Emdogain como ferramenta capaz de promover a regeneração de defeitos periodontais e como objetivos específicos explicar a utilização das proteínas da matriz do esmalte dentário como ferramentas de regeneração dos tecidos periodontais bem como descrever a técnica de aplicação do Emdogain sobre as estruturas periodontais e apontar os benefícios da regeneração dental e seus desafios atualmente.

Palavras-chave: Emdogain; Defeitos Periodontais; Regeneração.

ABSTRACT

The use of Emdogain in periodontal defects consists mainly in the resolution of the inflammatory process through the elimination of bacterial deposits and toxins from the dental surface, but it is also essential in the maintenance and functional and aesthetic longevity of healthy teeth. Due to these perspectives, the regeneration of

¹ Graduanda em Odontologia da UNDB - Centro Universitário. São Luís, MA, Brasil.

² Orientador (a): Prof(a). Dra. do Curso de Odontologia da UNDB - Centro Universitário

the insertion apparatus after an episode of periodontitis has been increasingly sought as a periodontal treatment objective. This study is notorious for demonstrating the contribution of new technologies in the construction of a less invasive periodontal clinical basis in oral pathologies that are one of the main causes of tooth loss. Thus, the issue that guided a research was: How can Emdogain be used as a tool prone to periodontal regeneration process? The research aimed to present, through the literature, the use of Emdogain as a tool capable of promoting the regeneration of periodontal defects and as specific objectives to explain the use of tooth enamel matrix proteins as tools for periodontal tissue regeneration as well as Describe the technique for applying Emdogain on periodontal structures and point out the benefits of tooth regeneration and its current challenges.

Keywords: Emdogain; Periodontal Defects; Regeneration.

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) tem modo inflamatório, sendo responsável por aparentar os tecidos de adesão dos dentes, chegando a agredir estruturas importantes e até mesmo promover perdas ósseas que envolvem a manutenção do componente dental em boca. A terapia para estes casos, de jeito convencional, abrange paciência e bastante cooperação do paciente (SOUSA, 2014).

Em meio à chegada de inovações das modalidades de terapêuticas, a regeneração dos tecidos de encosto periodontal em resultado da DP tem sido alvo de estudos, onde a exatidão de expandir tratamentos que parem o avanço da doença periodontal e coloquem a arquitetura original do periodonto perdido é pega por meio de inovações tecnológicas (CESARIN et al., 2009).

Em presença à tão almejada regeneração periodontal, ao transcorrer dos anos, algumas metodologias foram desenvolvidas, como a regeneração tecidual conduzida, uso de enxertos ósseos e as proteínas provenientes da matriz do esmalte, disponíveis comercialmente e encarregadas como Emdogain® (PEREIRA, 2012).

As proteínas da matriz do esmalte dentário têm composição proteica, determinadas dessas proteínas como as amelogeninas, amelina e enamulina quando consolidadas e desidratadas por congelação, são assinaladas e negociadas pelo termo Emdogain® (PEREIRA, 2012).

Essas proteínas dispostas sob a formato de um gel, descritas em alguns estudos a partir de 2010, apareceram o processo de cicatrização após um período de 3 anos em deformidades periodontais, sendo comprovados ganho de inserção e concepção de novo cemento de fibras extrínsecas a nível histológico (FELIX et al., 2017).

Apesar disso, uma série de fatores pode transformar ou alterar os resultados da terapia regenerativa, onde um domínio ineficiente da placa bacteriana e uma aderência imprópria ao tratamento periodontal de apoio em associação ao não abandono aos fatores de risco, como o tabagismo, causam máximas dificuldades ao sucesso clínico. Nesse sentido, o uso desse material também depende de um certo controle de higiene (BORGES, 2015).

Segundo Pereira (2012), sabe-se que as deformidades periodontais são originárias do aparecimento direta dos sinais clínicos da enfermidade periodontal. Na atualidade, onde o uso de técnicas menos agressivas e com menor grau de morbidade são prioritárias, este trabalho possui importância e justifica-se pela exposição de tecnologias adequadas de restituir forma e função a um tecido antes danificado.

Ademais, este estudo comprova evidência por comprovar a apoio de novas metodologias na construção de um apoio clínico periodontal menos agressiva, em cima de enfermidades bucais que são uma das principais causas de perda dentária.

Sendo assim a pesquisa teve como objetivo geral: expor, por meio da literatura de apoio, o uso do Emdogain como instrumento adequado, promover a regeneração de deformidades periodontais. E como objetivos Específicos: esclarecer a uso das proteínas da matriz do esmalte dentário como instrumentos de regeneração dos tecidos periodontais; delinear a técnica de aplicação do emdogain sobre as estruturas periodontais e distinguir os melhoramentos da regeneração dental e seus desafios recentemente.

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão de literatura, acerca do uso do Emdogain, enfocando em suas sugestões com fundamento científico preparado em bases de dados online.

2 A UTILIZAÇÃO DAS PROTEÍNAS DA MATRIZ DO ESMALTE DENTÁRIO COMO FERRAMENTAS DE REGENERAÇÃO DOS TECIDOS PERIODONTAIS

O Emdogain® é um produto biológico que, por meio natural, regenera a textura do periodonto (cimento, ligamento e osso alveolar) do dente, agredido por enfermidade periodontal. É o único produto que aproveita uma proteína, a amelogenina, que mimetiza a embriogênese dentária e induz a concepção das armações de suporte do dente.

2.1 Propriedades e indicações

As proteínas da matriz do esmalte são compostas por um conjunto de proteínas - as amelogeninas, a amelina, a enamelina, uma proteína sulfatada e a tuflelina. As amelogeninas são um grupo heterogêneo de diferentes proteínas de baixo peso molecular que formam o componente mais importante da parte orgânica da matriz do esmalte (cerca de 90%) (ESPOSITO *et al.*, 2004).

É importante também destacar que a solução de veículo (propilenoglicol-alginato - PGA) do EMD tem resultados antimicrobianos significativos. O PGA é capaz de diminuir o aumento de bactérias, especificamente, suprime o crescimento de *Porphyromonas gingivalis*. Esta solução de veículo tem outras características tais como: biocompatibilidade, facilidade de utilização clínica, e compatibilidade com as proteínas derivadas da matriz de esmalte (ESPOSITO *et al.*, 2009).

A *Porphyromonas gingivalis*, bactéria gram-negativa anaeróbia, é um formidável agente etiológico da enfermidade periodontal e tem papel expressivo na progressão e agravamento da periodontite. A colonização por este organismo resulta em lesão tecidual, através da produção e liberação de uma abundância de fatores de virulência e por meio da desregulação dos sistemas imune e inflamatório do hospedeiro (LAMON RJ *et al.*, 1998).

Um dos aspectos cruciais para a desaparecimento/regeneração do tecido periodontal, após algum tipo de método cirúrgico, é a inibição da migração de células epiteliais para a superfície radicular, visto que estas previnem o restabelecimento normal da arquitetura periodontal (CATON, 1980; NYMAN, 1981).

2.2 Resultados e estudos

Um dos principais estudos em humanos foi um estudo multicêntrico e randomizado alcançado para comparar o resultado em longo prazo do tratamento com EMD como adjuvante na cirurgia com técnica de Widman alterada e a uso de placebo. Nesse estudo, foram observadas 33 pacientes com 34 sítios teste e de controle: defeitos ósseos de uma ou duas paredes com espessuras de sondagem superiores a 4 mm foram incluídos no estudo e monitorados durante 36 meses. Os resultados do grupo EMD foram superiores, demonstrando ganho de inserção clínica, redução de profundidades de sondagem e ganho ósseo, visualizado através de análise radiográfica (VENEZIA *et al.*, 2004).

O método de regeneração do EMD começa quando este é reabsorvido durante o método de desaparecimento deixando apenas uma camada natural e insolúvel na superfície da raiz, que estimula as células formadoras de cimento a funcionar como uma interface entre o dente e os tecidos adjacentes, prevenindo o aumento epitelial exacerbado (CARRANZA *et al.*, 2007).

Foram encontrados 2 estudos que concluíram que as PDME atuam na proliferação, adesão, biossíntese e desenvolvimento de nódulos de mineralização e de fibroblastos do ligamento periodontal, bloqueando a componente migratória das células epiteliais. Para Petinaki (1998), o Emdogain confirmou características osteocondutora, osteoindutora e osteogênica, e também confirmou diminuir a expressão de mediadores inflamatórios e linfócitos B.

3 A técnica de aplicação do emdogain sobre as estruturas periodontais

Foi notado que a solução de alginato propileno glicol (PGA) completa as condições essenciais de um veículo para provocar a aplicação de proteínas da matriz do esmalte. Segundo o fabricante, Emdogain® Straumann, o PGA serve de agente mediador na formação do cimento radicular do dente em desenvolvimento, providenciando uma base para todos os tecidos necessários a uma fixação efetivamente funcional. Ao imitar os processos biológicos de desenvolvimento natural dos dentes, o Emdogain® Straumann forma uma matriz extracelular tridimensional insolúvel. Esta matriz permanece nas superfícies da raiz durante 2 a 4 semanas e permite a colonização seletiva, a proliferação e a diferenciação das células.

Recentemente, Bosshardt et al. (2005), mostraram a formação de um tecido similar ao osso ao longo de raízes raspadas e tratadas com Emdogain Straumann no período de 2 a 5 semanas. A capacidade de diferenciação das células epiteliais odontogênicas foi estudada, onde a presença de amelogenina na polpa foi observada histologicamente e imunohistoquimicamente. O estudo mostrou que as células da bainha epitelial de Hertwig podem diferenciar-se em ameloblastos e produzir amelogenina (HAMAMOTO et al, 2012).

Destaca-se que as células envolvidas na regeneração periodontal respondem à EMD de maneiras diferentes. A taxa de adesão, a produção de fatores de crescimento (TGF- β 1, IL-6, PDGF-AB), o índice de proliferação e o metabolismo celular mesenquimal no ligamento periodontal humano em cultura aumentaram significativamente na presença de EMD (LYNGSTADAAS et al., 2009). Em contraste, EMD aumentou a secreção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e fator de crescimento derivado de plaquetas AB (PDGF-AB) em culturas de células epiteliais, mas inibiu seu crescimento. Este achado sugere que EMD favorece o crescimento de células mesenquimais ao invés do crescimento de células epiteliais. Além disso, foi mostrado que a EMD parece exibir um efeito citostático sobre as células epiteliais em cultura (GESTRELIUS et al., 1997b; KAWASE et al., 2001). Isso pode explicar o efeito biológico da EMD de regeneração tecidual guiada, observado *in vivo*, somado a um possível papel preventivo na mecânica de membranas de barreira (HOANG et al., 2002).

4 Os Benefícios da regeneração dental e seus desafios atualmente.

O uso de proteínas da matriz do esmalte para obter regeneração periodontal tem sido apresentado atualmente, e baseia-se na informação do papel destas proteínas durante o desenvolvimento da raiz dental. Desde os estudos que apresentaram a cementogênese clássica que se comprova a íntima afinidade entre a bainha radicular epitelial de Hertwig e a cementogênese inicial.

As proteínas da matriz do esmalte são produzidas pelos ameloblastos, célula ectodérmica responsável pela síntese da porção orgânica do esmalte e pelo controle de sua mineralização e seu pico de atividade metabólica ocorre durante a fase de formação da coroa (campânula avançada) (NANCI, 2013).

As proteínas estruturais e determinantes de mineralização secretadas

pelos ameloblastos têm correspondentes que exibem funções correlatas na região radicular, onde tais células não estão presentes. Na raiz dentária, as proteínas da matriz são secretadas pelas células da bainha epitelial de Hertwig e o complexo proteico liberado durante a fase de rizogênese exerce importante papel biológico não só na cementogênese, mas na diferenciação e no desenvolvimento estrutural do periodonto como um todo (AL-HEZAIMI; AL-ASKAR; AL-RASHEED, 2011; ZELDICH et al., 2007a).

Destacamos aqui que, na odontogênese, o mecanismo de indução recíproca ocorre na raiz e na coroa de modo semelhante: proteínas sintetizadas por células de derivação ectodérmica induzem à diferenciação de células de derivação mesenquimal (NANCI, 2013).

As proteínas que compõem a matriz são hidrofóbicas e caracterizadas como amelogeninas e não-amelogeninas, sendo 90% delas amelogeninas. Os 10% restantes são enamulina, amelina, matriz de metaloproteinase 20 (MMP-20), além de proteínas morfogenéticas 2 e 7 (BMP2 e BMP7) (KÉMOUN et al., 2011; VENEZIA et al., 2004). Deste complexo, diversos resultados sugeriram que a amelogenina está associada à cicatrização e à regeneração da estrutura periodontal, incluindo a neoformação de cimento (AL-HEZAIMI et al., 2012; ASPRIELLO et al., 2011; KÉMOUN et al., 2011; LYNGSTADAAS et al., 2009; SCHNEIDER et al., 2011; THOMA et al., 2011; ZELDICH et al., 2007a). Provavelmente, sua ação é modular a cicatrização tecidual reproduzindo os eventos que ocorrem durante a rizogênese reestruturando o periodonto.

Brooks et al. (1994) desenvolveram um estudo genético comparativo entre diversos vertebrados, humanos, ratos, camundongos, bovinos e suínos, com a finalidade de se determinar qual a molécula fundamental para a formação do esmalte. As amelogeninas são fortemente expressas no esmalte do órgão dentário, e evidenciam grande nível de sequência homóloga entre todos os vertebrados observados (> 80%).

Isto alude que toda a estrutura da molécula de amelogenina é crucial na formação do esmalte e na biomineralização, e as terminações amino e carboxi são particularmente importantes para sua colocação, além de serem ricas em resíduos de prolina (\cong 30%) (LYNGSTADAAS et al., 2009).

CONCLUSÃO

Sendo assim de acordo com tudo que abordado pelos autores, pode-se afirmar que a problemática foi respondida de maneira satisfatória e que os objetivos foram alcançados.

Ressalta-se que após os estudos pode-se finalizar também que a apresentação do biofilme dental é ponderada, entre outros, um forte fator etiológico das doenças periodontais. Os produtos metabólicos dessas bactérias provocam mudanças no padrão estrutural do periodonto, suscitando mudanças em cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. O desejo de se obter a regeneração desses tecidos sequelados pela doença periodontal tem sido incessantes.

Observa-se ainda que seu emprego adequa formação de novo cemento e nova inserção, entretanto não apresenta grandes vantagens quando comparado à regeneração tecidual guiada. A apresentação de biofilme bucal é ponderada como um forte fator etiológico das enfermidades periodontais.

Os produtos metabólicos da bactéria causam alterações no forro estrutural da periodontia e fazem contrafações no cimento, no ligamento periodontal e no osso alveolar. O anseio de regeneração dos tecidos afetados tem sido ininterrupto.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, B. J. **Histologia essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

ABOLFAZLI, N. et al. A comparative study of long term results of root coverage with connective tissue graft or enamel matrix protein: 24-month results. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, Valencia, v. 14, n. 6, p. 304-309, jun. 2009.

AL-HEZAIMI, K. et al. Effect of enamel matrix derivative protein on the healing of standardized epithelial wounds: a histomorphometric analysis in vivo. **International wound journal**, Oxford, v. 9, n. 4, p. 436-441, Aug 2012.

AL-HEZAIMI, K.; AL-ASKAR, M.; AL-RASHEED, A. Characteristics of newly-formed cementum following emdogain application. **International journal of oral science**, Chengdu, v. 3, n. 1, p. 21-26, Jan 2011.

ARWEILER, N. B. et al. Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. **Clinical oral investigations**, Berlin, v. 6, n. 4, p. 205-209, Dec 2002.

ASPRIELLO, S. D. et al. Effects of enamel matrix derivative on vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in gingival tissues of periodontal

pocket: a comparative study. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 82, n. 4, p. 24. Apr 2011

BALIGA, R. S. et al. AIDS-related vasculopathy: evidence for oxidative and inflammatory pathways in murine and human AIDS. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, Bethesda, v. 289, n. 4, p. H1373-1380, Oct 2005.

BATISTA, A. C. et al. Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease. **Oral diseases**, Copenhagen, v. 8, n. 5, p. 254-260, Sep 2002.

BRATTHALL, G. et al. Comparison of ready-to-use EMDOGAIN®-gel and EMDOGAIN® in patients with chronic adult periodontitis. A multicenter clinical study. **Journal of clinical periodontology**, Malden, v. 28, n.10, p. 923-929, Oct 2001.

BROOKES, S. J. et al. The human amelogenin c-terminal sequence is completely homologous to the C-terminal sequence of amelogenin in all species so far studied. **Journal of dental research**, Thousand Oaks, v. 73, n.4, p. 716-717, Apr 1994.

CARANO, R. A.; FILVAROFF, E. H. Angiogenesis and bone repair. **Drug discovery today**, Kidlington, v. 8, n. 21, p. 980-989, Nov 2003.

CASARIN, Renato Corrêa Viana, et al. Utilização das proteínas derivadas da matriz do esmalte em lesões de bifurcação Classe II proximais. **Perionews**, 2009, 100-104

CHEN, F.M., ZHANG, J., ZHANG, M., AN, Y., CHEN, F., WU, ZF. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. **Biomaterials**, 31, pp. 7892-7927. (2010).

CHUA, C. C. et al. TGF-β1 inhibits multiple caspases induced by TNF-α in murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. **Biochimica et biophysica acta**, Amsterdam, v. 1593, n. 1, p. 1-8, Dec 2002.

COCHRAN, D. L. et al. The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 74, n. 7, p. 1043-1055, Jul 2003.

CONDE, S. A. P. et al. TGF-β role in gingival overgrowth pathogenesis induced by cyclosporin and actual therapeutical possibilities. **Revista ABO nacional**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 114-118, 2011.

DIEGELMANN, R. F.; EVANS, M. C. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. **Frontiers in bioscience**, Searington, v. 9, p. 283-289, Jan 2004.

ESPOSITO, M. et al. Enamel matrix derivative for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects: a Cochrane systematic review. **Journal of dental education**, Washington, v. 68, n. 8, p. 834-844, Aug 2004.

ESPOSITO, M., COULTHARD, P., THOMSEN, P., WORTHINGTON, H.V. Enamel matrix derivate for periodontal tissue regeneration in treatment of intrabony defects. A Cochrane Systematic review. **Journal of Dental Education**, 68, pp. 834-44.

ESPOSITO, M., GRUSOVIN, M.G., PAPANIKOLAOU, N., COULTHARD, P., WORTHINGTON, H.V.. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. **Australian Dental Journal**, 55, pp. 101-104. 2009.

FELIX, Pedro Henrique, et al. Uso da matriz derivada do esmalte (mde) associada ao vidro bioativo no tratamento de defeitos infraósseos: uma revisão de literatura. **Braz J Periodontol-June**, 2017, 27.02.

FILIPPIN, L. I. et al. Nitric oxide regulates the repair of injured skeletal muscle. **Nitric oxide**, Orlando, v. 24 n. 1, p. 43- 49, Jan 2011.

FUJITA, T. et al. Coverage of gingival recession defects using guided tissue regeneration with and without adjunctive enamel matrix derivative in a dog model. **The International journal of periodontics & restorative dentistry**, Chicago, v. 31, n. 3, p. 247-253, Jun 2011.

GESTRELIUS, S. et al. Formulation of enamel matrix derivative for surfasse coating. Kinetics and cell colonization. **Journal of clinical periodontology**, Copenhagen, v. 24, n. 9, p. 678-684, Sep 1997a.

GESTRELIUS, S. et al. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. **Journal of clinical periodontology**, Copenhagen, v. 24, n. 9, p. 685-692, Sep 1997b.

GKRANIAS, N. D. et al. Wound healing following regenerative procedures in furcation degree III defects: histomorphometric outcomes. **Clinical oral investigations**, Berlin, v. 16, n. 1, p. 239-249, Feb 2012.

GRAVES, D. T.; COCHRAN, D. The contribution of IL-1 and TNF to periodontal tissue destruction. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 74, n. 3, p. 391-401, Mar 2003.

HAGENAARS, S. et al. Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain® application. **Journal of clinical periodontology**, Copenhagen, v. 31, n. 10, p. 850-856, Oct 2004.

HAMAMOTO, Y. et al. Effect and distribution of enamel matrix derivative Emdogain in periodontal tissues of rat molars transplanted to the abdominal wall. **Dental traumatology**, Copenhagen, v. 18, n. 1, p. 12-23, Feb. 2002.

HAMMARSTRÖM, L. The role of enamel matrix proteins in the development of cementum and periodontal tissues. **Ciba Foundation symposium**, Amsterdam, v. 205, p. 246-255, 1997.

HAMMARSTRÖM, L., HEIJL, L., GESTRELIUS, S.. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins, **J Clin Periodontol**, 24, pp. 669–677. 2010.

HATAKEYAMA, J. et al. The receptor activator of nuclear factor κ B ligand-mediated osteoclastogenic pathway is elevated in amelogenin-null Mice. **The Journal of biological chemistry**, Baltimore, v. 278, n. 37, p. 35743-35748, Sep 2003.

HE, J. et al. Enamel matrix derivative inhibits TNF- α -induced apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, St. Louis, v. 99, n. 6, p. 761-767, Jun 2005.

HENRIQUES, P. S. G. et al. **Application of sub epithelial connective tissue graft with or without enamel derivative for root coverage: a Split-mouth randomized study**. . 2004. 606-612, Apr 2011

HIROSE, M. et al. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 72, n. 5, p. 590-597, May 2001.

HOANG, A. M. et al. Amelogenin is a cell adhesion protein. **Journal of dental research**, Thousand Oaks, v. 81, n. 7, p. 497-500, Jul 2002

HOANG, A. M.; OATES, T. W.; COCHRAN, D. L. In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 71, n. 8, p. 1270-1277, Aug 2000.

HOWELL, T. H.; WILLIAMS, R. C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. **Critical reviews in oral biology and medicine**, Alexandria, v. 4, n. 2, p. 177-196, 1993.

IWATA, T. et al. Nogging blocks osteoinductive activity of porcine enamel extracts. **Journal of dental research**, Thousand Oaks, v. 81, n. 6, p. 387-391, Jun 2002.

JOHNSON, D. L. et al. Cellular effects of enamel matrix derivative are associated with different molecular weight fractions following separation by size exclusion chromatography. **Journal of periodontology**, Chicago, v. 80, n. 4, p. 648-656, Apr 2009.

LINDHE, J., KARRING, T. E LANG, NP. Clinical Periodontology and Implant