

ISABELA LIMA FRANÇA

**O USO DA PROTEÍNA DERIVADA DA MATRIZ DO
ESMALTE EM TERAPIAS PERIODONTAIS
RECONSTRUTIVAS:
*Revisão de Literatura***

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

PIRACICABA
2013

ISABELA LIMA FRANÇA

**O USO DA PROTÉINA DERIVADA DA MATRIZ DO
ESMALTE EM TERAPIAS PERIODONTAIS
RECONSTRUTIVAS:
*Revisão de Literatura***

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

Orientador: Prof.Dr.Enilson Antonio Sallum

PIRACICABA
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
JOSIDELMA F COSTA DE SOUZA – CRB8/5894 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

França, Isabela Lima , 1987-

F844u

O uso da proteína derivada da matriz do esmalte em terapias periodontais reconstrutivas - revisão de literatura / Isabela Lima França. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Enilson Antonio Sallum.

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Doença periodontal. I. Sallum, Enilson Antônio, 1968- II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Dedico este trabalho aos meus maravilhosos pais João Carlos Ayres França e Maria Cristina Olivier Lima França; ao meu querido irmão Juliano Lima França, e ao meu amado noivo Caio Vinícius Signorelli Grohmann, por todo apoio, carinho, amor, motivação, companheirismo que me proporcionaram durante o curso, importante fase de minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por sempre estar presente, me guiando, me dando forças para seguir em frente com fé, saúde e sabedoria, para chegar na conclusão de mais uma importante etapa.

Ao meu orientador Prof.Dr. Enilson Antonio Sallum, pelo exemplo de pessoa e profissional que é, por acreditar e confiar em mim, por me ensinar impecável e sabiamente a ser periodontista: tanto na parte teórica e técnica, mas também na abordagem dos meus pacientes, enfim, pela participação ativa e direta nesta conquista, que me engrandeceu ainda mais humana e profissionalmente.

Ao corpo docente da área de Periodontia que me acompanharam durante o curso de especialização e contribuíram de alguma forma para a finalização desta meta: Prof.Dr. Antonio Wilson Sallum, Prof.Dr. Marcio Zaffalon Casati, Prof^a.Dr^a Karina Gonzales Silvério Ruiz, Prof.Dr. Francisco Humberto Nociti Jr., e aos professores convidados Dr. Edwil Cantadori Jr. e Dr. Vinícius de Moraes.

Aos alunos de doutorado Lucas Araújo Queiroz e Lucas Alves Moura, pela amizade e dedicação que tiveram comigo e meus colegas durante todo o curso tanto nas aulas teóricas quanto na prática clínica.

À Julia, minha dupla de clínica, antes de tudo pela amizade e alegria, pelas risadas e por me ajudar muito nas cirurgias.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, onde tive a oportunidade de dar um importante rumo ao crescimento científico e profissional.

À toda minha família, meu noivo e amigos de Piracicaba, Tatuí e Campinas que sempre estiveram presentes e me deram todo carinho e apoio quando precisei.

Aos meus colegas de especialização, por toda a amizade e companheirismo, pelas experiências vividas e momentos especiais, alegres e inesquecíveis que passamos durante este curso.

À Joana, Regina, Eliete, Mari que também, contribuíram para este sucesso, com muita eficiência, sempre dispostas e prontas a ajudar.

*"Para realizar grandes conquistas, devemos não apenas agir,
mas também sonhar; não apenas planejar, mas também
acreditar."*

(Anatole France)

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	01
RESUMO	02
ABSTRACT	03
1 INTRODUÇÃO	04
2 DESENVOLVIMENTO	05
2.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS	06
2.2 APLICABILIDADE CLÍNICA	09
2.2.1 DEFEITOS INFRA-ÓSSEOS	09
2.2.2 DEFEITOS EM BIFURCAÇÕES	10
2.2.3 RECESSÕES GENGIVAIS	13
2.3 CONSIDERAÇÕES GERAIS	16
3 CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Amel – Amelogenina

DP – Doença periodontal

ETC – Enxerto de Tecido Conjuntivo

ETQ – Espessura de Tecido Queratinizado

LP – Ligamento Periodontal

NIC – Nível de Inserção Clínica

PDME – Proteína Derivada da Matriz do Esmalte

PS – Profundidade de Sondagem

RPC – Retalho Posicionado Coronariamente

TGF – Fator de Crescimento Tumoral

TQ – Tecido Queratinizado

Et al. – e colaboradores

RESUMO

A evolução no conhecimento fisiopatológico da doença periodontal, tem resultado em novas abordagens terapêuticas, com o intuito de regenerar os tecidos periodontais perdidos como cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. Proteínas da Matriz do Esmalte (PDME) são materiais com potencial regenerativo, comercializadas como gel conhecido como Emdogain® (EMD). A amelogenina corresponde a mais de 90% da composição do gel. O EMD é reabsorvido durante o processo de cicatrização, deixando apenas proteínas residuais da matriz sobre a superfície radicular, as quais encorajam o repovoamento por células formadoras de cemento a se dirigir ao redor dos tecidos circunvizinhos. As terapias regenerativas visam reproduzir e reconstituir uma região anatômica perdida ou danificada de forma que a arquitetura e funcionalidade dos tecidos sejam restauradas. Portanto o objetivo deste trabalho foi avaliar a importância, com base na literatura, do uso das PDME em terapias periodontais reconstrutivas.

Palavras-chave: Regeneração periodontal, Emdogain®, Doença Periodontal

ABSTRACT

The evolution pathophysiological knowledge of periodontal disease, has resulted in new therapeutic approaches, aiming to regenerate lost periodontal tissues as cementum, periodontal ligament and alveolar bone. Proteins Enamel Matrix Derivative (PEMD) are materials with regenerative potential, commercialized as gel, known as Emdogain® (EMD). The amelogenin corresponds to more than 90% of gel composition. The EMD is reabsorbed during the healing process, leaving only residual protein matrix on the root surface, which encourage the repopulation by cells forming cementum, around the surrounding tissues. The regenerative therapies aim to reproduce and reconstruct a lost or damaged anatomical area so that the architecture and functionality of the tissues are restored. Therefore, the aim of this study was to evaluate the importance, based on literature, from use of PDME periodontal reconstructive therapies.

Key-words: Periodontal regeneration, Emdogain®, Periodontal Disease

1- INTRODUÇÃO

Em decorrência da progressão da doença periodontal (DP), novas abordagens terapêuticas tem sido buscadas a fim de regenerar os tecidos de suporte periodontal perdidos. Com isso, o objetivo da terapia regenerativa é de estabelecer a arquitetura tecidual original, ou melhor, a formação de novo ligamento periodontal (LP), cemento e osso alveolar, perdidos devido à periodontite (Heden et al., 1999; Pontorieiro et al., 1999).

Dentre os materiais regenerativos, as proteínas derivadas da matriz de esmalte (PDME) possuem o poder de mimetizar as fases embrionárias da odontogênese caracterizando-se, principalmente, pela formação de um tecido mineralizado semelhante ao cemento que serviria de matriz para a re-população de células provenientes do LP, através de um processo de bioquímica reconstruindo os tecidos de sustentação que foram acometidos pela DP (Hammarström, 1997; Hirooka, 1998; Gestrelus et al., 2000).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar com base na literatura, o papel das PDME em terapias periodontais reconstrutivas, principalmente seus efeitos de cicatrização e regeneração dos tecidos periodontalmente perdidos.

2- DESENVOLVIMENTO

O periodonto é uma unidade complexa, estrutural e funcional que consiste em diferentes componentes, tais como a gengiva, o osso alveolar, ligamento periodontal e do cemento. LP é um tecido conjuntivo altamente vascularizado entre a raiz dos dentes e osso alveolar, e funciona como um absorvedor de choque durante a mastigação. A superfície radicular é coberta com cemento, um tecido fino mineralizado, auxiliar na ancoragem dos dentes, ligando-se ao osso alveolar, por meio do LP (Lindhe, 1999).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica destrutiva dos tecidos de suporte dos dentes. Estudos epidemiológicos mostraram que cerca de 10-15% da população adulta têm uma forma grave de doença periodontal (Papapanou, 1996; Lindhe, 1999). A inflamação dos tecidos periodontais resulta em formação de bolsa periodontal, perda óssea e o resultado final da doença não tratada será, finalmente, a perda do dente. Os objetivos da terapia periodontal incluem paralisar o processo da doença, prevenir sua recorrência e regenerar os tecidos periodontais perdidos (Page e Kornman, 1997). O termo regeneração vem sendo discutido e, segundo a Academia Americana de Periodontia, pode ser definido como o processo de cura que reproduz ou reconstitui arquitetura e função do tecido perdido por ocorrência da doença. A regeneração dos tecidos inclui a neoformação de cemento, ligamento periodontal e osso alveolar sobre a superfície radicular doente (Lynch, 1992). Este objetivo pode ser alcançado através de vários procedimentos, tais como a utilização de enxerto ou substitutos ósseos, regeneração tecidual guiada (RTG), fatores de crescimento, proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME), ou uma combinação de tais procedimentos.

A terapia periodontal regenerativa visa, previsivelmente, restaurar o aparelho de suporte do dente (isto é, cemento, o ligamento periodontal e osso), que foram perdidos na sequência de doença periodontal ou trauma. Uma modalidade que tem sido mostrada para facilitar a cicatrização/ regeneração de feridas periodontais é a aplicação de um derivado da matriz de esmalte em superfícies radiculares debridadas como também em outros tipos de defeitos periodontais.

A proteína derivada da matriz de esmalte (PDME), comercialmente disponível como Emdogain® (Straumann AG, Basel, Suíça) é um gel viscoso constituído de PDME de germes dentários de origem suína. Comercialmente, apresenta-se em uma seringa de vidro (0,3 ou 0,7 ml) contendo proteínas derivadas da matriz de esmalte, cujo maior componente é a amelogenina, disponível em forma estéril e liofilizada (Heijl et al. 1997; Hirroka, 1998; Carranza et al., 2007). Ele é indicado em casos de recessão gengival, defeitos ósseos extensos, defeitos infra-ósseos, defeitos de furca, atrofia do rebordo, entre outros (Freitas et al., 2001). Até agora Emdogain® é o único produto no mercado que tem potencial para realmente provocar clinicamente significativas respostas regenerativas das células do ligamento periodontal.

As atividades osteogênicas das PDME foram mostradas na reparação de defeitos periodontais no corpo do osso alveolar, além de poder promover a neoformação do osso alveolar, ligamento periodontal e cimento acelular (Shin et al. 2007). O estudo clínico e histológico envolvendo defeitos infraósseos de Sculean et al. 2000, também demonstrou, que o uso da PDME pode facilitar a migração e proliferação das células do ligamento periodontal. A proliferação celular, a síntese de proteínas, o aumento do colágeno e da atividade biossintética, e neoformação óssea (Gestrelus et al. 1997, Rodrigues et al. 2007), são necessários para promover o desenvolvimento e regeneração dos tecidos periodontais.

2.1 Aspectos biológicos

O efeito biológico da PDME é a estimulação da secreção local do fator de crescimento e expressão de citocinas em tecidos tratados, o que induz um processo regenerativo que imita odontogênese. A amelogenina (Amel), corresponde a 95% da composição da PDME. É da família de proteínas hidrofóbicas, que são responsáveis por mais de 90% do teor de proteínas totais, descrita como uma molécula de adesão celular. Outros componentes ativos até agora têm sido isolados da PDME, e vários estudos têm demonstrado que Amels purificadas podem induzir o mesmo efeito que a PDME completa. As Amels compreendem uma família de proteínas da matriz

extracelular do esmalte derivada de um gene (Fincham et al., 1994). A estrutura e função das Amels são evolutivas, sugerindo um papel profundo na biomineralização e neoformação de tecidos duros, já que possui como característica especial sob condições fisiológicas, a “auto-montagem” em nanoesferas (Fincham et al., 1994) que constitui uma matriz extracelular. No organismo, essa matriz é lentamente digerida por enzimas proteolíticas específicas extracelulares (metaloproteinases de matriz), em um processo controlado, liberando peptídeos bioativos aos tecidos circunvizinhos, por semanas, após a aplicação. Com base em observações clínicas e experimentais em periodontia, Amels podem ter uma influência positiva significativa na cicatrização de feridas, formação óssea e reparo de reabsorção radicular, várias novas aplicações para estas foram sugeridas. Outros estudos mostraram também que a PDME pode apoiar a cicatrização periodontal por meio da regulação de moléculas pró-inflamatórias, reduzindo assim a fase inflamatória da cicatrização.

Novos experimentos confirmam agora que Amels tem potencial para serem utilizadas também nas áreas de endodontia, regeneração óssea, implantodontia, traumatologia e tratamento de feridas. (Lyngstadaas SP et al., 2009). A atividade da PDME foi comparada com a de proteínas morfogenéticas do osso (BMP) e fator de crescimento tumoral (TGF). Moléculas de amelogenina têm sido utilizadas para estimular a produção autócrina de BMP, enquanto os fragmentos menores de amelogenina - peptídeo amelogenina rico em leucina (LRAP) e peptídeo amelogenina rico em tirosina (TRAP), estão relacionados com a estimulação da produção autócrina do TGF- β . Atividade dos osteoclastos e de células epiteliais são clinicamente importantes, já que um dos pré-requisitos para uma regeneração bem-sucedida de tecidos dentais é a exclusão de células epiteliais, dando a vantagem de células do tecido conjuntivo e um equilíbrio entre a atividade de osteoblastos e osteoclastos (Sculean et al., 2002).

Descobertas de in vitro, indicam que a PDME pode modular o comportamento de uma variedade de tipos de células dentais ou não dentais através da regulação dos níveis de cAMP, induzindo a síntese e secreção de fatores de crescimento como TGF-beta e de interleucina-6 (IL-6), células e fibroblastos gengivais no ligamento periodontal (LP), estimulando assim, a proliferação de pré-osteoblastos e diferenciação de

osteoblastos imaturos (Schwartz et al. 2000, Van der Pauw et al. 2000, Lyngstadaas et al. 2001, Okubo et al. 2003). Estudos anteriores demonstraram os efeitos diretos da PDME em osteoblastos quanto à atividade de mineralização, é acompanhada pela indução de osso múltiplos marcadores que refletem no metabolismo ósseo, tais como a sialoproteína óssea (BSP), osteocalcina (OCN) e fosfatase alcalina (ALP). No entanto, o mecanismo detalhado de como PDME exerce efeitos específicos de células biológicas permanece desconhecida.

Resultados de ensaios clínicos controlados demonstraram que o tratamento de defeitos intra-ósseos através de debridamento radicular combinado com a aplicação de PDME pode levar a um maior ganho clínico de inserção do que o tratamento com debridamento radicular isolado (Tonetti et al. 2002, Esposito et al. 2005). Além disso, os resultados histológicos e clínicos obtidos após tratamento com o PDME são comparáveis com os obtidos após a regeneração tecidual guiada (RTG), ainda considerado como um dos procedimentos padrão-ouro na terapia regenerativa (Esposito et al. 2005). Os dados de estudos em longo prazo demonstraram que os resultados clínicos obtidos com PDME são estáveis ao longo do tempo (Heijl et al. 1997, Sculean et al. 2003, 2004, 2006, Francetti et al. 2004, Heden & Wennstrom 2006). A natureza viscosa da formulação da PDME pode não proporcionar o suporte necessário do tecido mole a fim de evitar recessão gengival (RG) durante a cicatrização (Mellonig 1999, Lekovic et al. 2000, Velasquez-Plata et al. 2002, Zucchelli et al. 2003, Gurinsky et al. 2004).

2.2 Aplicabilidade clínica

2.2.1 - Defeitos infra-ósseos

Resultados de experimentos clínicos controlados e algumas documentações de casos clínicos do tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos têm relevado ganhos significantes no nível inserção clínica e formação óssea observada radiograficamente (Heijl et al., 1997; Zetterstrom et al., 1997; Sculean et al., 1999). Apesar da obtenção de resultados clínicos e histológicos favoráveis com a utilização das PDME como terapia regenerativa, existem poucas informações disponíveis relativas a sua aplicabilidade, eficácia e previsibilidade clínica (Mellonig, 1999).

As alterações da superfície radicular exposta à doença periodontal parecem afetar as fases iniciais da cicatrização, modificando a estabilidade e a união do coágulo de fibrina com a raiz, prevenindo a inserção conjuntiva de ocorrer (Yunka & Mellonig, 2000). Portanto, o uso de condicionamento radicular e biomodificadores da superfície radicular podem assegurar uma melhora na cicatrização dos sítios periodontais afetados pela doença, favorecendo a ancoragem do coágulo de fibrina, aumentando a adesão de componentes da matriz extracelular e a migração celular (Polson, 1994; Freitas et al., 2001). As distribuições de fontes celulares e de nutrição desempenham um papel importante no curso da cicatrização, principalmente as de defeitos de três paredes, pois é facilitada pela maior presença de fontes vasculares e celulares, proporcionada pelo maior número de paredes (Sculean et al, 1999).

Revisões sistemáticas que examinaram os resultados de terapias, quando PDME foi usada em defeitos infra-ósseos, concluíram que PDME promove melhorias significativas em muitos parâmetros clínicos e radiográficos incluindo NIC, profundidade de sondagem (PS) e preenchimento de defeitos. Essas revisões também concluíram que houve heterogenicidade significativa nos resultados entre vários estudos, um fato que tem sido observado de forma consistente por outras modalidades de tratamento regenerativo. Os resultados observados no presente estudo (média de redução de PS de 4,7 mm, ganho NIC média de 3,8 mm e resolução de defeitos média radiográfica de

67,1%) estão dentro dos intervalos apresentados nas revisões sistemáticas e ensaios clínicos individuais, e confirmam que a aplicação de PDME em defeitos infra-ósseos, resulta em melhora clínica e radiográfica significativa.

Em uma revisão sistemática de Murphy e Gunsolley em 2003, sobre a eficácia da PDME para promover a regeneração de tecido ósseo em defeitos intra-ósseos, sozinho ou em combinação com as membranas, com um total de 20, em estudos in vivo, com a análise histomorfométrica foram avaliadas. Os principais resultados foram que PDME associado à terapia cirúrgica melhorou significativamente a regeneração óssea, quando comparado com o grupo que apenas foi realizado o debridamento radicular. No entanto, a PDME não foi mais eficaz do que a regeneração do tecido tradicional guiada (RTG) para o tratamento de defeitos intra-ósseos da mandíbula, nem havia qualquer vantagem em combinar RTG e PDME como ambos os tratamentos realizados sozinhos foram, igualmente, bem. Além disso, a aplicação da PDME foi mais eficaz quando utilizado no apoio de defeitos, e menos eficazes em defeitos não-suportados, o que reflete as propriedades mecânicas da formulação em gel concebido para ser utilizado em defeitos estreitos, e não para proporcionar uma estabilidade primária da ferida durante a cicatrização óssea. Os vários efeitos osteoindutores e osteocondutores relatados para as PDME são, assim, provavelmente mediada por células ósseas que são estimuladas para produzir fatores de crescimento ósseo e mineralização.

2.2.2 - Defeitos em bifurcações

O tratamento das lesões de furca ainda representa uma tarefa complexa que, muitas vezes, compromete o sucesso do tratamento periodontal. A regeneração periodontal das lesões de furca é clinicamente definida como a eliminação da lesão através do preenchimento ósseo, tanto a nível horizontal como vertical. Histologicamente, é caracterizada pela formação de novo osso, novo cemento e novo ligamento periodontal.

Com o aparecimento e a evolução das diversas técnicas regenerativas, surgiu uma nova expectativa no prognóstico das lesões de furca, especialmente para as lesões de furca de classe II de molares mandibulares. Estes tipos de lesões oferecem maior superfície osteogênica, melhor suporte e maior suprimento vascular que as lesões de furca de classe III, para além de serem menores e mais acessíveis aos tratamentos regenerativos.

Alguns estudos apontam para o fato de que tanto o tamanho destas lesões como a recessão que normalmente é acompanhada pela exposição das membranas são fatores comprometedores da regeneração destes defeitos. Apesar de alguns estudos sugerirem que a cicatrização destas lesões pode ser ocasionalmente alcançada, a eficácia dos tratamentos regenerativos na eliminação de lesões de furca de classe III é imprevisível. Deste modo, nem a RTG nem as PDME são tratamentos de eleição para a eliminação de lesões de furca de classe III. No que diz respeito às lesões de furca de classe I, estas são normalmente tratadas de forma eficaz com os métodos periodontais convencionais, como a RAR e a plastia de furca.

As proteínas de matriz de esmalte têm sido utilizadas como uma técnica capaz de promover a regeneração dos tecidos periodontais perdidos devido à progressão da doença periodontal. Apesar de vários estudos já terem confirmado a eficácia desta técnica no tratamento de defeitos ósseos e lesões de furca mandibulares, são poucos aqueles que dizem respeito ao tratamento de lesões de furca em dentes maxilares. (Casarin et al., 2010)

Deste modo, em 2008 e 2010, Casarin et al. avaliaram a utilização de PDME neste tipo de lesões e observaram que, apesar das melhorias clínicas obtidas após 6 e 24 meses de tratamento, estas não eram significativamente diferentes dos resultados obtidos com o RPC. Os autores sugeriram que este fato poderia estar associado às características específicas das lesões de furca maxilares, tais como a anatomia e a dificuldade no acesso e higienização. A dificuldade na cicatrização destas áreas proximais já tinha sido mencionada em estudos anteriores, com a avaliação da técnica RTG no tratamento deste tipo de defeito. Segundo os autores, a colocação das membranas no espaço interproximal impedia uma correta adaptação e manutenção do retalho, dificultando a cicatrização da lesão.

Apesar de os parâmetros clínicos avaliados no fim do tratamento terem sido semelhantes nas PDME e no RPC, as PDME apresentaram uma taxa de conversão de classes II em classes I significativamente superior. Deste modo, os autores concluíram que as PDME não promovem uma redução da PS e ganho dos níveis de inserção clínico e ósseo superiores ao RPC em lesões de furca maxilares, mas resultam numa taxa de conversão de classes II em classes I significativamente maior.

Porém, quando as PDME foram utilizadas em estudos alusivos ao tratamento de lesões de furca de classe II mandibulares, os resultados obtidos após a aplicação desta técnica já foram mais evidentes. Foi precisamente o que se verificou no estudo de Chitsazi et al. em 2007, em que se observaram diferenças significativas entre as PDME e o RPC, em termos de nível de inserção clínico horizontal, houve ganho de 40 e 13% nas PDME e no RPC, respectivamente; no nível ósseo horizontal, com um ganho de 40% no grupo onde foram aplicadas PDME e 16,7% no grupo RPC; e um ganho de 32% do nível ósseo vertical no grupo PDME, 1,47 vezes superior ao do RPC. Deste modo, o estudo de Chitzasi et al. demonstrou que a utilização de PDME resulta em melhorias significativamente superiores que o RPC.

No que diz respeito à RTG, Kinaia et al. publicaram uma meta-análise em 2011, referindo que a regeneração tecidual guiada representa uma terapêutica mais eficaz no tratamento de lesões de furca que o RPC, em termos de ganho do NIC vertical, nível ósseo e redução da PS, o que também está de acordo com a revisão sistemática de Murphy publicada em 2003.

Quanto à comparação das técnicas RTG e PDME no tratamento de lesões de furca de classe II, ambas são eficazes na melhoria dos parâmetros clínicos PS, NIC e preenchimento ósseo. No entanto, apesar de não apresentarem diferenças significativas em termos de PS e NIC, as PDME foram significativamente superiores relativamente ao preenchimento ósseo, assim como no encerramento de 8 defeitos e na conversão de 27 lesões de furca de classe II em classe I. Deste modo, os autores consideram que a aplicação das PDME resulta numa melhor redução da profundidade horizontal da furca, assim como em menores complicações pós-operatórias (dor/tumefação) durante o processo de cicatrização, resultando num menor desconforto para o paciente durante o tratamento periodontal regenerativo.

É importante salientar que o encerramento por completo da lesão de furca pode ser considerado como o resultado ideal após o tratamento periodontal regenerativo. Porém, a eliminação destas lesões nem sempre é alcançada por completo e, deste modo, o objetivo secundário passa pela redução da profundidade do defeito, como a conversão de uma lesão de furca de classe II ou III para uma de classe I, que pode ser mantida mais facilmente ao longo do tempo.

2.2.3 - Recessões gengivais

Em uma revisão da literatura médica por Chambrone et al em 2008, examinando defeitos classe I e II de Miller, mostraram média de cobertura de raiz para ETC + RPC de 84,0% para 95,1% versus 55,9% para 86,7% para PDME + RPC. Cobertura total da raiz variou de 18,1% a 86,7% para ETC e de 53,0% para 89,5% para o PDME + RPC. Uma revisão sistemática de Cairo et al (2008) analisou a cobertura da raiz completa como a variável primária, concluindo que tanto ETC ou PDME em combinação com o RPC aumentou a probabilidade de cobertura da raiz completa, bem como reduzir recessões gengivais em Miller classe I e II. Além disso, tanto ETC quanto PDME em combinação com técnicas de RPC levou o melhor ganho de tecido queratinizado quando comparado ao RPC sozinho. A maioria dos estudos estendiam os acompanhamentos até 12 meses, com quatro estudos estendendo até 2 anos. Cheng et al em 2007, verificaram que o nível clínico de inserção (NIC), profundidade de recessão gengival residual (RGR) e porcentagem de cobertura de raiz foram estatisticamente significativamente melhor para PDME + RPC que para RPC sozinho ou RPC + condicionamento químico da superfície radicular em 6 e 12 meses ($p < 0,001$).

O tabagismo está associado com piores resultados em termos de cobertura recessão com apenas RPC e RPC + ETC. Em apenas dois estudos com fumantes diferentes comparações foram excluídos, portanto, é difícil tirar conclusões de tais observações (McGuire e Nunn, 2003; Castellanos A, et al., 2006). As principais indicações para os procedimentos de cobertura de recessão são estética e sensibilidade de raiz, mas apenas um artigo mencionado na discussão que a RPC +

PDME alcançado um complexo mais naturalmente aparecendo mucogengival, em comparação com a RPC + ETC.

Em um estudo clínico controlado randomizado e de boca-dividida, McGuire e Nunn em 2003, analisaram os resultados do tratamento relacionados tanto com a ETC + RPC ou PDME + RPC que são protocolos de tratamento para defeitos classe Miller I e II, em 17 pacientes durante um período de 12 a 24 meses. Os resultados indicaram que a combinação de PMDE + RPC foi tão eficaz como ETC + RTC para todos os parâmetros medidos, exceto ao desconforto relatado devido a um segundo sítio cirúrgico no caso de ETC + RPC, e ganho de tecido queratinizado (TQ). A adição de PDME, sem a necessidade de sítio doador, conduziu a menos desconforto pelo paciente, enquanto locais em que o ETC foi escolhido como associação tendia para regenerar mais TQ. Dentro de cada grupo, no entanto, os ganhos de TQ foram estatisticamente significativos. A média de recobrimento radicular foram os mesmos para ambos os grupos (4,5 mm, variação de 4-8 mm). A média percentual de cobertura da raiz para ambos os grupos não foram significativamente diferentes (ETC: 93,8%; PDME: 95,1%, $p = 0,82$), e nem foram de 100% as taxas de cobertura da raiz em 12 meses (ETC: 79%; PDME: 89,5%). Ganhos de NIC, profundidade de sondagem e sensibilidade da raiz não foram significativamente diferentes entre o ETC e PDME.

Em um julgamento comparativo examinando a eficácia sobre uma duração de 10 anos para defeitos de recessão gengival, Nickles et al. em 2010, observaram o que afeta nos resultados do tratamento entre a ETC e a RTG em conjunto com RPC. Embora ambos os tratamentos resultem em recobrimento radicular significativamente maior em 6 meses em relação ao baseline, no grupo ETC, uma cobertura maior foi mantida por 12 meses. No entanto, a partir de 6 meses e até 10 anos, mudanças significativas em ambas as abordagens para o tratamento recessão ocorrem, com a cobertura da raiz média relativa para ETC reduzindo de 72,7% para 43,7% e RTG reduzindo de 43,7% para 1,9%. Embora os resultados do tratamento para ambas as modalidades diminuiu ao longo do período de 10 anos, o declínio da RTG foi estatisticamente e clinicamente mais grave. Esses achados estão em forte contraste com o trabalho, onde não houve diferenças significativas no percentual da cobertura da raiz entre 1 e 10 anos e a quantidade de cobertura da raiz restante em 10 anos foi no

ponto mais alto do intervalo publicado em revisões sistemáticas de raiz cobertura prevista de 6 meses a 2 anos. No presente estudo, ambos os grupos mantiveram cobertura da raiz média percentual superior a 80% com 60% de potência para detectar uma diferença de 10% na mudança de cobertura da raiz por cento a partir de 1 até 10 anos entre os dois grupos de tratamento para um $p= 0.05$ - nível de significância. Enquanto o grupo PMDE tinha 55,6% de cobertura da raiz e 100% em 10 anos em comparação com o grupo de ETC com 77,8% de cobertura da raiz e 100% em 10 anos, o mínimo de cobertura da raiz para o grupo PMDE foi de 50%, enquanto a cobertura mínima de raiz, para o grupo ETC, foi de 33%.

2.3 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

O interessante em estudar o comportamento e a evolução desse biomaterial específico, foi julgado oportuno e interessante tendo em vista a grande diversidade de biomateriais e substitutos ósseos disponíveis hoje no mercado. Apesar da regeneração completa do aparato de inserção não ser totalmente previsível e esclarecido, inúmeros trabalhos mostraram a possibilidade de se obter cicatrização por meio de RP, com formação de novo osso, LP e cimento em defeitos ósseos ao redor de dentes previamente contaminados pelo biofilme bacteriano utilizando-se a PDME (Silvestri et al., 1999; Sculean et al., 2005). Pelo resultados estudados com o uso do PDME, acredita-se na possibilidade de o mesmo estimular a formação de um cimento acelular que não implicaria necessariamente que esse tecido mineralizado seja idêntico ao cimento acelular encontrado nas raízes dentárias (Gestrelius et al., 1997).

O uso de enxertos ósseos é indicado para defeitos infra-ósseos profundos, estreitos e com maior número de paredes remanescentes associados com doença inflamatória crônica. A PDME apresentou resultados clínicos positivamente correlacionados com a profundidade do defeito, onde defeitos mais profundos mostraram maiores ganhos no nível de inserção clínico (Gestrelius et al., 2000; Sculean et al., 2005).

O sucesso da regeneração com enxerto ósseo autógeno é facilitado por ele apresentar os três processos dos princípios bioativos: osteogênese, osteoindução e osteocondução (Garg, 2004). Porém, os substitutos ósseos têm origem estrutural similar aqueles do osso humano, melhorando sua capacidade osteoindutora sobre os minerais de origem sintética, que são introduzidos para preencher lacunas, funcionando como obturadores de defeitos periodontais biocompatíveis e com atividades biológicas variáveis (Rasperin et al., 1999; Sculean et al., 1999). Sendo assim, a PDME foi recentemente sugerida como uma alternativa aos enxertos ósseos e às membranas, no tratamento dos defeitos periodontais infra-ósseos, pois possui o poder de mimetizar as fases embrionárias da odontogênese, caracterizando-se principalmente pela formação

de um tecido mineralizado semelhante ao cimento que serviria de matriz para o repovoamento de células provenientes do LP (Hammaström et al., 1997; Heijl, 1997; Zetterström et al., 1997). É importante salientar que, na grande maioria dos estudos incluídos para o tratamento de lesões de furca, os resultados obtidos foram avaliados através de parâmetros meramente clínicos. Apenas num estudo foi efetuada a avaliação radiográfica e em 3 cirurgia de reentrada. Visto que a avaliação histológica é o único método fiável para identificar os tecidos presentes após a cicatrização, apenas podemos considerar a obtenção de melhorias clínicas com os tratamentos efetuados, e não de uma verdadeira regeneração periodontal.

Com o desenvolvimento e aprovação destas proteínas dá-se o início a uma nova fase na terapia de Regeneração Periodontal. Isto pode estimular introdução de novas terapias que atuem a nível celular e molecular para que se obtenha uma melhora da cicatrização da ferida periodontal. Devido a isso, buscas de novas técnicas e novos materiais tem sido constante, no intuito de melhorar os resultados clínicos alcançados e a previsibilidade dos mesmos (Bosshardt, 2005; Carranza et al., 2007).

3- CONCLUSÃO

De acordo com esta revisão pôde-se concluir que o uso da Proteína Derivada da Matriz do Esmalte tem um importante papel positivo e significativo em terapias periodontais reconstrutivas para defeitos infra-ósseos, lesões de bifurcação e recessões gengivais, podendo ser uma alternativa em associações ou mesmo em substituição aos tecidos autógenos, devido à capacidade que as PDME podem promover a otimização da regeneração periodontal. Todavia são ínfimos os resultados significativos que permitam justificar sua ampla utilização, além do seu custo elevado. Portanto, novos estudos serão necessários para melhores esclarecimentos de interações e mecanismos celulares envolvidos na ação do produto.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Periodontology. Glossary of periodontal terms. Chicago: J. Periodont; 1986. Special issue.
2. Bosshardt DD. Effect of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. *J. Periodont. Research*. 2005; 40 (2):158.
3. Carranza FA, Klokkevold PR, Takei HH. et al. *Periodontia clínica*. 10.ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda; 2007.p. 968-990.
4. Casarin RV, Del Peloso Ribeiro E, Nociti Jr. FH, Sallum AW, Sallum EA, Ambrosano GB, et al. A double-blind randomized clinical evaluation of enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class-II furcation involvements. *J Clin Periodontol*. 2008;35:429–37.
5. Casarin RV, Del Peloso Ribeiro E, Nociti Jr. FH, Sallum AW, Ambrosano GB, Sallum EA, et al. Enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class II furcation involvements: a prospective 24-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2010;37:1100–9.
6. Castellanos A, de la Rosa M, de la Garza M, Caffesse RG. Enamel matrix derivative and coronal flaps to cover marginal tissue recessions. *J Periodontol* 2006;77:7-14.
7. Chambrone L, Chambrone D, Pustiglioni FE, Chambrone LA, Lima LA. Can subepithelial connective tissue grafts be considered the gold standard procedure in the treatment of Miller Class I and II recessiontype defects? *J Dentistry* 2008; 36: 659–671.
8. Cheng YF, Chen JW, Lin SJ, Lu HK. Is coronally positioned flap procedure adjunct with enamel matrix derivative or root conditioning a relevant predictor for achieving root coverage? A systematic review. *J Periodontal Research* 2007;42(5):474-485.
9. Chitsazi M, Farahani Z, Pourabbas M, Bahaeddin N. Efficacy of open flap debridment with and without enamel matrix derivatives in the treatment of mandibular degree II furcation involvement. *Clin Oral Invest*. 2007;11:385–9.
10. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontology* 2000 1999; 19: 40-58.

11. Freitas NM, Imbronito AV, Pannuti CM. Estudos sobre a aplicação de proteínas derivadas da matriz de esmalte na regeneração periodontal: revisão da literatura. *Revista Sobrepe* 2001; 12 (4): 12.
12. Garg AK. Bone, biology, harvesting & grafting for dental implants. Rationale and clinical applications. Chicago: Quintessence Publishing co.; 2004. p.275.
13. Gestrelus S, Andersson C, Lidström D et al. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J.Clin.Periodont.* 1997; 24(9): 685-692.
14. Gestrelus S, Lyngstadaas SP, Hammarström L. Emdogain: Periodontal regeneration based on biominicry. *Clin Oral Investig.* 2000; 4 (2): 120-125.
15. Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J.Clin. Periodont.* 1997; 24 (9): 669-677.
16. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J.Clin. Periodont.* 1997; 24 (9): 658-668.
17. 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. Periodont.* 1999; 26 (12): 855-860.
18. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect: a case report *J.Clin. Periodont.* 1997; 24 (9): 693-696.
19. Heijl L, Heden G, Svärdström G et al. Enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J.Clin.Periodont.* 1997; 24 (9): 705-714.
20. Kinaia M, Steiger J, Neely L, Shah M, Bholá M. Treatment of class II molar furcation involvement: meta-analyses of re-entry results. *Journal of Periodontology.* 2011;82: 413–28.
21. Lindhe, JAN. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral.* 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 720p.
22. Lynch SE. Methods for evaluation of regenerative procedures. *J Periodontol* 1992;63:1085-92.
23. McGuire MK, Nunn M. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 1: Comparison of clinical parameters. *J Periodontol.* 2003 Aug;74(8):1110-25.

24. Mellonig JT. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J.Periodont. Rest. Dent.* 1999; 19 (1):8 -19.
25. Murphy G, Gunsolley C. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8: 266–302.
26. Nickles K, Ratka-Kruger P, Neukranz E, Raetzke P, Eickholz P. Ten-year results after connective tissue grafts and guided tissue regeneration for root coverage. *J Periodontol* 2010;81:827-836.
27. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000; 1997.p.11-4.
28. Papapanou P. N., Periodontal diseases: epidemiology: *Ann. Periodontol.*, v.1, n.1, p.1-36, Nov., 1996.
29. Polson AM. Periodontal regeneration: current status and directions. Hong kong: Quintessence books; 1994.
30. Pontoriero R, Winnström 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. Periodont.* 1999; 26 (12): 833-840.
31. Rasperin G, Ricci G, Silvestri M. Surgical technique for treatment of infrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): 3 case reports. *Int J. Periodont. Rest. Dent* 1999; 19 (6): 579-587.
32. Sculean A, Donod N, Windsch P et al. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J.Clin. Periodont.* 1999; 34 (6): 310-322.
33. Sculean A, Barbe G, Chiantella GC. Et al. Clinical evolution of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J.Clin.Periodont.* 2002; 73 (4): 401-408.
34. Sculean A, Pietruska M, Arweiler N, Auschill TM, Nemcovsky. Four-year results of a prospective controlled clinical study evaluating healing of intrabony defects following treatment with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol* 2007; 34:507-13.

35. Shin, S. H., Cueva, M. A., Kerns, D. G., Hallmon, W. W., Rivera-Hidalgo, F. & Nunn, M.E. (2007) A comparative study of root coverage using acellular dermal matrix with and without enamel matrix derivative. *Journal of Periodontology* 78, 411–421.
36. Silvestri M, Rasperini G, Euwe E. Enamel matrix derivate in treatment of infrabony defects. *Pract. Periodont. Aesthet. Dent* 1999; 11 (5): 615-618.
37. Wang L, Greenwell H, Fiorellini J, Giannobile W, Offenbacher S, Salkin L, et al. Periodontal Regeneration. *J Periodontol.* 2005;76:1601–22.
38. Yunka RA, Mellonig JT. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative: a 10-case series. *J.Clin. Periodont.* 2000; 1: 1671-1679.
39. Zetterström O, Andersson C, Eriksson L et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of periodontal defects. *J.Clin. Periodont.* 1997; 24 (9): 697-704.