

Matriz derivada de esmalte em periodontia: Resultados clínicos

Enamel matrix derivative in periodontics: Clinical outcomes

Derivado de la matriz del esmalte en periodoncia: Resultados clínicos

Recebido: 15/12/2025 | Revisado: 22/12/2025 | Aceitado: 22/12/2025 | Publicado: 23/12/2025

Ribamar Lazanha Lucateli¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1161-3999>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: ribamarlazanha@usp.br

Marina Angélica Marciano²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6244-2531>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: marinama@unicamp.br

Thiago Bessa Marconato Antunes²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6594-3948>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: thiagobessa1999@gmail.com

Michel R. Messora¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-9645>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: m.messora@fcrp.usp.br

Resumo

A busca por biomateriais capazes de estimular a regeneração dos tecidos periodontais é constante. A literatura descreve amplamente a utilização de diferentes biomateriais e técnicas cirúrgicas, como enxertos ósseos, regeneração tecidual guiada e fatores de crescimento. Com a descoberta das proteínas derivadas da matriz do esmalte em 1997, surgiu uma nova perspectiva para as terapias regenerativas periodontais. Desde então, a matriz derivada do esmalte (MDE) passou a receber destaque devido à sua capacidade moduladora dos processos regenerativos. A MDE tem sido avaliada em diferentes abordagens terapêuticas periodontais, incluindo defeitos supra-ósseos e infra-ósseos, lesões inter-radiculares (furca) e recessões gengivais, bem como em associação com diversos biomateriais. O objetivo desse estudo foi elucidar, por meio de uma revisão da literatura atualizada, os resultados clínicos das diferentes aplicações da MDE e suas possibilidades regenerativas na terapia periodontal contemporânea. Os estudos analisados indicam que a anatomia dos defeitos exerce influência direta nos resultados clínicos, sendo observadas maiores melhorias em defeitos infra-ósseos mais profundos. No tratamento desses defeitos, especialmente os verticais e as lesões de furca mandibulares, a MDE apresenta resultados significativos quando associada à terapia periodontal básica, embora não demonstre superioridade em relação ao uso de membranas. Em recessões gengivais, a MDE mostra benefícios nos parâmetros clínicos e contribui para o processo de revascularização. Quanto à associação com outros biomateriais, a literatura aponta vantagem principalmente quando combinada ao enxerto ósseo bovino. Já sua associação com osso autógeno, biovidros e plasma rico em fibrina não apresenta benefícios adicionais significativos. Assim, os resultados reforçam seu uso.

Palavras-chave: Proteínas do esmalte dentário; Reabsorção óssea; Regeneração tecidual guiada periodontal.

Abstract

The search for biomaterials capable of stimulating periodontal tissue regeneration is ongoing. The literature extensively describes the use of different biomaterials and surgical techniques, such as bone grafts, guided tissue regeneration, and growth factors. With the discovery of enamel matrix-derived proteins in 1997, a new perspective emerged for periodontal regenerative therapies. Since then, enamel matrix derivative (EMD) has gained prominence due to its ability to modulate regenerative processes. EMD has been evaluated in different periodontal therapeutic approaches, including supraosseous and infraosseous defects, interradicular lesions (furcation defects), and gingival recessions, as well as in association with various biomaterials. The aim of this study was to elucidate, through an updated literature review, the clinical outcomes of different applications of EMD and its regenerative potential in contemporary periodontal therapy. The analyzed studies indicate that defect anatomy directly influences clinical outcomes, with greater improvements observed in deeper infraosseous defects. In the treatment of these defects,

¹ Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Brasil.

² Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

especially vertical defects and mandibular furcation lesions, EMD shows significant results when associated with basic periodontal therapy, although it does not demonstrate superiority compared with membrane-based approaches. In the treatment of gingival recessions, EMD demonstrates benefits in clinical parameters and contributes to the revascularization process. Regarding its association with other biomaterials, literature indicates advantages mainly when combined with bovine bone grafts. In contrast, its association with autogenous bone, bioglasses, and platelet-rich fibrin does not show significant additional benefits. Thus, the results reinforce the clinical applicability of EMD.

Keywords: Dental enamel proteins; Bone resorption; Guided tissue regeneration periodontal.

Resumen

La búsqueda de biomateriales capaces de estimular la regeneración de los tejidos periodontales ha sido constante en la investigación odontológica. La literatura describe ampliamente el empleo de distintos biomateriales y técnicas quirúrgicas, tales como injertos óseos, regeneración tisular guiada y el uso de factores de crecimiento. Con el descubrimiento de las proteínas derivadas de la matriz del esmalte en 1997, se introdujo una nueva perspectiva en las terapias regenerativas periodontales. Desde entonces, la matriz derivada del esmalte (MDE) ha adquirido relevancia debido a su capacidad para modular los procesos biológicos involucrados en la regeneración periodontal. La MDE ha sido evaluada en diversos abordajes terapéuticos periodontales, incluidos defectos supraóseos e infraóseos, lesiones interradiculares (furcaciones) y recesiones gingivales, así como en asociación con diferentes biomateriales. El objetivo del presente estudio fue dilucidar, mediante una revisión actualizada de la literatura, los resultados clínicos de las distintas aplicaciones de la MDE y su potencial regenerativo en la terapia periodontal contemporánea. Los estudios analizados indican que la anatomía de los defectos periodontales influye directamente en los resultados clínicos, observándose mayores mejoras en defectos infraóseos más profundos. En el tratamiento de estos defectos, especialmente los defectos verticales y las lesiones de furca mandibulares, la MDE presenta resultados clínicos favorables cuando se asocia a la terapia periodontal básica, aunque no demuestra superioridad en comparación con el uso de membranas en procedimientos de regeneración tisular guiada. En el manejo de las recesiones gingivales, la MDE muestra beneficios en los parámetros clínicos evaluados y contribuye positivamente al proceso de revascularización tisular. En cuanto a su asociación con otros biomateriales, la literatura señala una ventaja principalmente cuando se combina con injertos óseos bovinos. Por el contrario, su asociación con hueso autógeno, biovidrios y plasma rico en fibrina no demuestra beneficios clínicos adicionales significativos. En conjunto, los resultados refuerzan la indicación de la MDE como una alternativa eficaz en la terapia regenerativa periodontal.

Palabras clave: Proteínas del esmalte dental; Resorción ósea; Regeneración tisular guiada periodontal.

1. Introdução

A doença periodontal atualmente é uma das enfermidades bucais de maior relevância e com acometimento na ordem de aproximadamente 90% da população mundial (Pihlstrom, Michalowicz & Johnson, 2005). Com prevalência significativa, a doença periodontal é explicitada em um estudo de Eke et al. (2012), no qual os autores verificaram que um em cada dois indivíduos americanos com 30 anos de idade ou mais apresentavam a moléstia. E tal prevalência se torna ainda mais alarmante quando fica evidenciado que, em adultos com 65 anos ou mais, a prevalência aumenta, atingindo a escala de 64% destes indivíduos.

A doença periodontal consiste em uma condição patológica inflamatória crônica, modulada pelo hospedeiro, e de causas multifatoriais. Na periodontite, a destruição tecidual é um processo dinâmico, com períodos de estabilidade e de remissão, sempre ajustados pela interação entre hospedeiro e bactérias, e modificados por diversos fatores sistêmicos e/ou ambientais que influenciam tal progressão e severidade da doença (Salvi et al., 1997; Page & Kornman, 1997). Caso não tratada, a periodontite acarreta em destruição severa e progressiva das estruturas de suporte periodontal, incluindo o ligamento periodontal e o osso alveolar, culminando em perda dos níveis clínicos de inserção (Pihlstrom et al., 2005; Smiley et al., 2015). Uma das mais significativas sequelas da periodontite é a destruição óssea, a qual pode ter como devastadora consequência a perda dentária (Lindhe & Lang, 2018).

Por muito tempo, os defeitos ósseos periodontais foram considerados um grande desafio na Periodontia (Lindhe & Lang, 2018). Quando em 1958, surge uma classificação proposta por Goldman & Cohen, 1958, na qual os defeitos ósseos periodontais foram nomeados em três tipos: defeitos supra-ósseos (horizontais), defeitos infra-ósseos (verticais) e defeitos inter-radiculares (lesões de furca). Os defeitos infra-ósseos podem também ser subdivididos de acordo com o número de

paredes remanescentes, e receberem também a denominação de “cratera interproximal” quando ocorrer a perda óssea na crista interdentária e entre as paredes vestibular e lingual circundantes (Goldman & Cohen, 1958; Karn et al., 1984). Em 2000, Weinberg & Eskow sugeriram enfaticamente que apenas defeitos angulares de 3 paredes deveriam ser denominados intra-ósseos, enquanto todos os outros defeitos ósseos verticais deveriam ser denominados infra-ósseos.

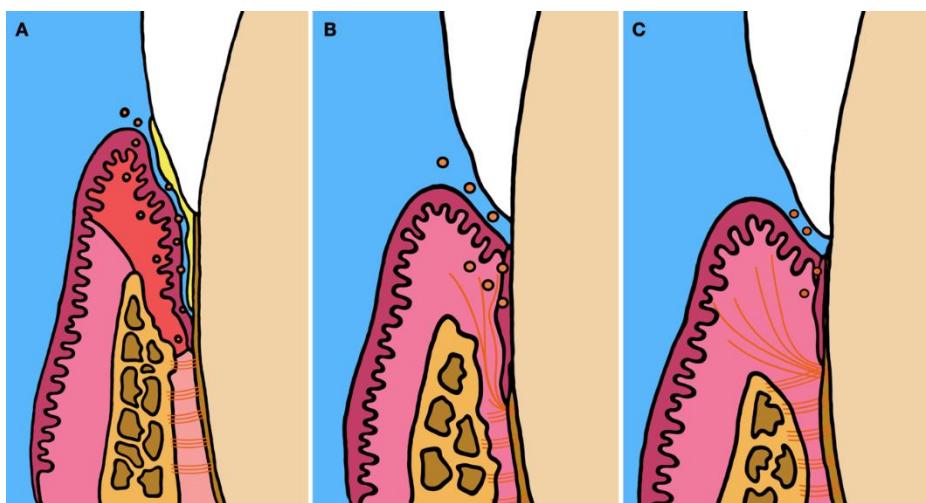
Quanto ao tratamento destes defeitos ósseos periodontais, é importante ressaltar que seria ideal estarem vinculados à regeneração dos tecidos periodontais de suporte. Sabendo-se e enfatizando que sob condições normais, a regeneração do periodonto é um processo fisiológico contínuo. Há a formação de novas células e tecidos para substituírem àqueles que maturaram e morreram, fenômeno este denominado “turn-over”. Este processo manifesta-se através da atividade mitótica do epitélio gengival, do tecido conjuntivo e do ligamento periodontal, da formação de novo osso e pela deposição contínua de cimento. Para que se tenha a regeneração periodontal em condições patológicas, é necessário o restabelecimento de condições para a formação de um novo cimento com fibras de colágeno inseridas, ligamento periodontal e osso alveolar (Wikejö & Selvig, 1999; Bosshardt & Sculean, 2009).

Em 1957, Prichard demonstrou que os defeitos intra-ósseos de três paredes poderiam ser preenchidos novamente com osso posteriormente à realização de uma cirurgia de raspagem subgengival. Entretanto, diversos estudos histológicos subsequentes demonstraram que o estabelecimento de uma “nova inserção” não pode ser alcançado por meio da raspagem subgengival, mas sim a formação de um epitélio juncional longo. Karring, Nyman e Lindhe (1980) e Nyman et al. (1980) demonstraram que tanto as células provenientes dos tecidos gengivais quanto as provenientes do osso alveolar não possuem a capacidade de estabelecer condições que possibilitem a formação de um novo tecido de inserção. As únicas células que demonstraram ter capacidade para formar uma nova inserção foram as células provenientes do ligamento periodontal.

Assim reforçaram os estudos de Melcher, 1976; onde a cicatrização dos defeitos periodontais é determinada pelo tipo de células que primeiramente colonizam a superfície radicular exposta. Esta cicatrização pode ser invadida por quatro grupos de células: células epiteliais, células ósseas, células do tecido conjuntivo e as células do ligamento periodontal. No caso de serem as células epiteliais a proliferar ao longo da superfície radicular, a cicatrização resultará na formação de um epitélio juncional longo (Wikejö & Selvig, 1999). Se por outro lado forem as células do tecido conjuntivo as primeiras a colonizar, poderá ocorrer a reabsorção radicular. Se forem as células ósseas as primeiras a entrar em contato com a superfície radicular pode resultar em reabsorção óssea ou anquilose (Melcher, 1976; Karring, et al., 1980).

Para que a regeneração periodontal ocorra é necessária a migração e fixação de células progenitoras do ligamento periodontal na superfície radicular previamente tratada, e a proliferação e maturação destas numa inserção fibrosa, organizada e funcionalmente inserida no cimento recém formado. Paralelamente, é necessário que as células progenitoras do tecido ósseo migrem, proliferem e murem em conjunto com o ligamento periodontal em regeneração (Wikejö & Selvig, 1999). É importante salientar que o cimento tem um papel essencial para a fixação das fibras do ligamento periodontal na superfície radicular. A nova inserção de tecido conjuntivo requer a formação de um novo cimento a uma superfície radicular previamente doente, a qual foi modificada após a terapia periodontal (Bosshardt & Sculean, 2009). Por esta razão, a cementogênese tem sido amplamente estudada (Bosshardt & Sculean, 2009; Saygin, Giannobile, & Somerman, 2000; Zeichner-David, 2006; Liu, et al., 2020). Portanto, fundamental é saber, que as diferentes modalidades do tratamento periodontal visam cessar a progressão da doença e, idealmente reverter o processo destrutivo, levando à regeneração dos tecidos periodontais perdidos.

Figura 1 - Desenhos esquemáticos e ilustrativos: (A) A Inflamação na região do periodonto evidenciando o início da reabsorção óssea; (B) Processo de Reparo periodontal, evidenciado pela formação de epitélio juncional longo; e (C) Regeneração periodontal, caracterizada pela “nova inserção” das fibras do ligamento periodontal. Fonte: Thiago Bessa M. Antunes adaptada de Bosshardt e Sculean (2009).



Fonte: Thiago Bessa M. Antunes adaptada de Bosshardt e Sculean (2009).

É muito importante destacar que, diante da regeneração, os defeitos infra-ósseos são os com mais significativo potencial (Wikejö & Selvig, 1999). A relação entre a parede óssea e a superfície radicular associada ao defeito, é um fator decisivo para o êxito da regeneração periodontal. A morfologia dos defeitos afeta a disponibilidade de elementos celulares e vasculares necessários para regeneração do defeito, bem como o suporte estrutural fornecido pelo osso alveolar circundante, que influencia a estabilidade do coágulo (Wikejö & Selvig, 1999). Os defeitos de 3 paredes, de 2 paredes estreitos (crateras interproximais) e as lesões de furca grau II mandibulares são os com melhor previsibilidade e indicação para a regeneração periodontal. Dessa mesma forma, os defeitos ósseos mais estreitos e profundos têm maior previsibilidade de tratamento do que os amplos e superficiais (Wikejö & Selvig, 1999; Nibali, et al., 2021). Os defeitos infra-ósseos com menos de 3 mm de profundidade são geralmente tratados com terapia não cirúrgica, ou se necessário, com cirurgia ressecativa. Atualmente, não há uma abordagem regenerativa adequadamente previsível para defeitos de apenas 1 parede (Cortellini, Prato & Tonetti, 1993; Nibali, et al., 2021).

Então, várias técnicas cirúrgicas regenerativas têm sido estudadas, de forma isolada ou combinada, destacando-se os enxertos ósseos (Brunsvold & Mellonig, 1993), a regeneração tecidual guiada com a utilização de membranas reabsorvíveis ou não (Jepsen et al., 2002), os fatores de crescimento (Smith et al., 2015), e o uso de proteínas derivadas da matriz do esmalte (Esposito et al., 2009; Miron et al., 2016).

Tanto com o uso de enxertos ósseos quanto na regeneração tecidual guiada, o conceito associado é o de exclusão de células epiteliais na colonização da ferida e a manutenção de espaço para o coágulo sanguíneo (Esposito et al., 2009). Na Periodontia, a utilização de membranas tem como finalidade criar uma barreira física e recobrir o defeito ósseo, o que permite a recolonização por células provenientes do ligamento periodontal, do cimento e do osso alveolar. A formação de uma barreira física protege o coágulo sanguíneo da sua desintegração, resguardando-o. A estabilidade da área da lesão, o coágulo sanguíneo e o espaço adequado para a migração celular, são critérios decisivos para o sucesso da terapia (Nyman, 1991). Por outro lado, os fatores de crescimento atuam de forma a modular as respostas celulares associadas a regeneração, como fixação/adesão celular, sobrevivência celular, proliferação, quimiotaxia e diferenciação (Smith et al., 2015).

Assim significativamente surge o tratamento regenerativo periodontal que tem, como objetivo maior, a reconstrução das áreas anatômicas e periodontais lesadas com o primordial restabelecimento da arquitetura e funcionalidade dos tecidos, ou seja, a restauração do osso complexo, cimento e ligamento periodontal, e consequentemente a preservação dos dentes e dos aspectos estéticos gengivais como um todo (Gestrelius, Lyngstadaas & Hammarström, 2000). Com este objetivo, nos chama a atenção as proteínas da matriz derivada do esmalte (PMDE), comercializadas como Emdogain® pela empresa Straumann (Straumann AG, Basiléia, Suíça). Tal produto possui, como destaque, a característica clínica de mimetizar as fases embrionárias da odontogênese, através da formação de um tecido mineralizado semelhante ao cimento, que serve de matriz para a multiplicação de células provenientes do ligamento periodontal (Hammarström, 1997a). Desde a sua introdução, em 1997, as PMDE têm sido amplamente utilizadas no tratamento periodontal regenerativo. A sua capacidade regenerativa foi demonstrada em diversos estudos e os ensaios clínicos randomizados realizados, desde então, têm evidenciado melhorias clínicas significativas após a sua utilização (Zetterström et al., 1997; Mazzonetto et al., 2021).

As PMDE são constituídas por um conjunto de proteínas amelogênicas e não amelogênicas como as amelinas, proteases, albuminas, enamelinas, e a tufelina (Gestrelius et al., 2000). As proteínas amelogênicas são o grupo constituinte do componente de maior peso da fração orgânica da matriz do esmalte (aproximadamente 90%). Proteínas hidrofóbicas organizam-se em agregados macromoleculares, e formam uma matriz extracelular insolúvel. Estas atuam como controle para a organização estrutural dos cristais de hidroxiapatita em desenvolvimento, promovem a proliferação, migração, adesão e diferenciação de células associadas à cicatrização dos tecidos. O seu papel é, portanto, coadjuvante no desenvolvimento do cimento acelular, do ligamento periodontal e do osso alveolar (Hammarström, 1997b).

Além das amelogeninas, o Emdogain® apresenta, na sua constituição, água e um veículo, composto por uma solução aquosa de éster de alginato de propileno glicol (PGA). Este veículo permite a aplicação do derivado das proteínas do esmalte sob a forma de um gel (Hammarström, 1997b). É importante ressaltar que o veículo, além da biocompatibilidade, facilita nas utilização clínica e compatibilidade com as proteínas derivadas da matriz de esmalte, também apresenta efeitos antimicrobianos significativos. Ele é capaz de reduzir o crescimento de bactérias, suprimindo o crescimento de *Porphyromonas gingivalis* – bactéria anaeróbia, membro do complexo vermelho de Socransky, frequentemente encontrada na microbiota subgengival dos casos com doença periodontal (Socransky & Haffajee, 1994; Esposito et al., 2009). Sendo o material de origem suína, levantou-se a suspeita de poder desencadear reações imunológicas adversas em seres humanos. No entanto, estas proteínas são semelhantes em mamíferos, e o uso da PMDE como coadjuvante em procedimentos periodontais, é considerado seguro clinicamente (Zetterström et al., 1997; Heijl, 1997).

O processo de regeneração pela PMDE inicia-se quando esta é decomposta, através de processos enzimáticos normais de cicatrização, estimulando as células formadoras de cimento a funcionar como uma interface entre o dente e os tecidos adjacentes (Cochran & Wozney, 1999). O conjunto de acontecimentos subjacentes à utilização da PMDE tem o intuito de recriar as fases embrionárias da odontogênese. Um tecido mineralizado, semelhante ao cimento, servirá de matriz para o repovoamento das células provenientes do ligamento periodontal (Hammarström, 1997b; Heijl, 1997; Zetterström et al., 1997). Essa matriz proteica induz, sob forma de substrato, a diferenciação das células estaminais mesenquimais do tecido periodontal, tal como na embriogênese (Miron et al., 2016). Naturalmente as células da bainha epitelial de Hertwig sintetizam e secretam PMDE, que são depositadas na superfície da raiz do dente em formação. Por sua vez, as amelogeninas presentes no gel de Emdogain® precipitam para formar PMDE. As PMDE precipitam-se sobre a superfície da raiz formando uma camada de matriz extracelular, responsável pela atração e proliferação de células mesenquimatosas, provenientes da região sadia do periodonto. Deste modo, estas proteínas desencadeiam fatores de crescimento que compõem os efeitos regenerativos da MDE. Este processo ocorre por uma interação de células da matriz do esmalte, com células indiferenciadas dos tecidos periodontais

vizinhos (Heijl et al., 1997). As steam-cells (células mesenquimais), já no local, diferenciam-se em cementoblastos, que iniciam a formação da matriz do cimento, para a fixação das fibras periodontais. A recente camada de cimento aumenta de espessura, prolongando assim o ligamento periodontal. O defeito é preenchido com ligamento periodontal recém formado no espaço em meses. Paralelamente a este fenômeno, há a formação de novo osso alveolar (Heijl et al., 1997; Sculean et al., 2008).

Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi elucidar, por meio de uma revisão da literatura atualizada, os resultados clínicos das diferentes aplicações da MDE e suas possibilidades regenerativas na terapia periodontal contemporânea. Em acréscimo aos objetivos gerais, os objetivos específicos foram revisar os estudos que avaliam o uso clínico das proteínas da matriz derivada do esmalte (PMDE) em casos de defeitos supra-ósseos (horizontais), defeitos infra-ósseos (verticais), defeitos inter-radiculares (lesões de furca) e recessões gengivais, além de revisar os estudos que avaliam o uso clínico da associação das proteínas da matriz derivadas do esmalte (PMDE) com diferentes biomateriais.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa mista, de caráter documental, baseada em fontes indiretas provenientes de artigos científicos associada a um estudo de natureza qualitativa, sem sistematização de ensaio teórico (Pereira et al., 2018; Gil, 2017), e apoiada em um estudo simples de revisão narrativa da literatura (Fernandes, Vieira, & Castelano, 2023; Casarin et al., 2020; Rother, 2007).

Para identificar os estudos incluídos nesta revisão, foi realizada uma busca bibliográfica na base de dados PubMed. A estratégia de busca utilizou palavras-chave definidas de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH), sendo empregada a seguinte combinação: (“enamel matrix derivatives” OR “dental enamel proteins”) AND (“periodontal diseases” OR “furcation defects” OR “periodontal resorptions” OR “gingival recession”).

Por se tratar de uma pesquisa documental sem o envolvimento direto de pesquisas em pessoas, não se fez necessário passar o presente estudo em comitê de ética institucional.

3. Resultados

3.1 Matriz derivada de esmalte (MDE)

A matriz derivada do esmalte (MDE) é composta por uma série de proteínas como amelogeninas, amelinas, proteases, albuminas, enamelinas, tufelina e esmaltina. As amelogeninas existem em vários tamanhos diferentes e é de longe o componente mais abundante da MDE, constituindo mais de 90% da fração orgânica. Tais amelogeninas apresentam relatos, de terem surgido durante a época dos pré-vertebrados, cerca de 400 milhões de anos atrás (Gestrelus et al., 2000). Essas proteínas foram altamente conservadas ao longo da evolução dos vertebrados, e fazem parte da biomíneralização dos tecidos dentários e das escamas dérmicas. Em 1997a, 1997b, Hammarström, verificou a presença da amelogenina na região apical de pré-molares humanos em formação. Além das amelogeninas, observou-se também um tecido não celularizado, semelhante ao cimento, formado na superfície da matriz do esmalte diante da exposição desta às células mesenquimais do folículo dental.

O princípio da MDE para aplicação na Odontologia é a biomimetização, que é definida como “uma nova ciência que estuda os modelos da natureza e então simula ou se inspira nesses projetos e processos para solucionar problemas humanos”. Com base nas estruturas dentais, a MDE foi desenvolvida mimetizando tais estruturas.

A natureza inicialmente bipolar das moléculas de amelogenina provavelmente promove esse processo de automontagem por alinhamento de regiões hidrofóbicas e hidrofílicas. Enquanto as amelogeninas são insolúveis em pH fisiológico, eles podem ser dissolvidos em pH baixo ou no pH alto. Além disso, sua solubilidade é influenciada também pela

temperatura e, como esperado para interações hidrofóbicas, a melhor solubilidade é obtido a baixa temperatura (1º).

Uma solução aquosa de alginato de propilenoglicol (PGA), um alginato não endurecedor, foi considerado o veículo adequado para MDE, permitindo a aplicação através de uma seringa devido às suas propriedades físicas de afinamento ao cisalhamento. O PGA é viscoso em pH baixos e temperaturas frias, mas quando a acidez é neutralizada e a temperatura se torna aumentada, por exemplo, nos fluidos teciduais, a viscosidade diminui drasticamente e o MDE é liberado, precipitando nas superfícies expostas da área cirúrgica, incluindo a superfície radicular.

Quanto ao papel da bainha epitelial de Hertwig e das proteínas relacionadas ao esmalte no desenvolvimento do cimento acelular, podemos dizer que estão intimamente associados. A bainha radicular epitelial de Hertwig consiste em uma extensão apical do órgão dental e sua camada mais interna representa uma extensão da camada de ameloblastos da coroa (Hammarström, 1997a). Há grandes evidências de que a bainha radicular secreta proteínas da matriz do esmalte durante a formação radicular e estas proteínas estão possivelmente envolvidas na formação do cimento acelular durante o processo de desenvolvimento do dente. Estudos realizados nas duas últimas décadas já davam suporte científico para essa hipótese (Slavkin, 1976; Lindskog, 1982; Lindskog & Hammarström, 1982; Fong, Slaby, & Hammarström, 1996).

3.2 Matriz derivada de esmalte (MDE) na terapia periodontal

O primeiro estudo que relata o uso da MDE na terapia periodontal é de 1997, no qual Hammarström avaliou em macacos o efeito da aplicação local de matriz de esmalte, com e sem diferentes veículos, na regeneração periodontal. Foram levantados retalhos do canino ao 1º molar, em cada lado da maxila e removidos o osso alveolar vestibular, o ligamento periodontal exposto e o cimento. Preparos de MDE suínos sem veículo ou com os veículos alginato de propilenoglicol (PGA), hidroximetilcelulose e dextrano foram aplicados na região do defeito. Em seguida, os retalhos foram reposicionados e suturados. Após o período de 8 semanas verificou-se uma completa regeneração de cimento acelular firmemente aderido a dentina e com fibras colágenas estendendo sobre um osso alveolar recém-formado. Dentre os veículos avaliados no estudo, o PGA associado a amelogenina resultou em regeneração significativa e expressiva dos tecidos periodontais.

Os mecanismos de ação e os resultados da MDE em diferentes modelos de estudo foram demonstrados pela mesma equipe de desenvolvimento da MDE, em 1997. Gestrelus et al. (1997) avaliaram *in vitro* a capacidade da MDE em influenciar as propriedades específicas das células do ligamento periodontal. Foram avaliadas a capacidade de migração, aderência, proliferação, atividade biossintética e formação de nódulos mineralizados. Os resultados demonstraram que a MDE, em condições *in vitro*, foi capaz de formar agregados de proteínas, proporcionando um ambiente propício a interação célula/matriz. Foram observados por meio das metodologias empregadas, aumento na proliferação de células do ligamento periodontal e a formação de nódulos mineralizados, porém não se observou efeito significativo na migração e aderência destas células. Com os resultados, o estudo reforçou o potencial regenerativo da MDE demonstrado anteriormente.

Os resultados promissores da MDE nos procedimentos regenerativos periodontais levaram a empresa Biora (Biora AB, Medeon, Malmö, Suécia), posteriormente adquirida pela empresa Straumann (Figura 2) (Straumann AG, Basileia, Suíça) a patentear o produto desenvolvido pelos pesquisadores Stina Gestrelus, Lars Hammarström e colaboradores, sob o nome comercial de Emdogain® (Patente número US7294352B2).

Figura 2 – Matriz derivada de esmalte Emdogain® (Straumann AG, Basileia, Suíça)



Fonte: Straumann Group – material promocional do produto Emdogain®.

Também em 1997 é publicado o primeiro relato clínico do uso da MDE por Heijl (1997). Uma cirurgia experimental foi realizada em um voluntário saudável para criar um defeito de deiscência vestibular de um incisivo inferior. Após a remoção óssea e condicionamento da superfície radicular exposta, a MDE foi aplicado na superfície radicular. O retalho foi então repositionado e suturado. Após 4 meses, os tecidos foram removidos para análise histológica. A avaliação microscópica revelou a formação de um novo cimento acelular, firmemente aderido à dentina subjacente. Observou-se também um novo ligamento periodontal com fibras colágenas inseridas e funcionalmente orientadas e o osso alveolar regenerado. O novo cimento foi capaz de recobrir 73% do defeito original e o reparo ósseo foi de 65% da altura óssea pré-cirúrgica.

Uma preocupação associada ao uso clínico da MDE era a sua produção a partir de matriz de esmalte suíno e os seus prováveis efeitos imunogênicos. Esta hipótese foi descartada pelos estudos de Zetterström et al. (1997), e Heijl et al. (1997). Os autores além de demonstrarem um potencial imunogênico extremamente baixo da MDE em pacientes, também corroboraram os resultados anteriores, com aumento na inserção e no nível ósseo após tratamento com MDE. Dados semelhantes foram relatados em modelo in vitro por Petinaki, Nikolopoulos e Castanas (1998). A MDE induz uma leve resposta imune, restrita à ativação de uma fração de linfócitos T-CD4.

Desde os primeiros estudos, a MDE já foi avaliada em diferentes terapias periodontais, incluindo o reparo de defeitos supra e infra-ósseos (Yilmaz, Kuru & Altuna-Kiraç, 2003), inter-radiculares (Casarin et al., 2010) e nas recessões gengivais (Modica et al., 2000; Castellanos et al., 2006; Dias et al., 2022). A sua associação a diferentes biomateriais com o intuito de ampliar o potencial de reparo foi também avaliado em diferentes estudos (Lekovic et al., 2000; Sculean et al. 2005; Peres et al., 2013). Todos estes tópicos serão abordados a seguir, de forma subdividida.

3.2.1 MDE no reparo de defeitos ósseos

Com a demonstração da segurança no uso clínico da MDE evidenciada pelo seu baixo potencial imunogênico, evidenciada nos estudos de Zetterström et al. (1997) e Heijl et al. (1997), esta foi amplamente avaliada como coadjuvante em diferentes terapias periodontais relacionadas ao tratamento de defeitos supra-ósseos (horizontais), infra-ósseos (verticais) e inter-radiculares (lesões de furca).

3.2.1.1 Defeitos supra-ósseos (horizontais)

Os defeitos supra-ósseos (horizontais) são o tipo de defeito periodontal menos previsível em abordagens de tratamento regenerativo, não sendo, portanto, considerados uma indicação para procedimentos regeneradores (Wikejö & Selvig, 1999). Isto ocorre, pois, a relação entre a parede óssea e a superfície radicular associada ao defeito, é um fator decisivo para o êxito da

regeneração periodontal (Wikejö & Selvig, 1999). Em defeitos supra-ósseos, a morfologia do defeito é desfavorável à disponibilidade de elementos vasculares e celulares necessários para regenerar o defeito, bem como não há o suporte estrutural fornecido pelo osso alveolar circundante, afetando diretamente a estabilidade tanto do coágulo, quanto dos biomateriais utilizados (Wikejö & Selvig, 1999).

Neste sentido, na literatura há uma série de investigações clínicas avaliando o uso da MDE no tratamento regenerador de defeitos periodontais infra-ósseos (Heijl et al., 1997; Zetterström et al., 1997; Mazzonetto et al., 2021). No entanto, devido à baixa previsibilidade, a literatura é escassa na avaliação de tratamentos regeneradores em defeitos periodontais supra-ósseos. Apenas um estudo avaliou o uso da MDE no tratamento da perda óssea do tipo horizontal. Em 2003, Yilmaz et al., avaliaram o resultado clínico e radiográfico da perda óssea do tipo horizontal durante um período de 8 meses após a cirurgia periodontal com uso associado de MDE. O tratamento de locais rasos pelo retalho convencional com ambas as incisões resultou em tendência à perda de inserção, enquanto o tratamento com MDE manteve os níveis de inserção. Não foi encontrada diferença significativa no grau de sondagem e nos níveis ósseos radiográficos entre os tratamentos. Os autores concluíram que o tratamento com MDE apresentou melhora clínica em relação ao desbridamento convencional do retalho realizado com duas incisões diferentes. As melhorias clínicas foram mais pronunciadas em locais com bolsas periodontais profundas, em vez de rasas, indicando a importância da morfologia.

3.2.1.2 Defeitos infra-ósseos (verticais)

O uso da MDE no tratamento de defeitos infra-ósseos é abordado na literatura por meio de diferentes análises e comparações. Alguns estudos avaliam comparativamente o uso de MDE com tratamentos com membranas reabsorvíveis (Sculean et al., 2001; Zucchelli et al., 2002), raspagem em campo aberto (Parashis & Tsiklakis, 2000; Froum et al., 2001) ou com o uso de plasma rico em fibrina (PRF) (Turkal et al., 2016). Outros estudos abordam o uso da MDE em terapias não cirúrgicas (Gutierrez, Mellonig & Cochran, 2003; Mellonig et al., 2009), em defeitos ósseos angulares (Pontoriero, Wennström & Lindhe, 1999; Heden & Wennström, 2006).

Um dos primeiros estudos que avaliaram o uso da MDE no tratamento de defeitos infra-ósseos em comparação com a regeneração tecidual guiada com o uso de membranas foi o trabalho de Sculean et al. (1999). Os autores avaliaram, por meio de ensaio clínico, o tratamento de defeitos ósseos periodontais profundos com MDE em comparação a membranas reabsorvíveis. Foram selecionados dezesseis pacientes, cada um dos quais exibindo um par de defeitos intraósseos localizados contralateralmente na mesma mandíbula, foram tratados aleatoriamente com MDE ou com uma membrana bioabsorvível. Antes da cirurgia e 8 meses depois, foram avaliados os parâmetros de índice de placa, índice gengival, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, recessão gengival e nível de inserção. Os resultados mostraram que ambas as terapias levaram a melhorias a curto prazo dos parâmetros clínicos investigados.

Avaliando os efeitos da MDE em relação ao uso de membranas no tratamento de defeitos infra-ósseos, Pontoriero et al. (1999), comparou membrana politetrafluoretileno (e-PTFE) com MDE em defeitos ósseos angulares. Após 12 meses da cirurgia, os resultados revelaram que a terapia regenerativa, incluindo o uso de membranas de barreira ou aplicação de MDE em uma superfície radicular instrumentada em um defeito angular e intraósseo, melhorou as variáveis de resultado, como profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica. Além disso, foi demonstrado que as melhorias clínicas foram mais significativas em locais com defeitos profundos do que em locais com defeitos intraósseos rasos.

Sculean et al. (2001), avaliaram os resultados de 4 anos após o tratamento de defeitos intraósseos com MDE ou membranas reabsorvíveis. Os locais tratados com MDE demonstraram alteração média de inserção clínica de 9,8 +/- 2,0 mm para 6,4 +/- 1,6 mm e para 6,8 +/- 1,8 mm em 1 e 4 anos, respectivamente. Os locais tratados com membrana mostraram uma

mudança média de inserção clínica de 9,8 +/- 2,3 mm para 6,6 +/- 1,7 mm em 1 ano e para 6,9 +/- 1,8 mm em 4 anos. Concluiu-se que o ganho de inserção clínica obtido após o tratamento com MDE ou membranas reabsorvíveis pode ser mantido por um período de 4 anos.

Em 2002, Zucchelli et al., compararam membranas de politetrafluoretileno expandido não reabsorvíveis (ePTFE) reforçadas com titânio com as MDE no tratamento de defeitos infra-ósseos, por meio de 3 modalidades cirúrgicas. Foram avaliados a aplicação de MDE e a técnica de preservação de papila simplificada (SPP); o uso de membranas ePTFE reforçadas com titânio e a técnica SPP; e a aplicação da técnica SPP sem terapia adicional. Os resultados de 1 ano indicaram que todas as modalidades de tratamento resultaram em melhorias clinicamente significativas nos níveis de inserção clínica e na profundidade de sondagem. Dessa forma, ambas as técnicas regenerativas (membrana e MDE) avaliadas resultaram em melhorias clínica e estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos em comparação com o procedimento de retalho de acesso sem terapia adicional.

Também comparando o uso de MDE com membranas, Silvestri et al. (2003), avaliaram a eficácia de dois procedimentos diferentes no tratamento de defeitos infra-ósseos: a regeneração tecidual guiada com membranas não reabsorvíveis e o uso de MDE. Quarenta e nove pacientes foram tratados utilizando membranas de ePTFE e quarenta e nove com MDE. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos com membrana e MDE em termos de ganho de inserção, redução de profundidade de sondagem e variação de recessão.

Em 2005, Cortellini e Tonetti avaliaram o desempenho clínico de quatro métodos regenerativos diferentes: membranas de politetrafluoretileno expandido (ePTFE) reforçadas com titânio, membranas bioabsorvíveis sozinhas, membranas bioabsorvíveis com enxerto de substituição óssea ou MDE. Os 12 locais tratados com membranas de ePTFE reforçadas com titânio resultaram em um ganho de inserção clínica de 6,8 +/- 2,2 mm; os 11 casos tratados com terapia combinada mostraram um ganho de inserção clínica de 5,4 +/- 1,7 mm; os sete sítios tratados com barreiras bioabsorvíveis resultaram em 5,9 +/- 1,2 mm de ganho de inserção clínica; e os 10 sítios tratados com MDE ganharam em média 5,9 +/- 1,5 mm de inserção clínica. Não foram observadas diferenças significativas entre as quatro abordagens, sugerindo que todas estas são alternativas viáveis para o tratamento de defeitos infra-ósseos.

Em 2008, Crea, Dassatti, Hoffmann, Zafiropoulos, e Deli, compararam a regeneração tecidual guiada com o uso da MDE para o tratamento de defeitos intraósseos em pacientes com periodontite crônica avançada. A regeneração de defeitos ósseos angulares foi induzida usando membranas não reabsorvíveis ou MDE. Os parâmetros clínicos, incluindo profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, recessão gengival, medição radiográfica da profundidade do defeito, índice de placa e sangramento à sondagem, foram medidos no início e aos 12 e 36 meses após a cirurgia. O tratamento de defeitos intraósseos em pacientes com periodontite crônica avançada usando membrana ou MDE levou a uma melhora significativa dos parâmetros clínicos. Os testes estatísticos aplicados demonstraram melhores resultados com MDE, embora as diferenças absolutas entre as modalidades de tratamento tenham sido pequenas.

A longevidade dos tratamentos realizados com regeneração tecidual guiada com uso de membranas e com a MDE ao longo de 10 anos é avaliada em estudo de 2008, Sculean et al. Os resultados sugerem que os dados clínicos obtidos por meio das 4 abordagens podem ser mantidos por um período de 10 anos.

Alguns estudos compararam o uso da MDE com a raspagem em campo aberto para o tratamento de defeitos infra-ósseos. Em 2000, Okuda et al. compararam os efeitos clínicos e radiográficos do tratamento com MDE ao tratamento controlado por placebo para defeitos infra-ósseos. Trinta e seis defeitos intraósseos foram aleatoriamente designados para tratamento com cirurgia de retalho mais MDE ou cirurgia de retalho mais placebo. Após 12 meses, a redução da profundidade de sondagem foi maior no grupo MDE (3,00 +/- 0,97 mm) em comparação com o grupo placebo (2,22 +/- 0,81 mm). Os

valores médios para ganho de inserção clínica nos grupos MDE e placebo foram 1,72 +/- 1,07 mm e 0,83 +/- 0,86 mm, respectivamente. O ganho de densidade óssea radiográfica foi maior no MDE (20,2 +/- 16,6%) em comparação com o grupo placebo (-3,94 +/- 23,3%). O estudo mostrou que o tratamento com cirurgia de retalho e MDE, comparado à cirurgia de retalho com placebo, produziu melhora clínica significativamente mais favorável nos defeitos periodontais intraósseos.

Os estudos demonstraram que a MDE tem a capacidade de melhorar os parâmetros clínicos em relação a raspagem em campo aberto unicamente, quando usado para tratar defeitos infra-ósseos. Em 2001, Froum et al. compararam os locais de aplicação após 12 meses tratados apenas com raspagem com retalho aberto com aqueles tratados com raspagem com retalho aberto e MDE. Em todas as categorias, o tratamento com MDE (teste) foi superior ao tratamento sem MDE (controle). A redução média de profundidade de sondagem foi 2,7 mm maior com MDE do que os controles. Os ganhos médios de inserção clínica foram 1,5 mm maiores, e o preenchimento médio do defeito ósseo 2,4 mm maior com MDE do que os controles. O estudo indicou que o tratamento de defeitos periodontais intraósseos com MDE é clinicamente superior ao tratamento sem MDE (raspagem com retalho aberto) em todos os parâmetros avaliados.

O uso da MDE em terapias não cirúrgicas foi também avaliado em diferentes estudos. Gutierrez et al. (2003) avaliaram o uso adjuvante da MDE na cicatrização periodontal após terapia periodontal não cirúrgica (raspagem e alisamento radicular). Em cada paciente, dois locais com profundidade de bolsa ≥ 5 mm e com defeitos ósseos angulares radiográficos ≥ 3 mm foram selecionados. Após o exame inicial, foi realizada raspagem e alisamento radicular de boca inteira. Os locais de estudo foram então tratados com EDTA a 24% por 2 min, seguido de irrigação completa com solução salina estéril. Os locais foram então randomizados. O local experimental recebeu aplicação subgengival de MDE (Emdogain®). O local de controle não recebeu tratamento adicional. Aos 3 meses, todos os locais foram reexaminados. Os resultados mostraram alterações estatisticamente significativas na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica em ambos os grupos de tratamento desde o início até 3 meses. A redução média de profundidade de sondagem foi de 2,3 +/- 0,5 mm para locais de controle e 2,0 +/- 0,3 mm para locais experimentais. O ganho médio de inserção clínica foi de 1,8 +/- 0,4 mm para locais de controle e 1,4 +/- 0,3 mm para locais experimentais. A análise estatística, no entanto, não revelou diferença significativa na redução de profundidade de sondagem ou ganho de inserção clínica entre os grupos experimental e controle ($p > 0,4$). Além disso, nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos de tratamento nos índices de sangramento ou placa em 3 meses. Os resultados então sugerem que não há benefício no uso de MDE durante o procedimento de raspagem e alisamento radicular. Resultados discrepantes foram encontrados em estudo semelhante conduzido em 2009 por Mellonig et al. Os autores avaliaram os efeitos clínicos e histológicos da MDE como adjuvante à raspagem e alisamento radicular. Neste estudo, a redução da profundidade de sondagem e o ganho clínico do nível de inserção foram obtidos em três quartos dos espécimes. Três dos quatro espécimes analisados histologicamente demonstraram novo cimento, osso, ligamento periodontal e inserção de tecido conjuntivo. Os resultados sugerem que a MDE pode ser útil como adjuvante para raspagem e alisamento radicular em dentes uniradiculares.

Sobre o efeito da MDE em defeitos ósseos angulares, em 1999, Heden et al., avaliaram o efeito da MDE no tratamento de defeitos infra-ósseos angulares. Em ambos os estudos, os autores verificaram redução na profundidade de sondagem e aumento no nível de inserção após o uso da MDE. No estudo de Pontoriero et al. (1999), entretanto, os resultados foram semelhantes aos obtidos com 3 diferentes membranas, sugerindo que a MDE não trouxe nenhum benefício adicional em comparação às membranas no tratamento de defeitos ósseos angulares. Em 2006, Heden e Wennström, avaliaram novamente os efeitos da MDE em defeitos ósseos angulares. O estudo teve como objetivo desta vez analisar a estabilidade a longo prazo (5 anos) dos ganhos clínicos do nível de inserção após a terapia regenerativa com o uso da MDE. Um ano após a cirurgia regenerativa, houve um ganho médio de inserção clínica de 4,3 mm, uma redução média de profundidade de sondagem de 4,9 mm e um aumento médio de recessão gengival de 0,6 mm. Após 5 anos, houve uma redução média adicional de profundidade

de sondagem de 0,3 mm, ganho de inserção clínica de 1,1 mm e redução na recessão de 0,8 mm. As radiografias revelaram que o defeito ósseo havia sido reduzido em profundidade com uma média de 2,9 mm em 1 ano. Nenhuma mudança estatisticamente significativa na profundidade do defeito foi observada entre 1 e 5 anos de acompanhamento. Assim, os resultados demonstraram estabilidade a longo prazo (5 anos) no tratamento de defeitos angulares com MDE.

O efeito de múltiplas exposições a MDE no tratamento de defeitos infra-ósseos foi avaliado por Heard et al. (2000). Todos os pacientes avaliados foram submetidos a pelo menos 2 procedimentos cirúrgicos, separados por 8 semanas, com aplicação da MDE na superfície radicular dos dentes. Adicionalmente foram realizadas medições dos tecidos moles no dia da cirurgia e 6 meses após a cirurgia para verificar a redução da profundidade de sondagem e os ganhos nos níveis de inserção clínica. Os resultados não revelaram nenhuma reação clinicamente detectável que não pudesse ser atribuída a sequelas pós-operatórias normais. Não houve diferenças nos sintomas relatados entre o sexo do paciente, primeiro e segundo procedimentos, ou defeitos intraósseos e não intraósseos. Os fumantes apresentaram uma incidência estatisticamente significativamente maior de sintomas graves de hipersensibilidade radicular, dor de dente e inchaço em comparação com não fumantes ($n = 21$). A redução média da profundidade de sondagem foi de $3,8 \pm 1,5$ mm (2 a 9 mm), enquanto o ganho clínico médio do nível de inserção foi de $2,8 \pm 1,7$ mm (0 a 8 mm). Os achados do estudo demonstram que a MDE é segura para uso no tratamento de defeitos periodontais e que usos múltiplos não têm impacto negativo na cicatrização periodontal. Além disso, foi demonstrado um ganho estatisticamente significativo na inserção clínica e redução na profundidade de sondagem.

Recentemente foi avaliado por Mazzonetto et al. (2021) os resultados clínicos, radiográficos e centrados no paciente da terapia com MDE em defeitos intraósseos em pacientes com periodontite agressiva (AgP) e compará-los com aqueles em pacientes com periodontite crônica (CP). A profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica melhoraram para todos os grupos, e o AgP /MDE apresentou um ganho de inserção clínica maior ($2,4 \pm 1,0$ mm) quando comparado aos pacientes controle AgP ($1,6 \pm 1,6$ mm) após 12 meses. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos AgP/MDE e CP/MDE. Não foram observadas diferenças radiográficas entre os grupos em nenhum momento. Os resultados permitiram concluir que a terapia com MDE em defeitos intraósseos promove benefícios adicionais em pacientes com periodontite agressiva, apresentando uma taxa de regeneração semelhante em comparação aos pacientes com periodontite crônica, e tem se mostrado uma terapia viável para o tratamento de indivíduos com periodontite agressiva.

3.2.2 Defeitos inter-radiculares (lesões de furca)

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 cimento e novo ligamento periodontal (Wikejö & Selvig, 1999).

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 regeneração tecidual guiada nem a MDE 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 raspagem e alisamento radicular 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. Em 1998, Araújo e Lindhe, avaliaram, por meio de modelo animal, o uso de gel de MDE em defeitos de furca grau III sobre superfícies radiculares em comparação a defeitos sem a sua aplicação (controle). O reparo dos defeitos foi avaliado histologicamente. Após o período de 4 meses, em ambos os grupos os defeitos haviam se reparado, com o tecido ósseo e periodontal em continuidade estrutural com o cimento radicular recém-formado e sem diferença quantitativa de tecido neoformado entre os grupos. Entretanto, o cimento formado na porção apical do defeito de furca tratado com a MDE foi diferente em relação ao grupo controle, sendo composto por um cimento acelular com espessura variável.

A partir de 2004, diversos estudos avaliaram o tratamento de lesões de furca mandibulares com o uso da MDE. Em 2004, Jepsen et al. compararam o MDE com membranas de barreira bioabsorvível para o tratamento de defeitos de furca de Classe II vestibular mandibular. Ambas as modalidades de tratamento levaram a melhorias clínicas significativas. Houve uma redução significativamente maior na profundidade da furca horizontal e uma incidência comparativamente menor de dor/inchaço pós-operatório após a utilização da MDE em comparação com a terapia com membrana. No mesmo ano, Meyle et al. avaliaram os mesmos parâmetros, porém encontraram resultados semelhantes entre o tratamento com MDE comparado ao procedimento com membrana. Em 2006, Hoffmann et al. avaliaram os efeitos dos fatores do paciente no resultado do tratamento regenerativo de defeitos de furca classe II mandibulares com MDE e regeneração tecidual guiada. Os resultados mostraram que em pacientes com 54 anos de idade ou mais, em homens, em não fumantes e em pacientes com "má" higiene, os locais tratados com MDE mostraram uma redução média significativamente maior dos parâmetros (idade), (gênero, higiene) e (tabagismo, higiene) quando comparados com locais tratados com regeneração tecidual guiada. Os resultados forneceram uma indicação de um possível efeito de fatores do paciente sobre o resultado do tratamento regenerativo de defeitos de furca classe II mandibulares.

Outro estudo que avaliou o tratamento de lesões de furca de classe II mandibulares foi o estudo de Chitsazi et al. (2007), em que se observaram diferenças significativas entre as MDE e a terapia de raspagem em campo aberto, em termos de nível de inserção clínico horizontal. Houve ganho de 40 e 13% nas MDE e na terapia de raspagem em campo aberto, respectivamente; no nível ósseo horizontal, com um ganho de 40% no grupo onde foram aplicadas MDE e 16,7% no grupo de terapia de raspagem em campo aberto; e um ganho de 32% do nível ósseo vertical no grupo MDE, 1,47 vezes superior ao da terapia de raspagem em campo aberto. Deste modo, o estudo de Chitsazi et al. (2007) demonstrou que a utilização de MDE resulta em melhorias significativamente superiores que a terapia de raspagem em campo aberto.

Apesar de vários estudos já terem confirmado a eficácia da MDE 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 MDE 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 a terapia de raspagem em campo aberto com aplicação de EDTA. 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 regeneração tecidual guiada 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 com o uso da MDE em

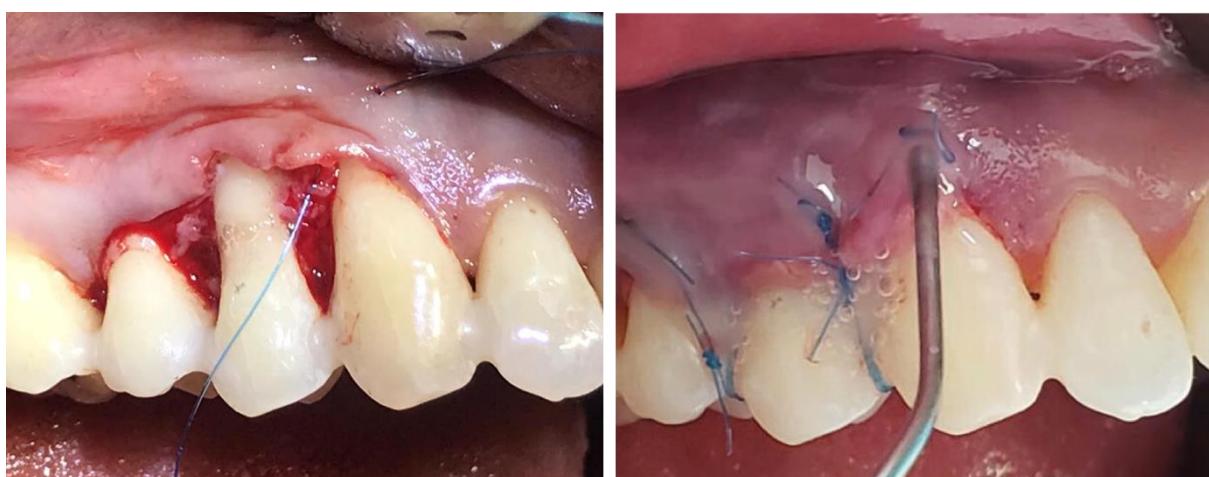
relação a terapia de raspagem em campo aberto com aplicação de EDTA, as MDE apresentaram uma taxa de conversão de classes II em classes I significativamente superior. Deste modo, os autores concluíram que as MDE não promovem uma redução da profundidade de sondagem e ganho dos níveis de inserção clínico e ósseo superiores a terapia de raspagem em campo aberto com aplicação de EDTA em lesões de furca maxilares, mas resultam numa taxa de conversão de classes II em classes I significativamente maior.

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.

3.2.3 MDE em recessões gengivais

A terapia consagrada para a correção de recessões gengivais envolve a realização de técnicas cirúrgicas com enxerto de tecido conjuntivo (Nemcovsky et al., 2004), técnica de retalho posicionado coronariamente (Figura 3) (Modica et al., 2000; Dias et al., 2022) ou técnica de tunelização (Zuhr et al., 2014). Como associação a estas técnicas têm sido proposto o uso da MDE como alternativa para ampliar o sucesso da terapia (Heijl, 1997; Modica et al., 2000; Zucchelli & Mounssif, 2015). Os resultados presentes na literatura são controversos em relação aos benefícios do uso da MDE em associação aos enxertos de tecido conjuntivo.

Figura 3 – Aplicação da matriz derivada de esmalte (MDE) em procedimento de recobrimento radicular por meio da técnica de retalho posicionado coronariamente.



Fonte: Especialização FORP/USP 2019/2022.

Um dos primeiros relatos clínicos do uso da MDE no tratamento de recessões gengivais foi o de Heijl em 1997. Após a criação de um defeito na superfície vestibular do incisivo inferior, foi realizada a aplicação da MDE, com resultados clínicos e histológicos promissores. Posteriormente, estudos clínicos com um número amplo de casos foram publicados. Em 2000, Modica et al., avaliaram por meio de um estudo clínico, o recobrimento de recessões gengivais por meio de retalho posicionado coronariamente com e sem o uso de MDE. Os resultados mostraram que a MDE não melhorou significativamente os resultados clínicos da recessão gengival. Resultados semelhantes foram relatados por Hägewald et al. (2002).

Em 2003, McGuire e Nunn compararam as técnicas de recobrimento radicular com enxerto de tecido conjuntivo subepitelial e por meio do reposicionamento coronário do retalho associado o uso de MDE. Os resultados mostraram que a

adição de MDE ao retalho posicionado coronariamente apresentou um recobrimento radicular semelhante ao enxerto de tecido conjuntivo subepitelial, porém com menor desconforto relatado pelos pacientes, associado à área doadora. Neste mesmo ano, McGuire e Cochran publicaram a segunda parte do estudo, no qual avaliaram histologicamente a diferença entre as duas modalidades cirúrgicas. Os resultados mostraram que o enxerto de tecido conjuntivo subepitelial aderiu à superfície radicular por uma ligação de tecido conjuntivo, com alguma evidência de reabsorção radicular. O retalho posicionado coronariamente com MDE apresentou histologicamente todos os tecidos necessários para a regeneração, dentre eles um novo cimento, fibras do ligamento periodontal e tecido ósseo. As duas modalidades cirúrgicas foram também avaliadas clinicamente por Nemcovsky et al. (2004), tendo encontrado como resultado que o procedimento de enxerto de tecido conjuntivo foi superior ao retalho posicionado coronariamente com MDE, em relação a porcentagem de cobertura e aumento da largura do tecido queratinizado. No mesmo ano, Cueva et al. avaliaram o recobrimento radicular por meio do reposicionamento coronário do retalho com e sem MDE associado. O estudo mostrou que a aplicação da MDE em superfícies radiculares que receberam o retalho posicionado coronariamente aumentou significativamente a porcentagem de cobertura radicular e resultou em aumento significativo do tecido queratinizado, em comparação ao grupo que não recebeu a MDE. Estes resultados foram corroborados pelos de Spahr et al. (2005) e Castellanos et al. (2006).

Em 2000, Rasperini, Silvestri, Schenk, e Nevins, demonstraram o recobrimento de recessão gengival em canino inferior com enxerto de tecido conjuntivo subepitelial associado a MDE. Os autores verificaram o ganho de inserção de 2 mm e de 3 mm no tecido queratinizado. Histologicamente foi possível verificar a migração do epitélio juncional 1,2 mm apical ao sulco. Houve também a formação de novo cimento, inserção de fibras conjuntivas e neoformação óssea. Em 2013, Alkan e Parlar avaliaram o uso da MDE em associação ao enxerto de tecido conjuntivo comparado ao uso da MDE em associação ao retalho posicionado coronariamente. O estudo demonstrou que os procedimentos foram igualmente bem-sucedidos no tratamento de recessão gengival simples (Classe I e II de Miller). Em 2012, McGuire, Scheyer, e Nunn analisaram estes mesmos procedimentos após um período longo de controle. Após 10 anos, os tratamentos permaneceram estáveis, clinicamente eficazes e semelhantes entre si. Em 2020a, Mercado, Hamlet, e Ivanovski compararam os resultados clínicos e centrados no paciente do enxerto de tecido conjuntivo subepitelial com e sem MDE no tratamento de defeitos de recessão periodontal de Miller Classe I e II. A adição de MDE resultou em melhores resultados de cobertura radicular e maiores quantidades de largura de tecido queratinizado. O uso adjuvante de MDE também resultou em redução significativa da dor 14 dias após a cirurgia. Os mesmos autores publicaram uma continuação do estudo no mesmo ano (Mercado, Hamlet, & Ivanovski, 2020b), no qual avaliaram os mesmos parâmetros, mas em recessões periodontais de Miller Classe III e IV. Nestas condições, a adição da MDE ao enxerto de tecido conjuntivo subepitelial resultou em melhores resultados de recobrimento radicular e largura de tecido queratinizado. O uso adjuvante de MDE também resultou em dor significativamente reduzida após 14 dias.

Dias et al. (2022), avaliaram o impacto da MDE na cicatrização periodontal após cirurgia de recobrimento radicular envolvendo o reposicionamento coronário do retalho, em combinação com enxerto conjuntivo subepitelial, avaliando o perfil molecular e de inflamação. As áreas de recessão gengival foram submetidas à cirurgia periodontal com ou sem MDE. Foram analisados os parâmetros de altura e largura da recessão, altura do tecido queratinizado, percentual de recobrimento radicular e espessura gengival do tecido queratinizado. Foram avaliados também os biomarcadores inflamatórios e fatores de crescimento IL-1 β , IL-8, FGF, MIP-1 α e β , PDGF, TNF- α e VEGF. O uso da MDE resultou em um recobrimento significativamente maior, bem como um aumento significativo na expressão de VEGF, sugerindo que a MDE pode contribuir para o processo angiogênico cicatricial.

O uso da MDE foi também avaliado em associação ou em comparação a outras técnicas cirúrgicas para o tratamento de recessões gengivais. Em 2014, Zuh et al. avaliaram por meio de métodos de medição digital 3D os resultados após o

recobrimento radicular cirúrgico pela técnica de túnel com enxerto de tecido conjuntivo subepitelial em comparação com a técnica de retalho posicionado coronalmente com MDE. Os resultados mostraram que a técnica de tunelização proporcionou resultados clínicos significativamente melhores em comparação com a técnica de retalho posicionado coronariamente com MDE. E como continuação do mesmo estudo, Rebele et al. (2014) verificaram que a técnica de tunelização resultou em gengiva mais espessa e melhores resultados clínicos de redução da recessão e cobertura radicular. Em 2019, França-Grohmann et al. avaliaram o tratamento de recessões gengivais por meio de retalho semilunar posicionado coronalmente com associação de MDE. O estudo demonstrou que a adição da MDE proporcionou uma estética significativamente melhor em comparação com a técnica cirúrgica sozinha, de acordo com a avaliação profissional. Houve também uma redução significativa da hipersensibilidade radicular relatada pelos pacientes.

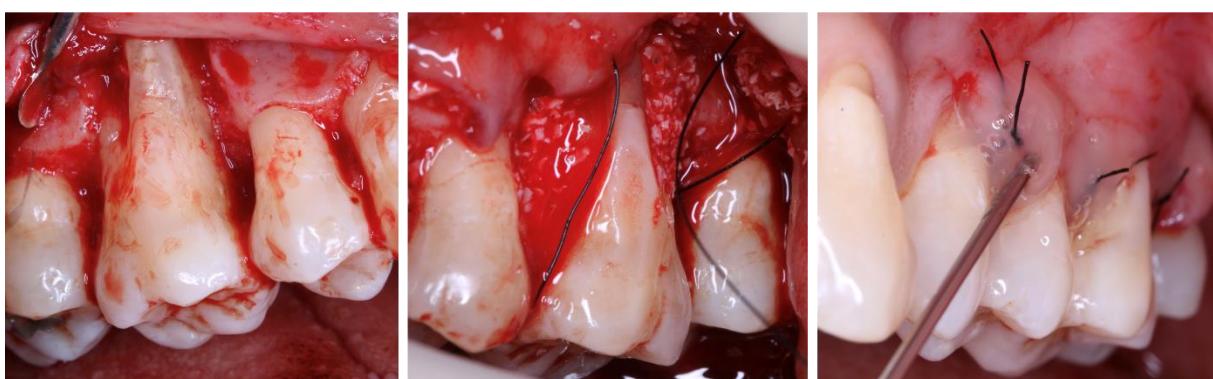
O uso da MDE no reparo da mucosa palatal após procedimento de remoção de enxerto gengival livre foi avaliado recentemente por Miguel et al. (2021). Os pacientes foram divididos em 2 grupos, tendo recebido 0,3 mL de MDE ou não na área doadora. Os resultados demonstraram que não houve nenhuma diferença significativa no reparo entre o grupo que recebeu ou não MDE. Também não resultou em maior conforto aos pacientes evidenciado por meio do número de analgésicos, demonstrando que não houve benefício no uso da MDE aplicado em área doadora.

Em suma, os estudos avaliando o uso da MDE no tratamento de recessões gengivais são controversos, porém em sua maioria sugerem haver algum benefício no uso em associação a técnicas cirúrgicas no reparo tecidual e em diferentes parâmetros avaliados.

3.2.4 Associação da MDE com biomateriais

A literatura acerca do uso de matriz derivada de esmalte (MDE) nas terapias periodontais é vasta e os resultados, muitas vezes, conflitantes. Embora estudos mostrem não haver diferença no uso da MDE, a maioria sugere que há resultados positivos e benéficos na sua utilização como adjuvante às terapias periodontais convencionais. Além do uso da MDE em associação a técnicas cirúrgicas e não cirúrgicas, alguns estudos avaliam a MDE juntamente com biomateriais como osso bovino (Figura 4) (Lekovic et al., 2000; Camargo et al., 2001; Zucchelli et al., 2003), osso autógeno (Guida et al., 2007), vidro bioativo (Sculean et al., 2002; Sculean et al., 2007), beta tricálcio fosfato (Döri et al., 2005; Peres et al., 2013; Losada et al., 2017), fosfato de cálcio (Sculean et al., 2008) e plasma rico em fibrina (Turkal et al., 2016).

Figura 4 – Aplicação clínica da matriz derivada de esmalte (Emdogain®) após o tratamento de lesão de furca no dente 16 com enxerto ósseo bovino particulado (BiOss®).



Fonte: Especialização FORP/USP 2019/2022.

Em estudos de Lekovic et al. (2000), entretanto um dos primeiros estudos, usou avaliar comparativamente a eficácia clínica da MDE usada sozinha ou em combinação com osso bovino no tratamento regenerativo de defeitos periodontais intraósseos. Os resultados mostraram que as profundidades de sondagem pré-operatórias, os níveis de inserção e as medidas ósseas transoperatórias foram semelhantes para os grupos MDE e MDE/ossos bovinos. As medidas pós-cirúrgicas realizadas aos 6 meses revelaram uma redução significativamente maior na profundidade de sondagem no grupo MDE/ossos bovinos quando comparado ao grupo MDE. O grupo MDE/ossos bovinos também apresentou ganho significativamente maior na inserção do que o grupo MDE. Os resultados indicaram que o osso bovino tem a capacidade de aumentar os efeitos dos MDE na redução da profundidade de sondagem, melhorando os níveis de inserção e promovendo o preenchimento clínico do defeito quando comparado aos níveis pré-cirúrgicos. Os achados foram corroborados pelos resultados relatados nos estudos de Velasquez-Plata, Scheyer e Mellonig (2002); Zucchelli et al. (2003) e Gurinsky, Mills e Mellonig (2004). Por outro lado, Scheyer et al. (2002), não encontraram diferença entre a associação da MDE com osso bovino e a MDE sozinha.

A combinação entre osso autógeno e MDE foi também avaliada clinicamente. Em 2007, Guida et al. avaliaram o benefício clínico adicional do osso cortical autógeno particulado quando adicionado ao MDE, comparado ao MDE sozinho, no tratamento de defeitos intraósseos periodontais profundos. Um total de 28 lesões intraósseas foram incluídas neste ensaio clínico controlado e aleatoriamente designados ao grupo MDE (14 defeitos) ou ao grupo MDE + osso autógeno (14 defeitos). Aos 6 e 12 meses, a profundidade de sondagem e nível de inserção clínica melhoraram significativamente desde o início em ambos os grupos. Não foram detectadas diferenças significativas em termos de ganho de inserção clínica e redução de profundidade de sondagem entre os grupos. Os resultados mostraram que os tratamentos com MDE e MDE + osso autógeno levaram a uma melhora significativa nos parâmetros clínicos e radiográficos no seguimento em relação à condição pré-cirurgia. A abordagem combinada resultou em recessão pós-operatória reduzida e aumento da proporção de defeitos com ganho substancial de inserção clínica ($>$ ou = 6 mm).

Além da associação com osso, a combinação com vidro bioativo foi também avaliada. Em 2002, Sculean et al., compararam o tratamento de defeitos intraósseos profundos em relação a combinação de MDE e vidro bioativo, e ao vidro bioativo sozinho. Vinte e oito pacientes com periodontite crônica, cada um apresentando 1 defeito intraósseo, foram tratados aleatoriamente com uma combinação de MDE e vidro bioativo ou apenas com vidro bioativo. As medições dos tecidos moles foram feitas no início e 1 ano após a terapia. Não foram observadas diferenças em nenhum dos parâmetros investigados entre os 2 grupos. A cicatrização ocorreu sem intercorrências em todos os pacientes. Em 1 ano após a terapia, os locais tratados com MDE e vidro bioativo mostraram uma redução na profundidade média de sondagem e uma mudança no nível clínico médio de inserção. No grupo tratado com vidro bioativo, a profundidade de sondagem média foi reduzida. Os resultados mostraram que ambas as terapias levaram a melhorias significativas dos parâmetros clínicos investigados, e a combinação de derivado da MDE e vidro bioativo não parece melhorar adicionalmente o resultado clínico da terapia.

Dados adicionais sobre a combinação da MDE com vidro bioativo foram obtidos por Sculean et al., em 2005. Os autores avaliaram histologicamente a cicatrização clínica de defeitos intraósseos humanos após o tratamento com uma combinação de MDE e vidro bioativo ou apenas vidro bioativo. Seis pacientes exibindo defeitos intraósseos combinados de uma e duas paredes (cinco pacientes) ou de três paredes (um paciente) ao redor dos dentes programados para extração foram incluídos. Seis meses após a cirurgia, os dentes ou raízes foram extraídos, juntamente com alguns dos tecidos moles e duros circundantes, e processados para avaliação histológica; um ganho de inserção clínica foi encontrado em todos os casos. A cicatrização em todos os três defeitos tratados com MDE + vidro bioativo foi caracterizada principalmente por novo cimento com inserção de fibras de colágeno e novo ligamento periodontal; a maioria das partículas de enxerto estava cercada por tecido semelhante ao osso, indicando mineralização contínua. A formação de tecido semelhante ao osso ao redor das partículas do

enxerto foi observada em apenas um dos três espécimes tratados com vidro bioativo. O contato direto entre as partículas de vidro bioativo e a superfície radicular (cimento ou dentina) não foi observado em nenhum dos seis espécimes. Os resultados mostraram que o vidro bioativo sozinho tem baixo potencial para facilitar a regeneração periodontal. No entanto, a combinação de MDE + vidro bioativo resultou na formação de um novo cimento com ligamento periodontal associado, bem como uma melhor mineralização ao redor das partículas de BG.

A longevidade do tratamento com o uso de MDE associado ao vidro bioativo foi demonstrada por Sculean et al. (2007). Os autores verificaram melhorias clínicas com ambas as modalidades regenerativas (MDE e MDE combinado com vidro bioativo), sendo que os resultados positivos destas podem ser mantidas por um período de 4 anos.

Um biomaterial amplamente utilizado em cirurgias odontológicas e periodontais e que vem ganhando espaço atualmente é o β -tricálcio fosfato (β -TCP). Trata-se de um material biocompatível, osteointegrativo e osteocondutor, totalmente bioabsorvível (Saffar, Colombier & Detienville, 1990). A associação deste biomaterial com a MDE vem sendo estudada por diversos autores. Em 2005, Döri et al. compararam a cicatrização de defeitos intraósseos profundos após o tratamento com um MDE combinado com osso particulado (BiOss®) ou β -tricálcico fosfato (β -TCP, Cerasorb®). Vinte e quatro pacientes com doença periodontal avançada, cada um dos quais exibindo um defeito intraósseo, foram tratados aleatoriamente com uma combinação de MDE + osso particulado ou MDE + β -TCP. A avaliação clínica foi realizada no início e 1 ano após a terapia. Não foram observadas diferenças em nenhum dos parâmetros investigados entre os dois grupos. A cicatrização ocorreu sem intercorrências em todos os pacientes. Em 1 ano após a terapia, os locais tratados com MDE + osso particulado mostraram uma redução na profundidade média de sondagem e uma mudança no nível médio de inserção clínica. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em termos de reduções de profundidade de sondagem e ganhos de nível de inserção clínica entre os dois grupos.

A combinação da β -tricálcio fosfato com hidroxiapatita e MDE foi também avaliada. Peres et al. (2013), avaliaram clinicamente as furcas proximais tratadas com hidroxiapatita/ β -tricálcio fosfato (HA/ β -TCP) isolado ou combinado com MDE. Trinta pacientes, apresentando pelo menos um defeito de furca classe II proximal, profundidade de sondagem (PPD) ≥ 5 mm e sangramento à sondagem, foram tratados com: HA/ β -TCP ($n = 15$); raspagem em campo aberto + HA/ β -TCP ($n = 15$); raspagem em campo aberto + HA/ β -TCP + EMD. Ambos os tratamentos levaram a melhorias em todas as variáveis clínicas estudadas.

Além do β -tricálcio fosfato, o fosfato de cálcio foi também avaliado por Sculean et al. (2008) e Losada et al. (2017). Em 2008, Sculean et al., avaliaram clínica e histologicamente a cicatrização de defeitos intraósseos tratados com MDE combinado com fosfato de cálcio bifásico. Os resultados mostraram que a combinação de MDE com fosfato de cálcio bifásico não interferiu no potencial regenerativo relatado para a MDE. No entanto, a combinação de MDE + fosfato de cálcio bifásico resultou em pouco benefício em relação a formação óssea. Em 2017, Losada et al. compararam a combinação de MDE e fosfato de cálcio bifásico com o uso da MDE sozinha. Neste estudo, o tratamento de defeitos infraósseos com MDE, com ou sem fosfato de cálcio bifásico, resultou em resultados significativamente melhores após 12 meses em comparação com as próprias medidas basais. Em contraste, a abordagem combinada não resultou em uma melhora significativa na comparação entre os grupos.

A comparação entre o uso da MDE a aplicação de plasma rico em fibrina (PRF) no tratamento de defeitos infra-ósseos foi feita em 2016 por Turkal et al., 28 sítios foram pareados e tratados aleatoriamente com MDE ou com MDE + PRF. Foram avaliadas medidas clínicas e radiográficas, incluindo o nível de inserção clínica, profundidade de sondagem, recessão gengival, profundidade do defeito, largura do defeito e ângulo do defeito, sendo estes registrados na linha de base e nos seis meses após a terapia. Os resultados mostraram que as medidas clínicas e radiográficas da linha base foram semelhantes para os grupos

MDE e MDE + PRF. Embora as medidas pós-cirúrgicas tenham revelado redução significativa para a profundidade de sondagem e nível de inserção clínica em ambos os grupos, nenhuma diferença intergrupos foi detectada. Quando os grupos MDE e MDE + PRF foram comparados, o preenchimento do defeito também não foi estatisticamente diferente. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos resultaram em melhora clínica significativa no tratamento. Entretanto, a adição de PRF não melhorou os resultados clínicos e radiográficos.

Enfim, os resultados presentes na literatura quanto a associação da MDE com diferentes biomateriais mostrou ser promissora e benéfica para a terapia periodontal em algumas condições clínicas. Entretanto, verifica-se uma escassez nos estudos, o que indica que mais dados são necessários para confirmar as vantagens das combinações.

4. Discussão

O processo de regeneração pode ser definido como a reprodução ou reconstituição de uma parte perdida ou ferida do corpo, de tal forma que a arquitetura e a função dos tecidos perdidos ou lesionados sejam completamente restabelecidas (Wikejö & Selvig, 1999; Bosshardt & Sculean, 2009). De acordo com a Academia Americana de Periodontia (1996), os requisitos para um tratamento periodontal ser considerado um procedimento regenerativo são os seguintes: (i) a neoformação de cimento, ligamento periodontal e osso, coronal à base do defeito, demonstrada histologicamente em tecidos humanos; (ii) ensaios clínicos controlados demonstrando melhoria na inserção clínica e níveis ósseos; e (iii) estudos em animais demonstrando histologicamente a formação de novo cimento, ligamento periodontal e osso (Bosshardt & Sculean, 2009).

A terapia periodontal convencional, aquela que consiste na raspagem e alisamento radicular, para promover a remoção mecânica de biofilme dental, cálculo e cimento contaminado, demonstra resultados satisfatórios quanto à reorganização dos tecidos periodontais, proporcionando diminuição nos níveis de sondagem e inibição da progressão da doença periodontal (Greenstein, 1992; Wikejö & Selvig, 1999). Entretanto, por meio desta terapia, o aumento de inserção clínica refere-se apenas à formação de um epitélio juncional longo e não à formação de novas fibras periodontais inseridas em cimento (Melcher, 1976; Wikejö & Selvig, 1999; Noguchi et al., 2017). No entanto, a ausência de uma nova inserção traz resultados insatisfatórios a longo prazo (Wikejö & Selvig, 1999). As terapias regenerativas por outro lado, permitem o restabelecimento de tecidos de suporte perdidos, o que permite um ganho real de inserção e a correção dos defeitos ósseos (Bosshardt & Sculean, 2009).

Nessa enfática busca pela regeneração dos tecidos periodontais, a literatura é vasta na avaliação de diferentes biomateriais, dentre eles os enxertos ósseos (Brunsvold & Mellonig, 1993), a regeneração tecidual guiada com a utilização de membranas reabsorvíveis ou não (Nyman, 1991; Jepsen, et al., 2002) e os fatores de crescimento (Smith et al., 2015). A descoberta das proteínas derivadas da matriz do esmalte em 1997, trouxe uma nova perspectiva às terapias regenerativas (Esposito et al., 2009; Miron et al., 2016). Uma das grandes características da matriz derivada do esmalte (MDE) é a capacidade moduladora regenerativa. Os estudos demonstram que a MDE é segura em relação a uma possível reação imunogênica (Zetterström et al., 1997; Heijl et al., 1997; Petinaki et al., 1998). Além disso, a MDE possui uma forma de apresentação que favorece o seu uso clínico. A descoberta de um veículo ideal para transportar e manter as proteínas da matriz do esmalte na região necessária, foi fundamental para a sua comercialização. As proteínas da matriz do esmalte têm características hidrofóbicas, o que causa agregação protéica em áreas úmidas, além de se tornarem praticamente insolúveis em pH fisiológico e temperatura corporal. A solubilidade aumenta em pH ácido e/ou alcalino, e em baixa temperatura. Uma formulação líquida adequada deve, desta forma, ter um pH não neutro e permitir uma precipitação gradual da matriz quando as condições fisiológicas são restabelecidas (Hammarström, 1997a, 1997b).

A MDE já foi estudada em diferentes terapias periodontais, e na presente revisão foram analisados os trabalhos que envolveram o uso clínico no reparo de defeitos supra e infra-ósseos (Yilmaz et al., 2003), inter-radiculares (Casarin et al., 2010) e nas recessões gengivais (Modica et al., 2000; Castellanos et al., 2006; Dias et al., 2022). Foram também explorados os estudos que avaliaram a associação da MDE a diferentes biomateriais (Lekovic et al., 2000; Sculean et al., 2005; Peres et al., 2013).

Estudos demonstraram que a MDE atua na proliferação, adesão, biossíntese e formação de nódulos de mineralização e de fibroblastos do ligamento periodontal. No entanto, mostraram que ela não atua no componente migratório das células (Gestrelius et al., 1997; Hägewald et al., 2002). De acordo com esses estudos, podemos considerar que há necessidade da proximidade do ligamento periodontal para facilitar a migração celular ao local do defeito, e, portanto, a quantidade de paredes remanescentes também é relevante para a previsibilidade dos resultados (Melcher, 1976). Estudos mostram que uma maior profundidade dos defeitos leva a maiores ganhos no nível de inserção clínico com o uso da MDE (Gestrelius et al., 2000; Sculean et al., 2005). Estes achados podem explicar os resultados encontrados por Yilmaz et al. (2003). Os autores avaliaram o uso do MDE em defeitos ósseos horizontais e verificaram melhora clínica em locais com bolsas periodontais profundas. Os resultados corroboram com os relatos de Wikejö & Selvig, 1999, que enfatizam a importância da morfologia do defeito no sucesso da terapia periodontal regenerativa e associam uma maior taxa de sucesso, a defeitos de 3 paredes. Dessa forma, a literatura sugere fortemente que o uso da MDE em defeitos ósseos horizontais não é uma indicação viável.

Os estudos comparativos entre o uso da MDE e a técnica de regeneração tecidual guiada com membranas em defeitos infra-ósseos e lesões de furca mandibulares, indicam que ambos os tratamentos proporcionam ganhos de inserção e redução na profundidade de sondagem de forma semelhante (Pontoriero et al., 1999; Sculean et al., 2001; Zucchelli et al., 2002; Silvestri et al., 2003; Jepsen et al., 2004; Meyle et al., 2004; Cortellini & Tonetti, 2005). Por outro lado, Crea et al. (2008) verificaram que a MDE apresentou uma melhora nos parâmetros clínicos significativamente maior em comparação com o uso de membranas não reabsorvíveis. No mesmo ano, Sculean et al., (2008) demonstraram a longevidade de ambas as terapias por um período de 10 anos, o que sugere que elas apresentam resultados benéficos no tratamento de defeitos infra-ósseos. Embora os resultados presentes na literatura indiquem que não há diferença entre as duas modalidades de tratamento, é importante considerar algumas diferenças clínicas. A MDE caracteriza-se pela facilidade de aplicação e menor risco de complicações pós-operatórias, como pode ocorrer nas técnicas de regeneração tecidual guiada, com a exposição da membrana, infecção do sítio tratado, com consequente diminuição do tecido neoformado.

Embora a regeneração completa dos tecidos de inserção não seja totalmente previsível e, até o momento, parcialmente elucidada, foram inúmeros os trabalhos que mostraram a possibilidade de se obter a regeneração por meio do uso da MDE em conjunto com a raspagem periodontal no tratamento de defeitos infra-ósseos e lesões de furca mandibulares (Bosshardt & Sculean, 2009). Os estudos de Okuda et al. (2000), Froum et al. (2001) e Mellonig et al. (2009) demonstram que a associação da MDE com a raspagem e alisamento radicular promove uma melhoria significativa nos parâmetros clínicos de defeitos infra-ósseos comparado à terapia periodontal básica isoladamente. Chitsazi et al. (2007) encontraram resultados semelhantes no tratamento de lesões mandibulares, porém no tratamento de lesões maxilares, não houve diferença, de acordo com Casarin et al. (2008) e Casarin et al. (2010). Segundo os autores, as características anatômicas da região de furca maxilar pode dificultar o acesso e higienização, contribuindo para os resultados. Diante dos resultados, a literatura demonstra que a associação entre a raspagem e alisamento radicular com a MDE pode ser uma importante indicação clínica, uma vez que se tem a oportunidade de ampliar de forma benéfica os resultados clínicos da raspagem.

Os estudos clínicos mostram a possibilidade de combinar a MDE com procedimentos de recobrimento radicular, especialmente em procedimentos com retalho posicionado coronariamente. Cueva et al. (2004), Spahr et al. (2005) e

Castellanos et al. (2006) relataram melhores resultados com a aplicação de MDE em superfícies radiculares que receberam o retalho posicionado coronariamente, do que aqueles sem MDE. O mesmo tem sido relatado em relação ao enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (Alkan & Parlar, 2011; McGuire et al., 2012; Mercado et al., 2020a, 2020b) e ao retalho semilunar (França-Grohmann et al., 2019). Assim, embora haja estudos que questionem o benefício do uso da MDE em técnicas de retalho posicionado coronariamente (Modica et al., 2000; Hägewald et al., 2002), a literatura tem, em sua maioria, apontado para uma vantagem no uso da MDE em diferentes técnicas cirúrgicas. Estes resultados foram reforçados pelo recente estudo de Dias et al. (2022), no qual além de um recobrimento radicular significativamente maior, foi verificado também um aumento na expressão de marcadores (VEGF), sugerindo uma contribuição benéfica no processo de vascularização.

A combinação entre a MDE e diferentes biomateriais tem sido avaliada como uma alternativa para ampliar os benefícios biológicos. A literatura sugere que há uma melhora nos parâmetros clínicos com a associação do osso bovino particulado com a MDE (Lekovic, et al., 2000; Velasquez-Plata et al., 2002; Zucchelli et al., 2003; Gurinsky et al., 2004). Os melhores resultados na literatura quando a MDE foi associada com osso desmineralizado bovino, provavelmente está associado a um aumento na rigidez e na manutenção do espaço, resultando em uma maior formação tecidual (Donos et al., 2004). Já para o osso autógeno, os biovidros, e o plasma rico em fibrina, não são relatadas diferenças significativas (Guida et al., 2007; Sculean et al., 2002; Turkal et al., 2016). Estes resultados indicam que o custo adicional resultante da associação com estes últimos biomateriais pode não ser vantajosa, uma vez que não traz um ganho biológico significativo.

Enfim, clinicamente, a MDE tem mostrado ter uma boa eficácia em longo prazo e benefícios em diferentes aplicabilidades na Periodontia. O uso destas proteínas na terapia de Regeneração Periodontal, introduz conceitos e práticas que atuam a nível celular e molecular para que se obtenha uma melhor regeneração do periodonto. Devido a isso, a busca por novas técnicas e novos materiais tem sido constante, no intuito de melhorar os resultados clínicos alcançados e a previsibilidade dos mesmos (Bosshardt et al., 2005).

5. Conclusão

Os resultados desta revisão de literatura sugerem que a utilização da matriz derivada de esmalte (MDE) é vantajosa em terapias periodontais reconstrutivas em defeitos infra-ósseos e lesões de furca mandibulares, sendo capaz de promover melhorias significativas em termos de ganho ósseo e de nível clínico de inserção, com redução da profundidade de sondagem. Seu uso se mostra também benéfico em procedimentos de recobrimento radicular e em associação a enxertos ósseos.

Referências

- Alkan, E.A., & Parlar, A. (2011). EMD or subepithelial connective tissue graft for the treatment of single gingival recessions: a pilot study. *J Periodontal Res.* 46(6):637-42.
- Alkan, E.A., & Parlar, A. (2013). Enamel matrix derivative (emdogain) or subepithelial connective tissue graft for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 33(5):619-25.
- Araújo, M.G., & Lindhe, J. (1998). GTR treatment of degree III furcation defects following application of enamel matrix proteins. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 25(6):524-30.
- Bosshardt, D.D., & Sculean, A. (2009). Does periodontal tissue regeneration really work? *Periodontol 2000.* 51:208-19.
- Bosshardt, D.D., Sculean, A., Windisch, P., Pjetursson, B.E., & Lang, N.P. (2005). Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. *J Periodontal Res.* 40(2):158-67.
- Brunsvold, M.A., & Mellonig, J.T (1993). Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol 2000.* 1(1):80-91.
- Camargo, P.M., Lekovic, V., Weinlaender, M., Vasilic, N., Kenney, E.B., Madzarevic, M. (2001). The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol.* 28(11):1016-22.

- Casarín, R.C., Ribeiro, E.D.P., Nociti, F.H., Jr, Sallum, A.W., Sallum, E.A., Ambrosano, G.M., & Casati, M.Z. (2008). A double-blind randomized clinical evaluation of enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class-II furcation involvements. *J Clin Periodontol.* 35(5):429-37.
- Casarín, R.C., Ribeiro, E.P., Nociti, F.H., Jr, Sallum, A.W., Ambrosano, G.M., Sallum, E.A., & Casati, M.Z. (2010). Enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class II furcation involvements: a prospective 24-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 37(12):1100-9.
- Casarín, S. T., Porto, A. R., Gabatz, R. I. B., Bonow, C. A., Ribeiro, J. P., & Mota, M. S. (2020). Types of literature review: Considerations of the editors of the *Journal of Nursing and Health*, 10(5). <https://doi.org/10.15210/jonah.v10i5.19924>
- Castellanos, A., Rosa, M.D.L., Garza, M.D.L., & Caffesse, R.G. (2006). Enamel matrix derivative and coronal flaps to cover marginal tissue recessions. *J Periodontol.* 77(1):7-14.
- Chitsazi, M.T., Farahani R.M.Z., Pourabbas, M., & Bahaeddin, N. (2007). Efficacy of open flap debridement with and without enamel matrix derivatives in the treatment of mandibular degree II furcation involvement. *Clin Oral Investig.* 11(4):385-9.
- Cochran, D.L., & Wozney, J.M. (1999). Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000.* 19:40-58.
- Cortellini, P., & Tonetti, M.S. (2005). Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience. *J Periodontol.* 76(3):341-50.
- Cortellini, P., Prato, G.P., & Tonetti, M.S. (1993). Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol.* 64(4):261-8.
- Crea, A., Dassatti, L., Hoffmann, O., Zafiropoulos, G.G., & Deli, G. (2008). Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration or enamel matrix derivative: a 3-year prospective randomized clinical study. *J Periodontol.* 79(12):2281-9.
- Cueva, M.A., Boltchi, F.E., Hallmon, W.W., Nunn, M.E., Rivera-Hidalgo, F., & Rees, T. (2004). A comparative study of coronally advanced flaps with and without the addition of enamel matrix derivative in the treatment of marginal tissue recession. *J Periodontol.* 75(7):949-56.
- Dias, A.T., Menezes, C.C., Kahn, S., Fischer, R.G., da Silva Figueiredo, C.M., & Fernandes, G.V.O. (2022). Gingival recession treatment with enamel matrix derivative associated with coronally advanced flap and subepithelial connective tissue graft: a split-mouth randomized controlled clinical trial with molecular evaluation. *Clin Oral Investig.* 26(2):1453-1463.
- Donos, N., Lang, N.P., Karoussis, I.K., Bosshardt, D., Tonetti, M., & Kostopoulos, L. (2004). Effect of GBR in combination with deproteinized bovine bone mineral and/or enamel matrix proteins on the healing of critical-size defects. *Clin Oral Implants Res.* 15(1):101-11.
- Döri, F., Arweiler, N., Gera, I., & Sculean, A. (2005). Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or beta-tricalcium phosphate. *J Periodontol.* 76(12):2236-43.
- Eke, P.I., Dye, B.A., Wei, L., Thornton-Evans, G.O., & Genco, R.J. (2009). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 91(10):914-20.
- Esposito, M., Grusovin, M.G., Papanikolaou, N., Coulthard, P., & Worthington, H.V. (2009). Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD003875.
- Fernandes, J. M. B., Vieira, L. T., & Castelhano, M. V. C. (2023). Revisão narrativa enquanto metodologia científica significativa: Reflexões técnico-formativas. *REDES – Revista Educacional da Sucesso*, 3(1), 1-7.
- Fong, C.D., Slaby, I., & Hammarström, L. (1996). Amelin: an enamel-related protein, transcribed in the cells of epithelial root sheath. *J Bone Miner Res.* 11(7):892-8.
- França-Grohmann, I.L., Sangiorgio, J.P.M., Bueno, M.R., Casarín, R.C.V., Silvério, K.G., Nociti, F.H. ... Sallum, E.A. (2019). Does enamel matrix derivative application improve clinical outcomes after semilunar flap surgery? A randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 23(2):879-887.
- Froum, S.J., Weinberg, M.A., Rosenberg, E., & Tarnow, D. (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):25-34.
- Gestrelus, S., Andersson, C., Lidström, D., Hammarström, L., & Somerman, M. (1997). In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol.* 24(9 Pt 2):685-92.
- Gestrelus, S., Hammarström, L., Lyngstadaas, P., Andersson, C., Slaby, I., & Hammargren, T. (2007). *Matrix protein composition for treating inflammation* (U.S. Patent No. 7,294,352 B2). U.S. Patent and Trademark Office. <https://patentimages.storage.googleapis.com/09/d7/65/ed8b4f623c4b53/US7294352.pdf>
- Gestrelus, S., Lyngstadaas, S.P., & Hammarström, L. (2000). Emdogain--periodontal regeneration based on biomimicry. *Clin Oral Investig.* 4(2):120-5.
- Gil, A. C. (2017). *Como elaborar projetos de pesquisa* (6^a ed., 2^a reimpr.). Editora Atlas.
- Goldman, H.M., & Cohen, D.W. (1958). The Infrabony Pocket: Classification and Treatment. *The Journal of Periodontology.* 29: 272-291.
- Greenstein, G. (1992). Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *J Periodontol.* 63(2):118-30.
- Guida, L., Annunziata, M., Belardo, S., Farina, R., Scabbia, A., & Trombelli, L. (2007). Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J Periodontol.* 78(2):231-8.

- Gurinsky, B.S., Mills, M.P., & Mellonig, J.T. (2004). Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 75(10):1309-18.
- Gutierrez, M.A., Mellonig, J.T., & Cochran, D.L. (2003). Evaluation of enamel matrix derivative as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 30(8):739-45.
- Hägernald, S., Spahr, A., Rompolo, E., Haller, B., Heijl, L., & Bernimoulin, J.P. (2002). Comparative study of Emdogain and coronally advanced flap technique in the treatment of human gingival recessions. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 29(1):35-41.
- Hammarström, L. (1997a). The role of enamel matrix proteins in the development of cementum and periodontal tissues. *Ciba Found Symp.* 205:246-55; discussion 255-60.
- Hammarström, L. (1997b). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol.* 24(9 Pt 2):658-68.
- Heard, R.H., Mellonig, J.T., Brunsvold, M.A., Lasho, D.J., Meffert, R.M., & Cochran, D.L. (2000). Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol.* 71(11):1715-21.
- Heden, G., & Wennström, J.L. (2006). Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol.* 77(2):295-301.
- Heden, G., Wennström, J., & Lindhe, J. (1999). Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol.* 26(12):855-60.
- Heijl, L. (1997). Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol.* 24(9 Pt 2):693-6.
- Heijl, L., Heden, G., Svärdström, G., & Ostgren, A. (1997). Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol.* 24(9 Pt 2):705-14.
- Hoffmann, T., Richter, S., Meyle, J., Gonzales, J.R., Heinz, B., Arjomand, M. ... Boedeker, R.H. (2006). A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part III: patient factors and treatment outcome. *J Clin Periodontol.* 33(8):575-83.
- Jepsen, S., Eberhard, J., Herrera, D., & Needleman, I. (2002). A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal furcation defects. What is the effect of guided tissue regeneration compared with surgical debridement in the treatment of furcation defects? *J Clin Periodontol.* 29 Suppl 3:103-16; discussion 160-2.
- Jepsen, S., Heinz, B., Jepsen, K., Arjomand, M., Hoffmann, T., Richter, S. ... Meyle, J. (2004). A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal Class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: Study design and results for primary outcomes. *J Periodontol.* 75(8):1150-60.
- Karn, K.W., Shockett, H.P., Moffitt, W.C., & Gray, J.L. (1984). Topographic classification of deformities of the alveolar process. *J Periodontol.* 55(6):336-40.
- Karring, T., Nyman, S., & Lindhe, J. (1980). Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol.* 7(2):96-105.
- Lekovic, V., Camargo, P.M., Weinlaender, M., Nedic, M., Aleksic, Z., & Kenney, E.B. (2000). A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol.* 71(7):1110-6.
- Lindhe, J., & Lang, N.P. (2018). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral* (6^a ed.). Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan.
- Lindskog, S. (1982). Formation of intermediate cementum. II: a scanning electron microscopic study of the epithelial root sheath of Hertwig in monkey. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 2(2):161-9.
- Lindskog, S., & Hammarström, L. (1982). Formation of intermediate cementum. III: 3H-tryptophan and 3H-proline uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 2(2):171-7.
- Liu, J., Zhao, Z., Ruan, J., Weir, M.D., Ma, T., Ren, K., Schneider, A., Oates, T.W., Li, A., Zhao, L., & Xu, H.H.K. (2020). Stem cells in the periodontal ligament differentiated into osteogenic, fibrogenic and cementogenic lineages for the regeneration of the periodontal complex. *J Dent.* 92:103259.
- Losada, M., González, R., García, Á.P., Santos, A., Nart, J. (2017). Treatment of Non-Contained Infrabony Defects With Enamel Matrix Derivative Alone or in Combination With Biphasic Calcium Phosphate Bone Graft: A 12-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 88(5):426-435.
- Mazzonetto, A.L.F., Casarin, R.C.V., Santamaria, M.P., Andere, N.M.R.B., Araújo, C.F., Silva, R.V.C. ... Sallum, A.W. (2021). Clinical, radiographic, and patient-centered outcomes after use of enamel matrix proteins for the treatment of intrabony defects in patients with aggressive periodontitis: A 12-month multicenter clinical trial. *J Periodontol.* 92(7):995-1006.
- McGuire, M.K., & Cochran, D.L. (2003). Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation. *J Periodontol.* 74(8):1126-35.
- McGuire, M.K., Scheyer, E.T., & Nunn, M. (2012). Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue: comparison of clinical parameters at 10 years. *J Periodontol.* 83(11):1353-62.
- Melcher, A.H. (1976). On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol.* 47(5):256-60.

- Mellonig, J.T., Valderrama, P., Gregory, H.J., & Cochran, D.L. (2009). Clinical and histologic evaluation of non-surgical periodontal therapy with enamel matrix derivative: a report of four cases. *J Periodontol.* 80(9):1534-40.
- Mercado, F., Hamlet, S., & Ivanovski, S. (2020a). A 3-year prospective clinical and patient-centered trial on subepithelial connective tissue graft with or without enamel matrix derivative in Class I-II Miller recessions. *J Periodontal Res.* 55(2):296-306.
- Mercado, F., Hamlet, S., & Ivanovski, S. (2020b). Subepithelial connective tissue graft with or without enamel matrix derivative for the treatment of multiple Class III-IV recessions in lower anterior teeth: A 3-year randomized clinical trial. *J Periodontol.* 91(4):473-483.
- Meyle, J., Gonzales, J.R., Bödeker, R.H., Hoffmann, T., Richter, S., Heinz, B. ... Jepsen, S. (2004). A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part II: secondary outcomes. *J Periodontol.* 75(9):1188-95.
- Miguel, M.M.V., Mathias-Santamaria, I.F., Rossato, A., Ferraz, L.F.F., Rangel, T.P., Casarin, R.C.V. ... Santamaria, M.P. (2021). Enamel matrix derivative effects on palatal mucosa wound healing: Randomized clinical trial. *J Periodontal Res.* 56(6):1213-1222.
- Miron, R.J., Sculean, A., Cochran, D.L., Froum, S., Zucchelli, G., Nemcovsky, C. ... Bosshardt, D.D. (2016). Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* 43(8):668-83.
- Modica, F., Del Pizzo, M., Roccuzzo, M., & Romagnoli, R. (2000). Coronally advanced flap for the treatment of buccal gingival recessions with and without enamel matrix derivative. A split-mouth study. *J Periodontol.* 71(11):1693-8.
- Nemcovsky, C.E., Artzi, Z., Tal, H., Kozlovsky, A., & Moses, O. (2004). A multicenter comparative study of two root coverage procedures: coronally advanced flap with addition of enamel matrix proteins and subpedicle connective tissue graft. *J Periodontol.* 75(4):600-7.
- Nibali, L., Sultan, D., Arena, C., Pelekos, G., Lin, G.H., & Tonetti, M. (2021). Periodontal infrabony defects: Systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery. *J Clin Periodontol.* 48(1):100-113.
- Noguchi, S., Ukai, T., Kuramoto, A., Yoshinaga, Y., Nakamura, H., Takamori, Y. ... Hara, Y. (2017). The histopathological comparison on the destruction of the periodontal tissue between normal junctional epithelium and long junctional epithelium. *J Periodontal Res.* 52(1):74-82.
- Nyman, S. (1991). Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 18(6):494-8.
- Nyman, S., Karring, T., Lindhe, J., & Plantén, S. (1980). Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol.* 7(5):394-401.
- Okuda, K., Momose, M., Miyazaki, A., Murata, M., Yokoyama, S., Yonezawa, Y. ... Yoshie, H. (2000). Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol.* 71(12):1821-8.
- Page, R.C., & Kornman, K.S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 14:9-11.
- Parashis, A., & Tsiklakis, K. (2000). Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol.* 27(9):705-13.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [E-book]. Editora da Universidade Federal de Santa Maria. <https://repositorio.ufsm.br/>
- Peres, M.F., Ribeiro, E.D., Casarin, R.C., Ruiz, K.G., Junior, F.H., Sallum, E.A., & Casati, M.Z. (2013). Hydroxyapatite/β-tricalcium phosphate and enamel matrix derivative for treatment of proximal class II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 40(3):252-9.
- Petinaki, E., Nikolopoulos, S., & Castanas, E. (1998). Low stimulation of peripheral lymphocytes, following in vitro application of Emdogain. *J Clin Periodontol.* 25(9):715-20.
- Pihlstrom, B.L., Michalowicz, B.S., & Johnson, N.W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet.* 366(9499):1809-20.
- Pontoriero, R., Wennström, J., & Lindhe, J. (1999). The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 26(12):833-40.
- Prichard, J. (1957). Regeneration of bone following periodontal therapy; report of cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 10(3):247-52.
- Rasperini, G., Silvestri, M., Schenk, R.K., & Nevins, M.L. (2000). Clinical and histologic evaluation of human gingival recession treated with a subepithelial connective tissue graft and enamel matrix derivative (Emdogain): a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 20(3):269-75.
- Rebele, S.F., Zuh, O., Schneider, D., Jung, R.E., & Hürzeler, M.B. (2014). Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part II. Volumetric studies on healing dynamics and gingival dimensions. *J Clin Periodontol.* 41(6):593-603.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem,* 20(2), 5–6. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Saffar, J.L., Colombier, M.L., & Detienne, R. (1990). Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. Histological observations in humans. *J Periodontol.* 61(4):209-16.
- Salvi, G.E., Lawrence, H.P., Offenbacher, S., & Beck, J.D. (1997). Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 14:173-201.
- Saygin, N.E., Giannobile, W.V., & Somerman, M.J. (2000). Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol 2000.* 24:73-98.

- Scheyer, E.T., Velasquez-Plata, D., Brunsvold, M.A., Lasho, D.J., & Mellonig, J.T. (2002). A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 73(4):423-32.
- Sculean A, Donos, N., Blaes, A., Lauermann, M., Reich, E., & Brex, M. (1999). Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J Periodontol.* 70(3):255-62.
- Sculean, A., Barbé, G., Chiantella, G.C., Arweiler, N.B., Berakdar, M., & Brex, M. (2002). Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol.* 73(4):401-8.
- Sculean, A., Kiss, A., Miliauskaitė, A., Schwarz, F., Arweiler, N.B., & Hannig, M. (2008). Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 35(9):817-24.
- Sculean, A., Pietruska, M., Arweiler, N.B., Auschill, T.M., & Nemcovsky, C. (2007). Four-year results of a prospective-controlled clinical study evaluating healing of intra-bony defects following treatment with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol.* 34(6):507-13.
- Sculean, A., Pietruska, M., Schwarz, F., Willershausen, B., Arweiler, N.B., & Auschill, T.M. (2005). Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 32(1):111-7.
- Sculean, A., Windisch, P., Chiantella, G.C., Donos, N., Brex, M., & Reich, E. (2001). Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 28(5):397-403.
- Sculean, A., Windisch, P., Szendrői-Kiss, D., Horváth, A., Rosta, P., Becker, J. ... Schwarz, F. (2008). Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects. *J Periodontol.* 79(10):1991-9.
- Silvestri, M., Sartori, S., Rasperini, G., Ricci, G., Rota, C., & Cattaneo, V. (2003). Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. *J Clin Periodontol.* 30(5):386-93.
- Slavkin, H.C. (1976). Towards a cellular and molecular understanding of periodontics. *Cementogenesis revisited. J Periodontol.* 47(5):249-55.
- Smiley, C.J., Tracy, S.L., Abt, E., Michalowicz, B.S., John, M.T., Gunsolley, J. ... Hanson, N. (2015). Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc.* 146(7):525-35.
- Smith, P.C., Martínez, C., Cáceres, M., & Martínez, J. (2015). Research on growth factors in periodontology. *Periodontol 2000.* 67(1):234-50.
- Socransky, S.S., & Haffajee, A.D. (1994). Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000.* 5:7-25.
- Spahr, A., Haegewald, S., Tsoulfidou, F., Rompola, E., Heijl, L., Bernimoulin, J.P. ... Haller, B. (2005). Coverage of Miller class I and II recession defects using enamel matrix proteins versus coronally advanced flap technique: a 2-year report. *J Periodontol.* 76(11):1871-80.
- Turkal, A.H., Demirer, S., Dolgun, A., & Keceli, H.G. (2016). Evaluation of the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. Six-month results of a randomized, split-mouth, controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 43(11):955-964.
- Velasquez-Plata, D., Scheyer, E.T., & Mellonig, J.T. (2002). Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 73(4):433-40.
- Weinberg, M.A., & Eskow, R.N. (2000). Osseous defects: proper terminology revisited. *J Periodontol.* 71(12):1928.
- Wikesjö, U.M., Selvig, K.A. (1999). Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000.* 19:21-39.
- Yilmaz, S., Kuru, B., & Altuna-Kiraç, E. (2003). Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J Clin Periodontol.* 30(3):197-206.
- Zeichner-David, M. (2006). Regeneration of periodontal tissues: cementogenesis revisited. *Periodontol 2000.* 41:196-217.
- Zetterström, O., Andersson, C., Eriksson, L., Fredriksson, A., Friskopp, J., Heden, G. ... Gestrelius, S. (1997). Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol.* 24(9 Pt 2):697-704.
- Zucchelli, G., & Mounssif, I. (2015). Periodontal plastic surgery. *Periodontol 2000.* 68(1):333-68.
- Zucchelli, G., Amore, C., Montebugnoli, L., & De Sanctis, M. (2003). Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol.* 74(12):1725-35.
- Zucchelli, G., Bernardi, F., Montebugnoli, L., & De Sanctis, M. (2002). Enamel Matrix Proteins and Guided Tissue Regeneration With Titanium-Reinforced Expanded PolytetrafluoroethyleneMembranes in the Treatment of Infrabony Defects: A Comparative Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 73(1):3-12.
- Zuhr, O., Rebele, S.F., Schneider, D., Jung, R.E., & Hürzeler, M.B. (2014). Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part I. Clinical and patient-centred outcomes. *J Clin Periodontol.* 41(6):582-92.