

PROTEÍNAS DERIVADAS DO ESMALTE COMO REGENERADOR PERIODONTAL

THE USE OF ENAMEL- DERIVED PROTEINS AS PERIODONTAL REGENERATOR

Caio César Reis Lima¹

Gabriela Sales Abreu¹

Ingrid Stephanie Sabino Teixeira¹

Simone Angélica de Faria Amormino¹

¹ Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG, Brasil

simoneamormino@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A periodontite é uma doença inflamatória multifatorial que tem início por meio do desenvolvimento da gengivite que quando não tratada evolui para uma periodontite. Por vez, a terapia periodontal não cirúrgica – raspagem e alisamento radicular- são considerados padrão ouro no controle da doença. Entretanto, essa modalidade de tratamento não foi capaz de promover a regeneração dos tecidos periodontais. Desse modo, um novo produto comercializado como “Emdogain” formado pela mistura de proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMD), foi desenvolvido pela agência Straumann; quando usado sobre os tecidos nota-se uma melhora na regeneração dos constituintes do ligamento periodontal, capacidade de induzir a angiogêneses, produção de fibroblastos, aumento da permeabilidade, como também a liberação de fatores de crescimento do ligamento periodontal”. Sendo assim, o objetivo deste estudo é apresentar o uso do Emdogain como um substituto gengival, através de uma revisão da literatura. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma de uma revisão integrativa realizada na base de dados do PubMed. Foram incluídos artigos em inglês disponíveis, produzidos no período de 1995 (ano do início do uso do biomaterial) a 2022 (ano atual ao estudo), que responderam à seguinte pergunta: o biomaterial Emdogain é realmente capaz de proporcionar uma completa reestruturação de forma e função, na estrutura periodontal? **Resultados:** Após a leitura do título e resumo, foram selecionado 54 artigos dos quais selecionamos 15 que demonstram a atuação do biomaterial. **Conclusão:** O Emdogain possui propriedades que são eficazes e que pode ser utilizado como um regenerador dos tecidos periodontais.

Palavras-chave: Proteína derivada da matriz do esmalte. Periodontite. Regeneração.

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is a multifactorial inflammatory disease that begins with the development of gingivitis that, when untreated, progresses to periodontitis. Periodontal disease can be classified into V types according to the involvement of periodontal tissues. At the same time, non-surgical periodontal therapy – scaling and root planing – are considered the gold standard in disease control. However, this treatment modality was not able to promote the regeneration of periodontal tissues. A new product marketed as “Emdogain” formed by the mixture of proteins derived from the enamel matrix (EMD) and propylene glycol alginate (PGA), was developed by the Straumann agency. with the elaboration of in vivo studies, it was possible to observe that when EMD was applied to the tissues, there was an improvement in the regeneration of the constituents of the periodontal ligament, the

ability to induce angiogenesis, production of fibroblasts, increased permeability, as well as the release of periodontal ligament growth factors. By the way, the objective of this study is to presents the use of Emdogain as a gingival substitute, through a literature review. **Methods and Materials:** This is an integrative review performed on the PubMed database. Available articles in English were included, produced in the period from 1995 (the year of the beginning of the use of the biomaterial) to 2022 (the current year of the study), which answered the following question: is the Emdogain biomaterial really capable of providing a complete restructuring of form and function, in the periodontal structure? **Results:** After reading the title and abstract, some articles were presented that demonstrate the performance of the biomaterial. **Conclusion:** Emdogain has properties that are effective and that it can be used as a regenerator of periodontal tissues.

Keywords: Effect enamel matrix. Periodontitis. Regenerate.

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma patologia inflamatória multifatorial, que tem início por meio de uma disbiose bacteriana sobre a estrutura dentária, que promove a degradação e perda do periodonto de suporte e inserção¹. A terapia periodontal não cirúrgica, que visa controlar a infecção por meio de procedimentos mecânicos de Raspagem e Alisamento Radicular, o Desbridamento Ultrassônico e o controle mecânico do biofilme, são considerados como padrão ouro no tratamento periodontal². Entretanto, essa modalidade de tratamento apenas foi capaz de interromper a progressão da doença não promovendo assim a regeneração do ligamento periodontal e osso alveolar¹.

O uso de um material derivado da proteína da matriz do esmalte dentário (EMD) foi introduzido como uma modalidade para obter a regeneração periodontal de forma previsível. Os resultados de estudos realizados *in vitro* mostraram que o EMD é capaz de modular o comportamento de células dentárias e não dentárias e influenciar na cicatrização de tecidos³.

O EMD apresenta benefícios relevantes para ambos os tecidos: mole e duro e através dos estudos, foi apontado um ganho clínico significativo de inserção, redução da doença periodontal e ganho ósseo radiográfico. Estudos realizados *in vivo* demonstraram formação de novo cemento, osso e ligamento periodontal⁴. O derivado da EMD é formado por uma mistura de proteínas hidrofóbicas, que foram retiradas de germes de dentes suínos de 6 meses de idade contendo amelogenina, esmaltina,

tuftelina, amelina e meloblastina (5). Uma solução aquosa de alginato de propilenoglicol (PGA), um alginato não endurecedor, foi considerado um meio adequado para o EMD, permitindo sua aplicação através de uma seringa, devido a suas propriedades de afinamento. O PGA é viscoso em valores de pH baixo e em temperaturas baixas, mas quando há aumento de temperatura e sua acidez é neutralizada, sua viscosidade diminui e o EMD é liberado⁶.

O nome comercial utilizado para a combinação dos derivados da matriz do esmalte (EMD) com o alginato de propilenoglicol (PGA) é "Emdogain". Ele foi desenvolvido pelo Instituto Straumann, Basel, Suíça (anteriormente Biora, Malmö, Suécia)⁷. Diante disso, o objetivo deste estudo é apresentar o uso das proteínas derivadas da matriz do esmalte (Emdogain) como regenerador periodontal, através de uma revisão integrativa da literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que tem como objetivo, conceituar e apresentar resultados acerca do uso das proteínas derivadas da matriz do esmalte como um regenerador periodontal. Desse modo, são apresentados resultados de diferentes pesquisas sobre um mesmo assunto de maneira sistemática e ampla.

A construção percorreu etapas distintas, tendo início a partir da definição do tema; determinação dos descritores que seriam utilizados, determinação do ano de publicação dos artigos a serem pesquisados, estabelecimento de critérios para inclusão de estudos sendo priorizado a utilização de

estudo *in vivo*; definição das informações a serem extraídas dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação e análise dos resultados e apresentação da revisão da literatura.

Mediante o tema, estabeleceu-se a questão: as proteínas derivadas da matriz do esmalte são realmente capazes de proporcionar uma completa reestruturação de forma e função da estrutura periodontal? Para seleção dos artigos na literatura, realizou-se uma busca na base de dados do National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed). Para a busca na plataforma do PubMed empregou-se os descritores indicados: “proteins derived from the enamel matrix”, “Emdogain”, e a

palavra-chave “enamel derived proteins” “Effect enamel matrix”.

A partir da utilização dos descritores, os artigos foram selecionados inicialmente por meio da leitura dos títulos e em seguida seguiu-se uma ordem de leitura prévia dos resumos e posteriormente do texto.

Foram incluídos artigos de 1995 a 2022 no idioma: inglês disponíveis. Estabeleceu-se também o critério de seleção de estudos realizados *in-vivo*. Foram excluídos artigos de revisão, os que não correspondessem aos objetivos do estudo, assim como os que não respeitassem os critérios de inclusão.

RESULTADOS

Foram identificados 62.391 estudos na base de dados do PubMed. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão. Portanto, a partir da leitura do título foram selecionados 54 artigos e posteriormente após a leitura do resumo, obteve-se o resultado de 14 artigos que compõem essa revisão, como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Publicações encontradas na base de dados do PubMed no período de 1995 a 2022.

Descritor/ Palavra-chave	Total de publicações	Após leitura do título	Após leitura do resumo
“Emdogain”	1117	14	2
“Enamel matrix protein derivative”	941	11	3
“Periodontal regeneration after application of enamel matrix proteins”	83	3	1
“Effect of enamel matrix	1365	14	6
“Evaluation of enamel matrix protein”	352	8	2

Fonte – Dados do Estudo, 2022.

Os dados do Quadro 1 apresentam características sucintas dos artigos que foram selecionados.

Quadro 1 - Características dos artigos incluídos na Revisão Integrativa. Belo Horizonte, MG – 2022

Autores e Ano	Resultados
Hammarstrom et al. 1997 (8)	Produziu um estudo no qual foi confeccionado retalhos mucoperiosteais e aplicaram o EMD com e sem veículo. O EMD possibilitou a regeneração dos tecidos periodontais.
Gestrelius et al. 2000 (6)	O estudo da biomimética por meio de uma investigação clínica e laboratorial observou que estimula a produção de novas proteínas da matriz do esmalte. O Emdogain foi capaz de estimular eventos celulares que favorecem fatores de crescimento e teciduais.
Sculean et al. 2002 (3)	Pacientes com doença periodontal crônica que apresentavam defeito intraósseo foram submetidos a aplicação de EMD. Por vez, foi observado uma redução na profundidade de sondagem, aumento no nível de inserção do grupo tratado, quando comprado com o grupo controle.
Cochran et al. 2003 (9)	Foram produzidos defeitos periodontais em dentes da mandíbula de macacos, posteriormente essas áreas foram tratadas com matriz do esmalte e ácido etileno diamina tetracético após a raspagem da área. O estudo observou a formação de novo cemento, ligamento periodontal com fibras de Sharpey e tecido ósseo. Após 2 meses de estudo foi observado um ganho maior em altura no grupo tratado com EMD (45%), e com altura maior em osso (31%) em relação ao grupo controle.
Castellanos et al. 2006 (10)	Paciente com recessões gengivais classe I e II foram conduzidos a um tratamento no qual foi realizado retalhos e o reposicionamento coronal com EMD e sozinho. Após 12 meses de estudo foi observado um ganho na inserção clínica e aumento na largura da gengiva queratinizada.
Aspriello et al. 2011 (11)	Um estudo com pacientes com recessões gengivais passaram por um processo de raspagem e alisamento radicular, e sobre esses locais foram aplicados EMD e Alginato de Propilenoglicol. Após 48h observou-se um aumento no número de vasos sanguíneos e proliferação de células endoteliais.
Al-Hezaimi et al. 2012 (12)	Um estudo realizado a partir da produção de deiscência ósseas cirúrgicas e após ocorreu aplicação de EMD e um outro grupo que não foi tratado, apenas reposicionado. Após 4 meses a análise dos tecidos demonstrou um aumento na espessura do tecido gengival tratado com EMD.
Gruber et al. 2013 (7)	Conduziu um estudo a partir das células da medula óssea que foram expostas ao Emdogain. A partir disso, observou-se que a ação da TGF é fundamental para mediar os efeitos do Emdogain na osteoclastogênese
Stout et al. 2014 (4)	O estudo observou a capacidade de angiogênese e osteogênese que as células que constituem o Emdogain possuem. Desse modo, observou-se que as células que

	apresentavam maior potencial para indução óssea eram as que apresentavam a menor peso molecular.
Heng et al. 2015 (13)	A partir da extração de elementos dentários de pacientes saudáveis, pesquisadores removeram fragmentos de ligamento periodontal que foram expostas a concentrações variadas de EMD por 48 h. Observou-se um aumento dependente na expressão da proteína CTGF, bem como na expressão de mRNA.
Maymon-Gil et al. 2016 (14)	Conduziu um estudo no qual foi produzido uma incisão total no rebordo alveolar da maxila e em seguida foi aplicado EMD sobre os tecidos moles. Posteriormente, foi realizado uma análise histológica e observou-se um aumento no número de vasos sanguíneos e colágeno, bem como estimulou fatores de crescimento.
Kinane et al. 2017 (1)	Apresenta a gengivite e a evolução dela para uma periodontite que é considerada uma condição inflamatória que ocasiona a perda das estruturas de suporte dos dentes. Além de direcionar a prevenção e tratamento delas.
Papapanou et al. 2018 (16)	Elucida a nova classificação da doença periodontal que a partir da nova modificação deixa de classificar a doença como crônica ou agressiva e passa a agrupar a doença apenas como periodontite.
Youssef et al. 2019 (5)	O estudo buscou comparar os efeitos do Emdogain, MTA e Hidróxido de cálcio na osteogênese, odontogênese e angiogênese. Desse modo, células tronco da polpa dentária foram tratadas individualmente por cada substância e constatou-se que o MTA, Biodentine e Emdogain desencadeiam um aumento na capacidade de reparo quando comparado com o Hidróxido de Cálcio.

Fonte - Dados do Estudo, 2022.

DISCUSSÃO

A literatura apresenta estudos *in vivo* que demonstram que as proteínas derivadas da matriz do esmalte possuem a capacidade de promover regeneração periodontal, consequentemente a formação do cimento, ligamento periodontal e osso alveolar (14). Hammarstrom *et al.*, 1997 (8) produziu um estudo caso controle no qual a EMD foi retirada de dentes não irrompidos e preparada por meio de uma técnica de purificação, e logo após aplicada em áreas radiculares desnudas. E constataram que a aplicação da EMD proporciona uma aparência saudável aos tecidos, aspecto esse não alcançado no grupo controle que

apresentou processos inflamatórios moderados. Simultaneamente, notou-se a produção de cimento acelular, o desenvolvimento e a síntese de matriz extracelular de fibroblastos do ligamento periodontal, como também a interrupção no progresso de formação do tecido epitelial ao longo da superfície radicular. Sendo assim, foi possível identificar uma regeneração de 60 a 80% dos constituintes periodontais.

Em consonância Aspriello *et al.*, 2011 (11) elaborou um estudo *in vivo* em pacientes portadores de periodontite em graus variados no qual as bolsas periodontais foram instrumentadas –raspagem e alisamento radicular. Posteriormente, os pacientes

foram separados em dois grupos, sendo o grupo teste aqueles que receberiam aplicações EMD e o grupo controle o placebo. A partir dos resultados foi possível observar que o grupo no qual o EMD foi aplicado ocorreu um aumento no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), consequentemente um aumento na proliferação de células endoteliais, diminuição dos processos associados a inflamação na fase de cicatrização da ferida, bem como codificação das moléculas associadas ao crescimento e reparo dos tecidos.

Heng *et al.*, 2015 (13) produziu um estudo *in vivo* com fragmentos do LP (ligamento periodontal) que foram removidos do terço médio e apical da raiz, em seguida essas células foram tratadas com concentrações variáveis de 0,25, 50 e 100 µg/ml de EMD por 48h. Após o tempo decorrido o estudo se deparou com um aumento dependente da proteína CTGF (fator de crescimento do ligamento periodontal) quando o EMD é aplicado. Esse aumento na expressão foi encontrado nas concentrações de 50-100 µg/ml de EMD. As informações apresentadas apontam que ocorreu a recolonização de células periodontais, como também a indução na regeneração periodontal. Por vez, o CTGF é apresentado como um mediado de TGF-β, considerado um fator de crescimento, e essencial para regular as atividades fibrogênicas: crescimento de fibroblastos, expressão e diferenciação das proteínas da matriz extracelular.

Uma observação interessante quanto a ação do EMD foi a observação dos autores Maymon-Gil *et al.* 2016 (14) sobre o aumento na produção de colágeno e do Al-Hezaimi *et al.*, 2012 (12) sobre a espessura do epitélio gengival. Com o auxílio de estudos *in vivo* empregando EMD no grupo teste e soro no grupo controle. Desse modo, observou-se um aumento na expressão de mRNA que está associado a cicatrização quando ocorre a produção de IL-1β, considerada a responsável por intensificar proliferação e a migração de queratinócitos, como também a geração da MMP-1 molécula que contribui na reepitelização. Consequentemente, ocorreu um aumento no número de vasos sanguíneos, migração e proliferação de células endoteliais, aumento da permeabilidade

vascular, caracterizando o processo de angiogêneses. Paralelamente, observou-se um aumento da espessura gengival quando ocorre a exposição dos mediadores de crescimento e reparo ao EMD.

CONCLUSÃO

Portanto, a partir da análise e leitura dos estudos foi possível concluir que o EMD apresenta resultado satisfatórios na regeneração dos constituintes do ligamento periodontal, cemento e osso alveolar por meio da capacidade de induzir a angiogêneses, produção de fibroblasto, aumento da permeabilidade, bem como fatores de crescimento do ligamento periodontal. Além disso, as EMD promoveram a formação de colágeno no epitélio, bem como mostrou que esse desenvolvimento se dá pelo aumento de RNAm que age diretamente no processo de cicatrização. Sendo assim, o uso das EMD tem avançado em termos de ganho durante o processo de regeneração periodontal, justificando fortemente o seu uso com base em todo o seu potencial agregador.

REFERÊNCIAS

1. Kinane DF; Stathopoulou PG; Papapanou PN. Periodontal diseases. **Nature Reviews**. 2017; 3:1-14.
2. Sharma LA; Love RM; Ali MA; Sharma A; Macari S; Avadhani A; Dias GJ. Healing Response of Rat pulp Treated with an Injectable Keratin Hydrogel. **J Apple Biomater Funct Mater**. 2017; 15(3): 244-250.
3. Sculean A, Barbé G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. Clinical Evaluation of an Enamel Matrix Protein Derivative Combined with a Bioactive Glass for the Treatment of Intrabony Periodontal Defects in Humans. **Journal Periodontol**. 2002:401-408.
4. Stout MB, Alent BJ, Pedalino AP, Holbrook R, Gluhak-Heinrich J, Cui Y, Hariis MA. et al. Enamel Matrix Derivative: Protein Components and Osteoinductive Properties. **Journal Periodontol**. 2014: 9-17.

5. Youssef, AR, Emara R, Taher MM, Al-Allaf F, Almaki M, Almasri MA, Siddiqui. Effects of mineral trioxide aggregate, calcium hydroxide, biodentine and Emdogain on osteogenesis, Odontogenesis, angiogenesis and cell viability of dental pul stem cells. **BMC Oral Helth**. 2019: 1-9.
6. Gestrelus S, Lyngstadaas SP, Hammarstrom L. Emdogain- periodontal regeneration based on biomimicry. **Clin Oral Invest** 2000:120-125.
7. Gruber R, Roos G, Caballé-Serrano J, Miron R, Bosshardt DD, Sculean A. TGF- β RI kinase activity mediates Emdogain-stimulated in vitro osteoclastogenesis. **Clin Oral Invest** 2013:1639-1646.
8. Hammarstrom L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. **J Clin Period**. 1997: 669-677. A
9. Cochran DL, King GN, Schoolfield J, Velasquez-Plata D, Mellonig JT, Jones A. The Effect of Enamel Matrix Proteins on Periodontal Regeneration as Determined by Histological Analyses. **J Period**: 2003:1043-1055.
10. Castellanos A, Rosa M, Garza ML, Cafesse RG. Enamel mantrix derivative and coronal flaps to cover marginal tissue recessions. **J Period** 2006: 7-14.
11. Aspriello SD, Zizzi A, Spazzafumo L, Rubini C, Lorenzi T, Marzioni D, Bullon P, Piemontese M. Effects of enamel matrix derivative on vascular endothelial frowth factor in gingival tissues of periodontal pocket: A comparative study. **J Period**. 2011V.82. P.606-612. April 2011.
12. Al-Hezaimi K, Al-Fahad H, O'Neill R, Shuman L, Griffin T. .The effect of enamel matrix protein on gingival tissue thickness in vivo. **Odontology**. 2012:61-66. May 2012.
13. Heng NHM, Zahlten J, Cordes V, Ong MMA, Goh BT, N'Guessan PD, Pischon N. The effects of enamel matrix derivative and transforming growth factor- β 1 on connective tissue growth factor in human periodontal ligament fibroblasts. **J Periodontol**.2015: 1-16. Nov 2015.
14. Maymon-Gil T, Weinberg E, Nemcovsky C, Weinreb M. Enamel Matrix Derivative Promotes Healing of a Surgical Wound in the Rat Oral Mucosa. **J Periodontol**. 2016: 601-609.
15. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 pf the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and aconditions. **J Periodontol**. 2018:173-182.