

ESTUDO SOBRE A APLICAÇÃO DE PROTEÍNAS DERIVADAS DA MATRIZ DE ESMALTE NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL: REVISÃO DA LITERATURA

Sinopse

Nívea Maria de FREITAS *

Cláudio Mendes PANNUTI **

Abstract

Ana Vitória IMBRONITO ***

SINOPSE

A regeneração dos tecidos periodontais é o principal objetivo da terapêutica periodontal. Várias modalidades de tratamento, como os vários tipos de enxertos ósseos, a desmineralização da superfície radicular, a regeneração tecidual guiada, ou diferentes fatores de crescimento têm sido empregados para se atingir este objetivo.

Recentemente, proteínas derivadas da matriz de esmalte foram introduzidas como uma alternativa para se obter a regeneração periodontal. Estas proteínas estão envolvidas na formação do cimento acelular, durante o desenvolvimento dental, sugerindo que elas podem ser utilizadas na regeneração dos tecidos periodontais.

O propósito deste trabalho foi resumir informações sobre as proteínas derivadas da matriz de esmalte (EMD), com ênfase nos seus efeitos sobre a cicatrização e regeneração dos tecidos periodontais.

UNITERMOS: Doença periodontal. Regeneração periodontal. Reparação. Proteínas. Fatores de crescimento. Amelogeninas.

INTRODUÇÃO

A regeneração dos tecidos periodontais é um processo complexo que envolve diferentes tipos de células (GARRETT³, 1996). O crescimento, a forma e a função celular são modulados por interações altamente específicas entre as células e suas matrizes extracelulares. Uma variedade de fatores contribuem para a estimulação e controle dos processos de crescimento como: hormônios, elementos neurais, contatos proximais com células homólogas ou heterólogas, interações com a matriz extracelular e fatores de crescimento que regulam a mitogênese, a quimiotaxia e a diferenciação celular durante o processo de cicatrização (TERRANOVA, WIKESJÖ¹¹,

1987; GARRETT³, 1996).

Derivados de matriz de esmalte (EMD) têm sido utilizados como uma nova modalidade no tratamento da regeneração periodontal, pois segundo HAMMARSTRÖM *et al.*⁶ (1997), eles são capazes de promover proliferação, migração, adesão e diferenciação das células associadas com a cura da dos tecidos periodontais, *in vivo*. A diferenciação celular pode ser semelhante a dos ameloblastos e odontoblastos de secretar fatores essenciais para o desenvolvimento da dentina e esmalte.

AMELOGENINAS

As amelogeninas são uma família de proteínas da matriz extracelular do esmalte que regulam o início e o crescimento dos cristais de hidroxiapatita durante a mineralização do esmalte. Há evidências que este material age diretamente na formação do cemento, pois durante o desenvolvimento embrionário, estas proteínas de esmalte estão envolvidas na formação de dentina. A formação de dentina é dependente da interação entre a matriz e a célula, e estudos *in vitro* (HAMMARSTRÖM⁵ 1997) demonstraram que as células mesenquimais do folículo dental quando expostas às proteínas de matriz de esmalte, desenvolvem uma matriz de tecido duro, a qual, acredita-se ser cemento. O propósito dos derivados da matriz de esmalte é formar cemento, entretanto, quando as células do ligamento periodontal são expostas a esta matriz, ocorre o aumento na proliferação celular, no total de proteínas sintetizadas e no número de nódulos mineralizados (GESTRELIUS *et al.*⁴, 1997). Embora as amelogeninas sejam a maioria das proteínas nos derivados de matriz de esmalte, é evidente que este extrato contenha moléculas reguladoras do crescimento e outros fatores de crescimento incluindo proteínas ósseas morfogenéticas (COCHRAN *et al.*² 1999).

HAMMARSTRÖM⁵ (1997) realizou um estudo com o objetivo de sustentar a idéia que proteínas da matriz de esmalte estão envolvidas na formação do cemento acelular e, também, que elas tem a capacidade de induzir a regeneração deste mesmo tipo de cemento. Neste estudo foram utilizados 5 pré-molares humanos, extraídos por razões ortodônticas, que possuíam os ápices abertos e cerca de 1/2 ou 2/3 das raízes formadas. Os resultados mostraram que as proteínas de matriz de esmalte (amelogenina) estão presentes no processo de formação da porção final das raízes, que as proteínas da matriz de esmalte estão envolvidas no desenvolvimento do cemento e que elas podem ser usadas nos processo de regeneração do cemento acelular extrínscico.

HEIJL *et al.*⁸ (1997) realizaram um estudo em humanos com o objetivo de comparar o efeito das proteínas de matriz de esmalte (Emdogainá) + retalho de Widman modificado e o uso de placebo + retalho de Widman modificado. Os resultados revelaram que houve um ganho clínico de inserção no grupo teste e controle após 8 meses, de em média, 2,1mm e 1,5mm, respectivamente; após 16 meses de 2,3mm e 1,7mm, respectivamente e após 36 meses de 2,2mm e 1,7mm,

respectivamente. Análises radiográficas mostraram um ganho ósseo, após 36 meses, de 2,6mm nos sítios tratados com Emdogainâ , o que corresponde a cerca de 36% de ganho em relação a situação inicial ou 66% de preenchimento do defeito.

As proteínas de matriz de esmalte têm sido propostas como uma nova modalidade de tratamento para a regeneração periodontal. SCULEAN *et al.*¹⁰ (1999) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar clinicamente a aplicação destas proteínas de esmalte (Emdogainâ) no tratamento de defeitos periodontais intra-ósseos. O tratamento 32 defeitos intra-ósseos de 2 ou 3 paredes com profundidade de sondagem de no mínimo 6 mm resultou em redução média de profundidade clínica de sondagem de $8,7 \pm 1,5$ mm (baseline) para $4,3 \pm 1,6$ mm após 8 meses, a retração gengival aumentou de $1,8\text{mm} \pm 1,2\text{mm}$ para $3,3 \pm 0,9\text{mm}$, o nível clínico de inserção mudou de $10,6 \pm 1,9\text{mm}$ para $7,6 \pm 1,8\text{mm}$ e formação de tecido ósseo foi observada, radiograficamente, em 26 dos 32 defeitos.

PONTORIERO *et al.*⁹ (1999) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a alteração do nível clínico de inserção após a aplicação de proteínas de matriz de esmalte ou membranas em defeitos ósseos angulares. 40 indivíduos com presença de doença periodontal avançada e generalizada, dois defeitos ósseos angulares e contra-laterais localizados cada um na mandíbula ou maxila, foram divididos em 4 grupos de 10 pessoas. Três grupos receberam tratamento com membranas (Guidorâ , Resolutâ e Periodontal, PTFE-e, materialâ) e um grupo recebeu tratamento com proteínas derivadas de matriz de esmalte (Emdogaimâ). Em cada paciente havia um defeito utilizado como teste e que recebia membrana ou o fator de crescimento e o outro defeito era utilizado como controle, sendo tratado com cirurgia periodontal convencional ou também recebia um veículo em gel. A membrana não reabsorvível foi removida após 4 semanas e os pacientes foram reexaminados após 12 meses. Os resultados mostraram que as 4 modalidades de regeneração parecem ter efeitos iguais no que se refere ao ganho clínico de inserção e na diminuição da profundidade clínica de sondagem e são superior somente quando comparadas às cirurgias periodontais a retalho.

HEDEN⁷ (2000) avaliou o uso de proteínas derivadas da matriz de esmalte (Emdogainâ) no tratamento de 72 defeitos periodontais intra-ósseos. A eficácia do tratamento foi avaliada após 12 meses através da redução da profundidade clínica de sondagem, do ganho do nível de inserção e, radiograficamente, pelo ganho ósseo. Concluiu-se que o tratamento com Emdogaimâ em defeitos intra-ósseos de uma ou duas paredes, resultou em 41% de ganho de inserção, 54% de redução da profundidade clínica de sondagem e, radiograficamente, cerca de 70% dos defeitos ósseos foram preenchidos.

BOYAN *et al.*¹ (2000) conduziram um estudo, em ratos, com o objetivo de examinar se as proteínas derivadas de matriz de esmalte possuíam a habilidade de induzir a formação de novo osso no músculo da perna de ratos e se estas proteínas aumentavam a propriedade de indução óssea do osso desmineralizado (DFDBA). 32 ratos foram divididos em 8 grupos que receberam os seguintes tratamentos:

2mg EMD; 4mg EMD; DFDBA inativo humano; DFDBA inativo + 2mg EMD; DFDBA inativo + 4mg EMD; DFDBA ativo; DFDBA ativo + 2mg EMD e DFDBA ativo + 4mg EMD.

Análises histológicas após 56 dias, sugeriram que nos sítios que continham DFDBA inativo, 2mg EMD, 4mg EMD, DFDBA + 2 ou 4mg EMD não induziram a formação de novo tecido ósseo e que nos locais com DFDBA ativo ou DFDBA ativo + 2mg EMD a formação de novo tecido ósseo foi induzida. DFDBA ativo + 4mg EMD resultou em aumento de indução óssea.

Com o propósito de determinar a resposta dos fibroblastos humanos presentes no ligamento periodontal e no tecido gengival frente às proteínas de matriz de esmalte VAN DER PAUW *et al.*¹² (2000) conduziram um estudo *in vitro*. Populações de fibroblastos foram obtidas da gengiva marginal e do ligamento periodontal de pré-molares e terceiros molares extraídos de 10 indivíduos com periodonto saudável. Estas células foram cultivadas por um período de 5 à 8 semanas e após este tempo foi empregado EMP dissolvido no veículo de PGA ou colágeno tipo I purificado + veículo de PGA ou somente o veículo de PGA. Os resultados mostraram que EMP tem efeito estimulatório na união e expansão das células do ligamento periodontal, em um período de 24 horas, mas após 48 horas os fibroblastos gengivais também começam a se unirem e a se expandir. Entretanto, quando ambos os grupos de fibroblastos foram cultivados com colágeno tipo I purificado, mostraram rápida união e expansão. A expressão da atividade da fosfatase alcalina foi significativamente aumentada sobre a influência de EMP, especialmente nos fibroblastos do ligamento periodontal. Tanto os fibroblastos do ligamento periodontal como os gengivais aumentam os níveis de TGF- β 1 na presença de EMP. EMP não influencia a incorporação de 3H-timidina pelos fibroblastos gengivais e do ligamento.

CONCLUSÕES

Com base na revisão da literatura, podemos concluir que:

- 1- a aplicação clínica das amelogeninas pode aumentar a regeneração dos tecidos periodontais;
- 2- as amelogeninas estão envolvidas na formação do cimento acelular.

ABSTRACT

The regeneration of periodontal tissues is the final goal of periodontal therapy. Many treatment modalities, such as various types of bone grafts, root surface demineralization, guided tissue regeneration, or different growth factors, have been used to accomplish this goal.

Recently, enamel matrix protein derivative was introduced as an alternative for

obtaining periodontal regeneration. These proteins are involved in the formation of acellular cementum during tooth development, suggesting that they can be used to regenerate periodontal tissues.

The purpose of the present study was to summarize current information on enamel matrix derivative (EMD), with emphasis in their effects in periodontal wound and regeneration.

KEY WORDS: Periodontal diseases. Periodontal regeneration. Protein. Growth factors. Amelogenin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BOYAN, B.D. et al. Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. **J Periodontol**, v.71, n.8. p. 1278-1286, Aug. 2000.
2. COCHRAN, D.L. et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. **J Periodontol**, v. 70, n.2, p. 139-150, Feb. 1999.
3. GARRETT, S. Periodontal regeneration around natural teeth. **Ann Periodontol**, v.1, n.1, p.621-666, Nov. 1996.
4. GESTRELUIS, S. et al. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. **J Clin Periodontol**, v. 24, n.9, p.685-692, Sep. 1997.
5. HAMMARSTRÖM, L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. **J Clin Periodontol**, v. 24, n.9, p.658-668, Sep. 1997.
6. HAMMARSTRÖM, L.; HEIJL, L.; GESTRELIUS, S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. **J Clin Periodontol**, v. 24, n.9, p.669-677, Sep. 1997.
7. HEDEN, G. A case report study of 72 consecutive Emdogain® -treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after 1 year. **Int J Periodont Rest Dent**, v.20, n.2, p. 127-139, 2000.
8. HEIJL, L.; SVÄRDSTRÖM, G.; ÖSTGREN, A. Enamel matrix derivative (Emdogain®) in the treatment of intrabony periodontal defects. **J Clin Periodontol**, v. 24, n.9, p.705-714, Sep. 1997.
9. PONTORIERO, R.; WENNSTRÖM, P. R.; LINDHE, J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. **J CLIN PERIODONTOL**, v. 26, p. 833-840, 1999.

10. SCULEAN, A. et al. Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain): a report of 32 cases. **Int J Periodont Rest Dent**, v. 19, n.2, p. 157-163, 1999.

11. TERRANOVA, V.P.; WISKEJÖ, U.M.E. Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of function of cells of the periodontium. **J Periodontol**, v.58, n. 6, p.371-380, Jun. 1987.

12. VAN DER PAUW, M.T. et al. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor β 1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. **J PERIODONTOL**, v.71, n.1, p.31-43, Jan. 2000.

* Especialista em Periodontia

** Doutor em periodontia pela FOUSP

*** Doutora em Periodontia pela FOUSP

