

Yasmin Botti

Regeneração periodontal com proteínas de matriz de esmalte em defeitos infra-ósseos- revisão
narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Yasmin Botti

Regeneração periodontal com proteínas de matriz de esmalte em defeitos infra-ósseos- revisão
narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Yasmin Botti

Regeneração periodontal com proteínas de matriz de esmalte em defeitos infra-ósseos- revisão
narrativa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

Yasmin Botti

RESUMO

A periodontite é uma infecção bacteriana dos tecidos que suportam os dentes, designados como periodonto. Esta doença leva à destruição progressiva do suporte dentário, podendo resultar na formação de defeitos ósseos e posteriormente na perda do dente. O tratamento periodontal pode ser dividido em dois grupos: tratamento periodontal não cirúrgico e tratamento periodontal cirúrgico. Dentro das possibilidades do tratamento cirúrgico, há o tratamento regenerativo, que visa a regenerar os tecidos perdidos pela doença periodontal. Existem diversos biomateriais empregados na terapia regenerativa e a escolha do material pode depender de vários fatores.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre a eficácia das proteínas derivadas da matriz do esmalte, na regeneração periodontal, através de pesquisas e estudos que comparam o comportamento e a qualidade dos vários biomateriais, podendo serem combinados, ou utilizados isoladamente.

Palavras chave: *“infra-bony defects”*, *“regenerative treatment”*, *“enamel matrix proteins”*, *“periodontal regeneration”*, *“periodontitis”*.

ABSTRACT

Periodontitis is a bacterial infection of the tissues supporting the teeth, designated as periodontium. This disease leads to progressive destruction of dental support, which may result in the formation of bone defects and later tooth loss. Periodontal treatment can be divided into two groups: non-surgical periodontal treatment and surgical periodontal treatment. Within the possibilities of surgical treatment, there is regenerative treatment, which aims at the regeneration of tissue lost by periodontal disease. There are several biomaterials used in regenerative therapy and the choice of material may depend on several factors.

This work aims to perform a narrative review on testing the efficacy of proteins derived from the enamel matrix, in periodontal regeneration, through research and studies that compare the behavior and quality of the various biomaterials, and can be combined, or used alone.

Keywords: *“infra-bony defects”, “regenerative treatment”, “enamel matrix proteins”, “periodontal regeneration”, “periodontitis”.*

DEDICATÓRIA

À minha avó Angelina, sem dúvidas a minha maior fã, que torceu por mim com toda força que tinha, que enchia o coração de felicidade por cada minha conquista e que esperava a minha volta para casa mais do que todos.

Nonna, darei qualsiasi cosa per averti qua.

AGRADECIMENTOS

Agradeço

Aos meus pais, pela grande oportunidade que me deram e por nunca ter deixado que me faltasse nada.

Quero que saibam que curti, amei e agradei cada etapa desta jornada.

Esta conquista é tanto minha quanto vossa.

À toda minha família, que sempre torceu por mim, com uma atenção especial ao meu vô e à tia Mara, que para mim é uma segunda mãe.

A Ederia, pela disponibilidade em qualquer situação e pelo carinho que tem por mim.

Às amigas que fiz na faculdade, sem as quais esta aventura não teria sido tão marcante, obrigada por cada momento.

Às meninas de casa: Chiara, Claudia e Giorgia.

Nunca deixaram de estar do meu lado em vários momentos difíceis que tive durante os cinco anos.

Ao meu binômio Lorella, que durante estes anos foi meu porto seguro, uma grande amizade que espero levar para o resto da vida.

Ao meu orientador e professor Dr. Tiago Martins, pela dedicação e pela confiança.

ÍNDICE

| | |
|---|------|
| RESUMO | v |
| ABSTRACT | vi |
| DEDICATÓRIA | vii |
| AGRADECIMENTOS | viii |
| ABREVIATURAS | xi |
| I. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1. Materiais e Métodos | 2 |
| II. DESENVOLVIMENTO | 3 |
| 1. Tratamento regenerativo | 3 |
| 2. Classificação dos defeitos ósseos | 3 |
| 3. Materiais regenerativos | 4 |
| 3.1 Regeneração Tecidual Guiada | 5 |
| 3.2 Materiais de enxertos ósseos | 5 |
| 3.3 Fatores de crescimento derivados de plaquetas | 6 |
| 4. Proteínas derivadas da matriz de esmalte | 6 |
| 4.1. Mecanismo de ação / mecanismo biológico das PDME | 7 |
| 4.2 Indicações de uso | 9 |
| 5. Fatores que influenciam os resultados cirúrgicos | 9 |
| 5.1 Fatores relacionados com o paciente | 9 |

| | |
|--|----|
| 5.2 Fatores relacionados com o defeito ósseo | 10 |
| 5.3 Fatores relacionados com o dente | 11 |
| 6. Comparação de resultados sobre a utilização das PDME em defeito infra-ósseos..... | 11 |
| III. DISCUSSÃO..... | 13 |
| IV.CONCLUSÃO..... | 15 |
| V. BIBLIOGRAFIA | 16 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------------|--|
| EDTA | Ácido etileno diaminotetra acético |
| LP | Ligamento periodontal |
| NIC | Nível de inserção clínica |
| PDME | Proteínas Derivados da Matriz do Esmalte |
| PGA | Alginato de propilenoglicol |
| PS | Profundidade de sondagem |
| RTG | Regeneração tecidual guiada |

I. INTRODUÇÃO

A periodontologia é a área da Medicina Dentária que se dedica ao estudo das estruturas de suporte do dente, nomeadamente a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar (Alves, 2015).

A perda do suporte ósseo alveolar é um dos sinais característicos da periodontite e é a condição anatómica resultante da disseminação apical da periodontite causada pela invasão de patógenos aos tecidos periodontais (Könönen *et al.*, 2019).

Para obter um diagnóstico de periodontite, é necessário que se comprove uma perda de inserção interproximal (em mais de dois dentes) não adjacentes. Os casos de periodontite, por 20 anos, foram definidos seguindo a classificação de Armitage, publicada em 1999 pela Academia Americana de Periodontologia, segundo a qual a periodontite diagnosticava-se com base na presença de perda de inserção clínica, dividindo os casos em: crónica/agressiva; generalizada ou localizada; periodontite leve, moderada e severa.

Em 2018, surgiu uma nova classificação, segundo a qual, a periodontite é agrupada em estádios (I-IV), que vão ser determinados dependendo da complexidade e da severidade da doença; em graus (A,B,C), que vão avaliar o risco de progressão da doença; e em extensão, podendo ser localizada (< 30%) ou generalizada (> 30%) (Stefens e Marcantonio, 2018).

A periodontite, sendo uma doença crónica e instalada no tempo, pode levar a destruição dos tecidos circundantes além do ligamento periodontal, podendo resultar em defeitos infra-ósseos (Könönen *et al.*, 2019).

Segundo Weinberg e Eskow (2000), a classificação dos defeitos pode ser dividida em dois grupos: “intra-ósseo” (dentro do osso) para definir defeitos angulares de 3 paredes; enquanto todos os outros defeitos verticais deveriam ser denominados “infra-ósseos” (abaixo da crista óssea).

O tratamento periodontal, em geral, tem como objectivo remover o biofilme bacteriano, tornar uma superfície lisa e educar o paciente a efetuar o autocontrolo desse biofilme, através da higiene oral. O alisamento das superfícies radiculares é realizado através de um tratamento não-cirúrgico, porém, por vezes, perante a presença de defeitos ósseos, pode ser necessário avançar com procedimentos cirúrgicos e regenerativos (Lindhe, 2010).

Diversas publicações relatam a superioridade da terapia regenerativa periodontal no tratamento de defeitos intra-ósseos sobre as cirurgias convencionais. (Needleman *et al.*, 2006; Castro *et al.*, 2017; Nibali *et al.*, 2019).

Os avanços no conhecimento das técnicas de regeneração periodontal são essenciais para melhorar o prognóstico dos dentes periodontalmente comprometidos e a morfologia dos defeitos vai ser de fundamental importância para definir a taxa de sucesso do tratamento regenerativo (Nibali *et al.*, 2020).

Ao longo dos anos foram utilizados vários procedimentos e materiais, podendo por vezes serem combinados, entre os quais: enxertos ósseos, uso de barreiras físicas (Regeneração Tecidual Guiada) e fatores de crescimento derivados de plaquetas. Na década de 1990, foi apresentada uma nova abordagem no tratamento regenerativo: a utilização de proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME). (Camargo, *et al.*, 2012)

O objectivo desta revisão narrativa é perceber e analisar a eficácia da utilização das proteínas derivadas da matriz do esmalte, em formato de gel (Emdogain), no tratamento de defeitos intra-ósseos; podendo esse material ser combinado com outros materiais utilizados no tratamento periodontal regenerativo.

1. Materiais e Métodos

Para elaboração desta revisão narrativa, realizou-se uma pesquisa bibliográfica de publicações científicas nas bases de dados, *PubMed* e *Google Scholar*, entre setembro de 2021 e abril de 2022, com limite temporal de pesquisa de 1997 a 2022, utilizando as seguintes palavras-chave: “*infra-bony defects*”, “*regenerative treatment*”, “*enamel matrix proteins*”, “*periodontal regeneration*” e “*periodontitis*”. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos revisões sistemáticas, meta-análises, casos clínicos, estudos clínicos controlados randomizados, estudos observacionais longitudinais, artigos em inglês e português. Foram excluídos artigos que não apresentavam conteúdo pertinente a esta revisão. Foram selecionados 36 artigos, conjuntamente com livros científicos da área.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Tratamento regenerativo

A cirurgia periodontal regenerativa é aplicada para melhorar os resultados clínicos de curto e longo prazo de dentes periodontais comprometidos que apresentam bolsas profundas, defeitos intra-ósseos profundos e suporte periodontal reduzido, sendo que a maioria dos autores classifica esses dentes como tendo um prognóstico questionável ou impossível. Esta terapia é frequentemente indicada baseando-se em considerações estéticas, funcionais, dentes com envolvimento de furca e melhorar o prognóstico a longo prazo dos dentes tratados. Os objectivos da regeneração periodontal são adquirir um aumento no nível de inserção clínica, obter uma diminuição de profundidade da bolsa e não ter nenhum (ou mínimo) aumento de recessão gengival (Cortellini e Tonetti, 2015).

Ha três factores a considerar antes de avançar com o tratamento regenerativo: paciente com *diabetes mellitus*, paciente com hábitos tabágicos e paciente que não tem controle do biofilme.

Estudos recentes com animais confirmam efeitos prejudiciais sobre os tecidos periodontais e a fraca capacidade regenerativa de animais diabéticos em comparação com animais saudáveis. O tabagismo faz parte dos factores modificáveis associado a resultados regenerativos comprometidos. A placa tem capacidade de neutralizar os processos de cicatrização necessários para regeneração periodontal (Kao *et al.*, 2015).

2. Classificação dos defeitos ósseos

O colapso dos tecidos periodontais produz três tipos de defeitos: defeitos supra-ósseos, defeitos infra-ósseos e defeitos inter-radiculares, ou de furca (Goldman e Cohen, 2010).

De acordo com a literatura, defeitos supra-ósseos são aqueles cuja base da bolsa está localizada coronal à crista alveolar. Defeitos infra-ósseos são definidos por uma localização apical da base da bolsa em relação à crista alveolar residual (Goldman e Cohen, 2010).

Estes defeitos por sua vez são divididos em intra-ósseos e crateras, nos primeiros a extensão infra-óssea afeta primariamente um dente, enquanto nas crateras, os defeitos afetam duas raízes adjacentes em proporção semelhante. Os defeitos intra-ósseos foram classificados de acordo

com sua morfologia em relação às paredes ósseas residuais, largura do defeito e em relação à sua extensão topográfica ao redor do dente (Cortellini e Tonetti, 2010).

Representando o sistema primário de classificação, há defeitos de três paredes, duas paredes e de uma parede, como base do número de perdas ósseas alveolares residuais. Por outro lado, nas crateras há perda nas raízes de dois dentes contíguos, sendo que as paredes vestibulares e linguais podem apresentar alturas diferentes (Cortellini e Tonetti, 2010).

Condições patológicas onde a perda óssea envolve a furca, em dentes multi-radiculares, também estão incluídas no grupo de defeitos ósseos periodontais mas em diferentes classificações. Lindhe *et al.* (2010) descrevem esta classificação baseando-se no grau de exposição radicular horizontal, nomeadamente: grau I, grau II, e grau III. No grau I a perda horizontal dos tecidos de suporte não excede 1/3 da largura do dente, no grau II a perda horizontal dos tecidos de suporte excede 1/3 da largura do dente, mas não envolve toda a largura da área de furca, enquanto no grau III há destruição horizontal de toda a largura da área da furca.

3. Materiais regenerativos

O tratamento regenerativo tem como objectivo, reconstruir uma área anatómica perdida ou danificada, de modo que ocorra o restabelecimento da arquitetura e função desses tecidos (Cochran et al., 2003; Bustamante, 2008).

Os materiais e as técnicas de regeneração periodontal, visam promover a neoformação de cemento e de osso alveolar, nova inserção e reinserção das fibras do ligamento periodontal ao novo cemento, destruídos como resultado da doença periodontal (Amormino, 2010)

A extensão do defeito e a quantidade de tecido perdido são factores determinantes importantes, os factores cruciais para uma boa regeneração ou cicatrização são: a disponibilidade dos tipos celulares adequados e a presença ou ausência de factores sinalizadores necessários para o recrutamento e estipulação destas células (Lima, 2007).

Segundo Bartold *et al.* (2000) há regeneração tecidual quando se apresentam as seguintes situações clínicas: selamento epitelial funcional restabelecido na porção mais coronária dos tecidos de mais de 2 mm de comprimento, novas fibras de Sharpey inseridas na raiz previamente exposta à doença, reproduzindo o ligamento periodontal e as fibras dento-gengivais, novo

cimento acelular de fibras extrínsecas sobre a superfície radicular exposta e finalmente, a altura de novo osso alveolar a 2 mm da junção amelocementaria.

As biotecnologias actuais tem possibilitado grandes avanços na terapia regenerativa periodontal e se destacam os seguintes materiais: membranas biocompatíveis (RTG), enxertos ósseos autógenos, substitutos de enxertos ósseos, emprego de biomateriais como células tronco e factores de crescimento e por fim, proteínas derivadas da matriz do esmalte (Calado *et.al.*, 2021).

3.1 Regeneração Tecidual Guiada

A técnica RTG é uma técnica que visa construir os tecidos de sustentação perdidos por doença periodontal através da utilização de barreiras físicas na forma de membranas. Essas barreiras devem atender aos seguintes princípios: permeabilidade que permita a difusão de plasma e nutrientes, biocompatibilidade e funcionar como suporte físico ao tecido mole circundante. (Carlo, 2006)

Há membranas não reabsorvíveis e reabsorvíveis, as primeiras são muito utilizadas mas apresentam, como desvantagem a exigência de uma segunda cirurgia para remoção. Por isso, estudos recentes têm se dedicado ao desenvolvimento de materiais reabsorvíveis, como membranas de colágeno, que têm potencial suficiente para serem usadas na RTG (Zwahlen *et al.*, 2009).

3.2 Materiais de enxertos ósseos

O principal objetivo dos enxertos ósseos é favorecer o recrutamento de células formadoras ósseas, capazes de se proliferarem e diferenciarem, promovendo a formação de novo osso. Para isso, existem vários tipos de enxertos, tais como: o osso autógeno, o osso alógeno, o xenoenxerto e os materiais aloplásticos (Miron *et al.*, 2014).

Na área da medicina dentária, o melhor material de enxerto é o osso autógeno, particularmente o enxerto de medula óssea, devido às suas propriedades biológicas e a ausência de rejeição. O material de enxerto ideal deve obedecer aos seguintes requisitos: fornecimento ilimitado sem

comprometer a área doadora, promover a osteogênese, não apresentar resposta imunológica do hospedeiro, revascularizar rapidamente, estimular a osteoindução e promover a osteocondução (Fardin *et.al.*, 2010).

3.3 Fatores de crescimento derivados de plaquetas

O fator de crescimento derivado de plaquetas é um polipeptídeo que regula importantes eventos no processo de regeneração periodontal, incluindo quimiotaxia, proliferação de células e síntese de matriz extracelular. (Toffani, 2011)

Entre os fatores de crescimento já caracterizados, cinco deles parecem muito promissores no campo da regeneração periodontal. Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF); fator de crescimento transformador- β (TGF- β), fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) e proteínas ósseas morfogenéticas (BMP), pois são capazes de estimular a proliferação de células com fenótipo osteoblástico ou do ligamento periodontal, promover a formação óssea ou a regeneração periodontal (Doblaré, *et.al.*, 2004).

4. Proteínas derivadas da matriz de esmalte

As proteínas derivadas da matriz de esmalte (PDME) foram introduzidas comercialmente em 1996 como um produto (Emdogain; Straumann, Basel, Suíça) para promover a regeneração dos tecidos moles e duros orais (Miron *et.al.*, 2016).

Segundo a literatura, as PDME contêm uma mistura complexa de proteínas gerada pelo processamento proteolítico de uma variedade de produtos do gene da amelogenina em *splicing* alternativo; também foi proposto que o derivado possa conter fatores de crescimento, podendo ser responsáveis pelos efeitos bioativos deste (Reseland, 2010).

O gel de PDME é composto por um grupo de proteínas: amelina, amelogenina, enamelina, uma proteína sulfatada e a tuflelina. Acredita-se que tais proteínas induzam a formação da fixação periodontal durante a formação do dente (Camargo, 2012).

Segundo os artigos científicos, demonstrou-se que as PDME exercem uma influência significativa no comportamento celular de muitos tipos celulares mediando a fixação celular,

disseminação, proliferação, diferenciação e sobrevivência, bem como a expressão de fatores de transcrição, fatores de crescimento, citocinas, constituintes da matriz extracelular e outras moléculas envolvidas na regulação da remodelação óssea (Bos-shardt, 2008).

Como as PDME são um material derivado de porcino, elas têm potencial de estimular reações imunológicas em humanos. No entanto, segundo Brookes (1995), as PDME são bastante semelhantes entre as espécies de mamíferos portanto, são menos prováveis de serem antigênicos.

Múltiplas exposições às PDME durante a terapia periodontal têm se mostrado seguras para o paciente (Zetterström 1997, Heard 2000, Froum 2004);

Em 2016, Miron *et al.*, mencionou o facto das PDME aumentarem a proliferação e migração de linfócitos T, que permitem o desbridamento do tecido por macrófagos. A diferenciação celular microvascular e a angiogênese são melhoradas após a aplicação das PDME e estudos demonstram que este produto também reduz o número de bactérias, resultando em um estado inflamatório reduzido (Miron *et al.*, 2016).

Outra característica importante das PDME é seu efeito inibitório sobre a placa dentária patogênica. As PDME podem promover uma melhor cicatrização precoce de feridas com redução da inflamação induzida por fibroblastos gengivais (Liping e Wu, 2022).

4.1. Mecanismo de acção / mecanismo biológico das PDME

As proteínas estruturais reconhecidas da matriz do esmalte são amelogenina, ameloblastina e enamelinina. Acredita-se que cada uma dessas proteínas da matriz do esmalte interaja com outros componentes orgânicos dos ameloblastos e da matriz do esmalte (Wang *et al.*, 2005)

As 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 das PDME e do veículo alginato de propileno glicol (Al-Hezaimi *et al.*, 2012).

Originalmente, o produto comercial PDME era constituído por uma solução veículo de alginato de propilenoglicol (PGA) manipulados imediatamente antes da aplicação. A seguir, foram desenvolvidas as PDME em gel, já pronta para utilização. (Venezia *et al.*, 2004; Zeldich *et al.*, 2007). De qualquer forma, segundo estudos realizados por Bratthall *et al.* (2001), não há diferença entre o produto original e o gel.

Dados analisados de estudos anteriores sugeriram que, em condições *in vitro*, as PDME promovem uma série de atividades celulares: proliferação e crescimento de fibroblastos do LP enquanto inibe a proliferação de células epiteliais; aumento da síntese proteica total dos fibroblastos do LP; formação de nódulos mineralizados pelos fibroblastos do LP; crescimento de células mesenquimais e libertação de factores de crescimento autócrinos de fibroblastos do LP (Chen, *et.al.*, 2010).

As PDME, designadamente o Emdogain®, apresenta-se sob forma de gel, sendo uma matriz extracelular tridimensional insolúvel. Esta matriz permanece na superfície da raiz por duas a quatro semanas, possibilitando a colonização seletiva, proliferação e diferenciação celular. (Costa, 2016)

A maioria dos autores, antes da aplicação das PDME e após o desbridamento mecânico da raiz, condiciona a superfície da raiz dentária com os objetivos de remoção da smear-layer e exposição de algumas fibras de colagénio. É usado um acondicionador de raiz composto por 24 % de ácido etileno diaminotetra acético (EDTA) de pH neutro. Mesmo assim, ainda não há evidência da eficácia deste procedimento (Esposito *et al.*, 2009).

O autor Celso da Costa, em 2016, apresenta o protocolo de aplicação do produto: após a aplicação do produto, as proteínas derivadas da matriz de esmalte precipitam-se sobre a superfície da raiz, formando uma camada matriz; a matriz estimula a proliferação de células mesenquimais da região saudável do periodonto; as células segregam citocinas específicas naturais e substâncias autócrinas que promovem a necessária proliferação; as células são atraídas e diferenciam-se em cimentoblastos, que iniciam a formação da matriz do cimento na qual as fibras periodontais irão fixar-se; a camada de cimento recentemente formada aumenta de espessura, prolongando o ligamento periodontal.

4.2 Indicações de uso

Segundo Sculean (2021), as indicações para o procedimento cirúrgico periodontal, são: tratamento de defeitos periodontais intra-ósseos, tendo nestes a melhor evidência possível, tratamento de defeitos de furca mandibular (grau I e II) e defeitos de recessão gengival (graus de Miller 1 a 3).

Segundo a literatura, as PDME também são indicadas para a cicatrização de feridas orais e terapia cirúrgica de doenças peri-implantares. Através de estudos e pesquisas, foi analisada a segurança do produto em relação ao paciente, e como as amelogeninas são uns genes altamente conservados em humanos, não foram relatadas incompatibilidade ou reações alérgicas após o tratamento com PDME (Zetterstrom *et.al.*, 1997, Nishio, 2008).

5. Fatores que influenciam os resultados cirúrgicos

5.1 Fatores relacionados com o paciente

Segundo a literatura, um bom controlo de placa bacteriana é importante para o sucesso do tratamento regenerativo: melhores ganhos de NIC foram observados em pacientes com níveis ótimos de controlo de placa do que em pacientes com higiene bucal menos ideal (Cortellini & Tonetti, 2015).

O tabagismo entra nos fatores de risco mais significativos da doença periodontal. Evidências clínicas demonstraram que o tabaco pode influenciar negativamente os resultados após terapia periodontal cirúrgica e não cirúrgica. (Corrêa, *et.al.*, 2010)

Num estudo realizado em ratos, com o objectivo de avaliar o impacto que a inalação do fumo do cigarro teria nos resultados de tratamento com PDME, concluiu-se que as PDME podem proporcionar maior preenchimento do defeito e formação de cimento na presença ou ausência do fumo. No entanto, o fumo do tabaco produz um efeito prejudicial na cicatrização óssea, considerando a densidade do osso recém-formado. (Corrêa, *et al.*, 2010)

Segundo os artigos científicos, o *diabetes mellitus* também apresenta um fator de risco considerável para a progressão e cicatrização da doença periodontal (Shirakata *et al.*, (2013).

Shirakata *et.al.*, (2013) realizaram um estudo para examinar a cicatrização após a aplicação das PDME, em defeitos periodontais combinados em ratos diabéticos, em comparação com um grupo de ratos saudáveis. Segundo os resultados, houve maior recessão gengival estatisticamente significativa em animais diabéticos do que em animais normoglicêmicos. O comprimento do epitélio juncional foi significativamente menor nos locais tratados com PDME nos dois grupos. A profundidade do sulco e o comprimento do tecido conjuntivo supracrestal não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Em todos os animais foi observada formação de osso novo, embora o osso novo tenha ocorrido com mais frequência em animais saudáveis, a extensão deste não foi significativamente diferente entre os grupos. Reações adversas como inflamação excessiva, anquilose e fraturas ósseas foram observadas exclusivamente em animais diabéticos, independentemente do tratamento com PDME. Os autores concluíram que, dentro das limitações do presente estudo, a cicatrização periodontal foi prejudicada em ratos diabéticos; as PDME não tiveram efeitos benéficos na formação de novo osso e cemento durante a cicatrização de curto prazo e não conseguiram melhorar os efeitos adversos nos animais sistemicamente comprometidos.

5.2 Fatores relacionados com o defeito ósseo

A morfologia do defeito desempenha um papel importante na cicatrização após o tratamento regenerativo periodontal de defeitos infra-ósseos. Isso foi demonstrado por Cortellini e Tonetti (2015) em estudos mostrando que a profundidade do defeito influenciou o NIC e osso ganho em 1 ano, ou seja, quanto mais profundo o defeito, maior a quantidade de melhora clínica (Cortellini e Tonetti, 2015).

No entanto, em um estudo controlado multi-cêntrico, foi demonstrado que defeitos profundos e superficiais têm o mesmo potencial de regeneração, isso significa que após o tratamento de defeitos profundos, esperaríamos alcançar quantidades lineares de ganho de adesão maiores do que aquelas obtidas após o tratamento de defeitos superficiais, mas defeitos profundos e superficiais podem expressar um potencial regenerativo até a resolução completa da lesão. (Cortellini e Tonetti, 2015)

Outra característica morfológica importante do defeito é a largura, medida pelo ângulo que a parede óssea do defeito forma com o longo eixo do dente. Defeitos mais amplos foram associados a quantidades reduzidas de NIC e ganho ósseo em 1 ano (Cortellini e Tonetti, 2015).

5.3 Fatores relacionados com o dente

A mobilidade dentária tem sido considerada um fator importante para a regeneração periodontal. Segundo o estudo realizado por Cortellini e Tonetti (2015), concluiu que a mobilidade grau III de Miller afeta negativamente a regeneração periodontal.

Outra análise secundária recente de três ensaios previamente relatados avaliou os resultados regenerativos de dentes com mobilidade, este estudo indicou que os dentes com mobilidade inicial menor que 1 mm horizontalmente poderiam ser tratados com sucesso pela regeneração periodontal. (Cortellini *et al.*, 2001)

6. Comparação de resultados sobre a utilização das PDME em defeito infra-ósseos

Os primeiros estudos sobre aplicações clínicas das PDME foram publicados por Heijl (1997). Entre estes, um estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo para avaliar a eficácia das PDME para o tratamento de defeitos intra-ósseos. Neste ensaio, defeitos intra-ósseos contralaterais foram tratados com desbridamento de retalho aberto sozinho ou com aplicação de PDME. Após 36 meses de cicatrização, os resultados demonstraram que as PDME melhoraram significativamente os ganhos de NIC e as profundidades das bolsas. No final do período de avaliação, através da análise radiográfica concluiu-se também que houve um ganho ósseo progressivo de 2,6 mm, após a aplicação de PDME, em comparação aos defeitos de controle, que não mostraram ganho ósseo significativo (Heijl *et al.*, 1997).

Um estudo clínico controlado mostrou que o desbridamento de retalho aberto em combinação com PDME levou a um preenchimento de defeito três vezes maior quando comparado ao desbridamento de retalho aberto sozinho. 23 indivíduos com pelo menos 2 defeitos infra-ósseos foram escolhidos, 53 defeitos receberam PDME em conjunto com desbridamento de retalho aberto sozinho. 31 defeitos nesses mesmos 23 indivíduos foram tratados apenas com desbridamento de retalho aberto sozinho. Em todas as categorias, o tratamento com PDME foi superior ao tratamento sem PDME. Os ganhos médios de NIC foram 1,5 mm maior, e o preenchimento médio do defeito ósseo foi 2,4 mm maior com PDME do que sem PDME; 74% de preenchimento de defeito com PDME *versus* 23% de preenchimento de defeito sem PDME. (Froum *et al.*, 2001).

Tonetti *et al.* (2002) investigaram o uso das PDME na terapia regenerativa de defeitos intra-ósseos profundos em 172 pacientes com periodontite crônica avançada em 12 centros. Todos

os pacientes tinham pelo menos um defeito intra-ósseo maior ou igual a 3 mm. Os procedimentos cirúrgicos incluíram acesso para instrumentação radicular utilizando retalho de preservação de papila simplificado ou modificado para obter ótima adaptação tecidual e fechamento primário. Após o desbridamento, as raízes foram acondicionadas por 2 minutos com um gel contendo 24% de EDTA seguido da aplicação de PDME nos sujeitos de teste, enquanto omitido nos controles. Em média, os defeitos de teste ganharam 3,1-1,5 mm de NIC, enquanto os defeitos de controlo produziram um ganho de NIC significativamente menor de 2,5-1,5 mm. A redução da bolsa também foi significativamente maior no grupo PDME (3,9-1,7 mm) quando comparado aos controles (3,3-1,7 mm). Os resultados deste estudo indicaram que a cirurgia periodontal regenerativa com PDME oferece um benefício adicional em termos de ganhos de NIC, reduções de PS e previsibilidade de resultados em relação aos retalhos de preservação de papila sozinhos (Tonetti *et al.*, 2002).

Em 2009, Esposito *et al.* demonstraram numa revisão sistemática com meta-análise do banco de dados *Cochrane* que o uso das PDME sozinhas após 1 ano melhorou significativamente os níveis de redução de PS quando comparado a um placebo ou controle. Uma meta-análise incluindo 9 estudos mostrou que os locais tratados com PDME apresentaram melhorias estatisticamente significativas de NIC (diferença média de 1,1 mm) e redução de PS (0,9 mm), quando comparado ao placebo ou controle, embora tenha sido encontrado um alto grau de heterogeneidade (Esposito *et al.* 2009).

Uma recente revisão sistemática e meta-análise, por Materasso *et.al.* (2015), de 12 estudos relatando 434 pacientes descobriu que a combinação de material de enxerto ósseo + PDME levou a melhores resultados estatisticamente significativos. Nesse estudo, o ganho médio de NIC foi de 3,76, +/- 1,07 mm após o tratamento com PDME + enxerto ósseo e de 3,32, +/- 1,04 mm após o tratamento apenas com PDME. A redução média da DP foi de 4,22, +/- 1,20 mm em locais tratados com PDME + enxerto ósseo e rendeu 4,12, +/- 1,07 em locais tratados apenas com PDME.

No entanto, é interessante notar que, embora a combinação de alguns materiais de enxerto ósseo com PDME pareça favorecer a regeneração periodontal, muitos outros estudos não mostram nenhum benefício adicional quando comparados ao material de enxerto ósseo sozinho ou às PDME sozinhas. (Lekovic *et. al.* 2000, Velasquez-Plata *et. al.* 2002, Zucchelli *et al.* 2003, Gurinsky *et al.* 2004, Kuru *et al.* 2006, Guida *et al.* 2007, Trombelli & Farina 2008).

Agrali *et.al.* (2016) combinaram as PDME com enxerto ósseo autógeno ou isoladas em defeitos intra-ósseos em pacientes com periodontite crônica. Foram tratados 30 defeitos intra-ósseos profundos em 12 pacientes, de forma aleatória com PDME e enxerto ósseo autógeno, PDME sozinha ou apenas desbridamento de retalho aberto. O fator de crescimento transformador β -1 foi examinado no fluido crevicular gengival antes e após a cirurgia. Segundo os autores, não houve diferenças clínicas e radiográficas aparentes entre o grupo combinado e as PDME sozinhas, enquanto o nível do fator de crescimento transformador do fluido curricular gengival β -1 aumentou na fase de cicatrização e mostrou-se afetado positivamente.

III. DISCUSSÃO

A presente revisão narrativa permite comparar a utilização das PDME sozinhas ou associadas a outros biomateriais regenerativos no tratamento de regeneração tecidual e periodontal de defeitos infra-ósseos. Segundo a literatura, torna-se indispensável a cooperação do paciente para conseguir manter os benefícios resultantes dos tratamentos realizados, tais como um bom controle da placa bacteriana (Cortellini & Tonetti, 2015) e cessação tabágica (Corrêa, *et.al.*, 2010).

Os resultados dos diferentes estudos parecem ser semelhantes no que diz respeito à capacidade de preenchimento do defeito ósseo, ganho de NIC e redução da PS nas diferentes tipologias de tratamento. Heiji *et.al.* (1997), que foram os pioneiros dos estudos sobre a aplicação das PDME, mostraram que o emprego deste material combinado com o desbridamento de retalho aberto, garantia um ganho ósseo progressivo de 2,6 mm. O mesmo estudo realizado posteriormente por Froum *et.al.* (2001), demonstrou que a aplicação das PDME levava a um preenchimento três vezes maior, quando comparado ao desbridamento de retalho aberto sozinho.

Tonetti *et.al.* (2002) compararam a aplicação das PDME em retalho de preservação de papila simplificado e modificado, e o mesmo retalho sozinho, em 172 pacientes com periodontite crônica avançada com defeitos maiores ou iguais a 3 mm. Os resultados deste estudo também indicaram que a utilização das PMDE oferecem benefícios adicionais na qualidade do tratamento, nomeadamente, os defeitos testes ganharam cerca de 0,6 mm de NIC quando comparado aos defeitos de controle e a redução da bolsa também foi significativamente maior no grupo das PDME.

Numerosos estudos clínicos têm fornecido evidências da melhoria após a aplicação das PDME sozinhas, mas foram levantadas preocupações sobre a natureza viscosa das PDME, que pode não ser suficiente para evitar o colapso do retalho e manter o espaço para regeneração periodontal. Para superar esta limitação e melhorar os resultados clínicos, foram testadas combinações de PDME com membranas de barreira e/ou materiais de enxertos. (Trombelli & Farina, 2008). Embora os resultados tenham demonstrado que os três procedimentos regenerativos resultaram em uma melhora significativamente maior dos parâmetros clínicos em comparação com a cirurgia de retalho convencional, resultados comparáveis relatados por outros grupos, indicaram que para o tratamento de defeitos intra-ósseos únicos e auto-contidos, o uso adicional de uma membrana de barreira em combinação com PDME não levou a melhorias adicionais quando comparado às PDME sozinhas, ou a GTR sozinho (Minabe *et al.* 2002, Sipos *et al.* 2005). Por essas razões, mais pesquisas foram realizadas combinando PDME com um material de enxerto ósseo.

Materasso *et al.* (2015), realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de 12 estudos, com o total de 434 pacientes, comprovando que a combinação de material de enxertos ósseos + PDME levava a melhores resultados, estatisticamente significativos. No entanto, é importante observar que muitos outros estudos não notaram nenhum benefício adicional quando comparados material de enxerto ósseo sozinho ou PDME sozinhas. Um estudo similar foi realizado por Agrali *et al.* (2016), utilizando material de enxerto ósseo autógeno + PDME ou PDME isoladas e segundo os autores não houve diferenças radiográficas e clínicas aparentes entre o grupo combinado e as PDME sozinhas.

Os diversos estudos apontam então, que as PDME sozinhas, em relação aos retalhos convencionais levam a melhorias significativas, entretanto, entre a utilização das PDME sozinhas ou combinadas com outros biomateriais regenerativos, não há diferenças consideráveis.

É importante considerar que os resultados dos tratamentos regenerativos são também limitados por fatores associados ao grau de severidade da doença, o tipo de defeito ósseo presente e os fatores locais e sistêmicos envolvidos na patogênese da doença (Calado *et al.*, 2021).

A combinação das PDME com diversos materiais e/ou estratégias de tratamento também demonstrou resultados animadores em vários estudos. Uma questão na avaliação do potencial das PDME é que apenas os resultados de estudos de curto prazo estão disponíveis no momento.

Desta forma, ensaios bem controlados de longo prazo avaliando sua eficácia em procedimentos regenerativos em relação aos tratamentos existentes são essenciais (Fan e Wu, 2022).

IV.CONCLUSÃO

O presente trabalho permite concluir que as PDME são um material que pode ser utilizado em diversos casos na regeneração de defeitos infra-ósseos. Segundo a literatura, as PDME possuem a capacidade de mimetizar as fases embrionárias da odontogênese. Desta forma, torna-se um excelente indutor da formação dos tecidos periodontais, possuindo características anti-inflamatórias e capacidade de reduzir as bactérias.

As PDME demonstraram-se eficazes quando comparadas ou combinadas com outros biomateriais regenerativos.

Apresentam inúmeras vantagens entre as quais a facilidade de utilização, não precisar de cobertura antibiótica e não precisar de uma segunda intervenção cirúrgica, como as membranas não-reabsorvíveis.

Segundo a literatura, entre as limitações é importante considerar a consistência do material, a sua viscosidade que, como mencionado anteriormente, pode não ser suficiente para evitar o colapso do retalho e manter o espaço para regeneração periodontal.

São necessários mais estudos, com protocolos similares para deste modo poder fazer comparações mais precisas entre os diversos artigos científicos publicados.

V. BIBLIOGRAFIA

Agrali, Ö, *et.al.*, (2016). Evaluation of Gingival Crevicular Fluid Transforming Growth Factor- β 1 level after Treatment Of Intrabony Periodontal Defects with Enamel Matrix Derivatives and Autogenous Bone Graft: a randomized controlled clinical trial, *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 19(4), pp. 535-543.

Beresescu G.F., *et.al.* (2017). Clinical Outcomes after Regenerative Periodontal Therapy with Emdogain, *Acta Medica Marisiensis*, 63(3), pp.136-139

Calado, P., Paulino, P.G., e Maciel, M., (2021). Materiais biocompatíveis com procedimento de regeneração periodontal, *Tecnologias Emergentes na Saúde: inovações e tendências na gestão dos cuidados em saúde*, cap. 7, pp. 105-123.

Camargo, G.A., *et.al.*, (2012). Utilização do plasma rico em plaquetas na odontologia, *Odon-tologia Clínico-Científica*, 11(3) [em linha]. Disponível em <<http://revodonto.bvsalud.org>>. [Consultado em 01/05/2022]

Carlo, E.C., (2006). Técnica da Regeneração Tecidual Guiada (RTG) na Reparação da Mandíbula de Cão, *Revista Ceres*, 53(307) pp. 350-356.

Chen, F. *et.al.* (2010). A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine, *Biomaterials*, 31(31), pp. 7892-7927.

Corrêa, M.G., *et.al.* (2010). The Impact of Cigarette Smoke Inhalation on the Outcome of Enamel Matrix Derivative Treatment in Rats: Histometric Analysis, *Journal of Periodontology*, 81(12), pp. 1820-8.

Corrêa, M.G. *et.al.* (2013). Histometric Analysis of the Effect of Enamel Matrix Derivative on the Healing of Periodontal Defects in Rats With Diabetes, *Journal of Periodontology*, 84(9), pp. 1309-1318.

Correna, C., *et.al.* (2006). Técnica da Regeneração Tecidual Guiada (RTG) na Reparação da Mandíbula de Cão, *Revista Ceres*, 53(307), pp. 350-356.

Cortellini, P. e Tonetti, M.S., (2015). Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects, *Periodontology 2000*, 68(1), pp. 282-307.

Doblaré, M., (2004). Modeling bone tissue fracture and healing: a review, *Engineering Fracture Mechanics*. 71(13-14), pp. 1809-40.

Esposito, M., *et.al.* (2009). Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), pp. 1-51.

Fan, L., e Wu, D., (2022). Enamel Matrix Derivates for Periodontal Regeneration: Recent Developments and Future Perspectives, *Journal of Healthcare Engineering*, vol. 2022, [em linha]. Disponível em <www.hindawi.com>. [consultado em 30-04-2022]

Fardin, A.C., *et.al.* (2010). Enxerto ósseo em odontologia: revisão de literatura, *Innov Implant J*, 5(3), pp. 48-52.

Froum, S.J., *et.al.* (2001). A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12- month re-entry study, *J Periodontol*, 72(1), pp. 25-34.

Graziani F, *et.al.*, (2019). Enamel matrix derivative stabilizes blood clot and improves clinical healing in deep pockets after flapless periodontal therapy: A Randomized Clinical Trial., *J Clin Periodontol*. 46(2), pp. 231-240.

Hoffmann T., *et.al.*, (2016). Three-year Results Following Regenerative Periodontal Surgery of Advanced Intrabony Defects with Enamel Matrix Derivative Alone or Combined with a Synthetic Bone Graft, *Clinical Oral Investigation*, 20(2), pp. 357-364.

Hasegawa, Y., Takayama, T. e Iwano, Y., (2021). Clinical classification of tooth position in the alveolar bone housing with periodontal defects, *Journal of Dental Sciences*, 16(2), pp. 795-798.

Kao, R.T., Nares, S., e Reynolds M.A., (2015). Periodontal Regeneration – Intrabony Defects: A Systematic Review From the AAP Regeneration Workshop, *J Periodontol*, 86(2), pp. 77-104.

Lindhe, J., (2010) Terapia Periodontal Regenerativa 5 ed., *In: Cortellini, P., e Tonetti M.S. (Eds.) Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. pp. 1710-12

Materasso, M., *et.al.* (2015). Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. A systematic review and meta-analysis, *Clin Oral Invest*, 19(7), pp. 1581-93.

Maymon-Gil, T., *et.al.* (2016). Enamel Matrix Derivative Promotes Healing of a Surgical Wound in the Rat Oral Mucosa, *Journal of Periodontology*, 87(5), pp. 601-609.

Miron, R.J., *et.al.* (2016). Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future, *J Clin Periodontol*, 43(8), pp. 668-83.

Nishio, C., (2008). O que há de novo na Odontologia, *Revista Dent.Press Ortodon. Ortop. Facial*, 13(4) [em linha]. Disponível em < <https://doi.org/10.1590/S1415-54192008000400002>>. [Consultado em 29-04-2022]

Pietruska, M.D., (2001). A comparative study on the use of Bio-Oss and enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal bone defects, *Eur J Oral Sci*, 109(3), pp. 178-81.

Pinho, M.P., Lima, C., e Faria, A.R., (2005). Regeneração Periodontal em Defeitos Infra-Ósseos, *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 46(4), pp. 227-241.

Sculean, A., *et.al.* (2007). The Application of an Enamel Matrix Protein Derivative (Emdogain) in Regenerative Periodontal Therapy: A Review, *Medical Principles and Practice*, 16(3), pp. 167-80.

Sculean, A., *et.al.* (2015). Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review, *Periodontology 2000*, Vol. 68, pp. 182-216.

Seshima F., *et.al.* (2017). Periodontal Regenerative Therapy with Enamel Matrix Derivative in the Treatment of Intrabony Defects: a prospective 2-year study, *BMC Research Notes*, 10(1), p. 256.

Shirakata, Y., *et.al.* (2014). Periodontal healing after application of enamel matrix derivative in surgical supra/infrabony periodontal defects in rats with streptozotocin-induced diabetes, *Journal of Periodontal Research*, 49(1), pp. 93-101.

Silvestri, M., Rasperini, G. e Milani, S., (2011). 120 Infrabony Defects Treated With Regenerative Therapy: Long-Term Results, *J Periodontol*, 82(5), pp. 668-75.

Toffani, C., *et.al.*, (2011). Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas na Regeneração Periodontal, *Revista Dental Press De Periodontia e Implantologia*, 5(1), pp.76-85.

Tonetti, M.S. e Jepsen S. (2014). Clinical efficacy of periodontal plastic surgery procedures: Consensus Report of Group 2 of the 10th European Workshop on Periodontology, *Journal of Clinical Periodontology*, 41(15), pp. 26-43.

Tonetti, M.S., *et.al.* (2020). Periodontal infrabony defects: Systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery, *Journal of Clinical Periodontology*, 48(1), pp. 101-114.

Villa, O., *et.al.*, (2015). Subfractions of enamel matrix derivative differentially influence cytokine secretion from human oral fibroblasts, *Journal of Tissue Engineering*, Vol. 6, pp. 1–11.

Wang, H., *et.al.* (2005). Enamel Matrix Protein Interactions, *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(6), pp- 1032-39.

Zwahlen, R.A., *et.al.*, (2009). Comparison of two resorbable membrane systems in bone regeneration after removal of wisdom teeth: a randomized-controlled clinical pilot study, *Clinical Oral Implants Res.*, 20(10), pp. 1084-91