

GISELE LUZ BUSTAMANTE

**O PAPEL DA PROTEÍNA DERIVADA DA MATRIZ DO ESMALTE
(STRAUMANN® EMDOGAIN) NO PROCESSO DE
CICATRIZAÇÃO DE DEFEITOS PERIIMPLANTARES**

FLORIANÓPOLIS

JULHO/2008

GISELE LUZ BUSTAMANTE

**O PAPEL DA PROTEÍNA DERIVADA DA MATRIZ DO ESMALTE
(STRAUMANN® EMDOGAIN) NO PROCESSO DE
CICATRIZAÇÃO DE DEFEITOS PERIIMPLANTARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia / Área de Concentração em Implantodontia, Departamento de Estomatologia do Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina, para obtenção do Título de Mestre em Implantodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Boabaid

FLORIANÓPOLIS

JULHO/2008

GISELE LUZ BUSTAMANTE

Esta tese foi julgada adequada para a obtenção do título de “Mestre em Odontologia”, área de concentração Implantodontia, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia.

Florianópolis, 08 de Julho de 2008.

Prof.Dr. Ricardo de Sousa Vieira
-Coordenador do Programa-

BANCA EXAMINADORA:

Profa.Dra. Fernanda Boabaid
-Orientadora-

Prof.Dr. Ricardo de Souza Magini
-Membro-

Prof.Dr. Águedo Aragones
-Membro-

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Sandra e Inácio, meu irmão Rafael, pelo apoio, compreensão e incentivo que sempre me ofereceram e a meu futuro marido, Rodrigo pela vida que estamos construindo.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela presença em minha vida, que da força, consola, guia nas incertezas, torna tudo melhor e possível.

Como é impossível realizar um trabalho sozinho, tenho que agradecer por que direta ou indiretamente, auxiliaram-me no desenvolvimento deste trabalho:

Aos meus pais e meu irmão pelo voto de confiança em meus atos que possibilitaram mais este momento de conquista. Ao Rodrigo, pelo seu companheirismo e amor.

Em especial, ao Profa. Dra. Fernanda Boabaid, pela sua orientação, confiança em meu trabalho, disponibilidade em me auxiliar arduamente na conclusão deste, com suas críticas e sugestões que, ao final, resultaram em significantes melhorias. Finalmente, agradeço por todo conhecimento, atenção, paciência e tempo dedicados a mim, durante todo esse período de convivência.

Ao Prof. Dr. Ricardo Magini de Souza, coordenador do curso de Mestrado em Implantodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina, por ter me acolhido como aluna nos programa de atualizações , especializações e mestrado, pelos conhecimentos transmitidos e amizade.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Cardoso, coordenador do curso de Doutorado em Implantodontia, pelos conhecimentos protéticos transmitidos e por sua incansável dedicação e questionamentos.

A todos os professores que auxiliaram no meu crescimento profissional; em especial aos prof^{as}. Gláucia, Ariadne Cruz, Wilson Andriani e Marco Aurélio Bianchini pelos conhecimentos transmitidos como também pelo vínculo de amizade que estabelecemos.

A todos os professores do laboratório de técnica operatória, medicina; prof. Geraldo, Prazeres que direta ou indiretamente, auxiliaram-me neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gerson Francisco de Assis, professor de Histologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, especial, à Tânia Mary Cestari, técnica do laboratório de Histologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, pela ajuda e orientação no trabalho.

Aos meus amigos do mestrado: Gabriela Genaro pela estadia em sua casa quando estive em Bauru, Elisa Oderich pela amizade e orientações , Leonardo Bez meu parceiro em cirurgias , Rodrigo Granato e André Ricardo Buttendorf, a todos pela amizade.

Aos amigos do doutorado: Aline Franco Siqueira, César Augusto Benfatti, Cimara Fortes, Cleide Ribeiro, João Rodrigo Sarotti por toda colaboração.

Aos estagiários Ernesto Barqueiro, Izabelle Goulart, Miriam Carrard e Newton, pelo auxílio, dedicação e amizade prestados ao longo do tempo.

As funcionárias do CEPID: Dolores Rossi, Gisela Mengaz e Mirian, responsáveis pelo perfeito funcionamento dessa instituição, pela competência e atendimento a tantos pedidos de ajuda.

Aos pacientes que contribuíram para a minha formação, pela confiança creditada, paciência e carinho, durante a realização dos trabalhos, e que, em alguns, extrapolou-se a relação profissional para estabelecer-se um elo de amizade.

BUSTAMANTE, G.L. **O papel da proteína derivada da matriz do esmalte (STRAUMANN® EMDOGAIN) no processo de cicatrização de defeitos periimplantares.** 2008. 42 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia – Área de Concentração Implantodontia) – Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

RESUMO

Com o aumento da idade da população um maior número de indivíduos é definido como parcialmente edêntulos, e as opções de tratamento e padrões de cuidado agora incluem o uso de implantes dentais. Esta modalidade de tratamento requer considerações especiais, e para que o êxito seja obtido é essencial a integração do implante aos tecidos duros para futura reabilitação protética. A colocação do implante nem sempre é possível devido ao volume ósseo insuficiente. Avanços recentes nas técnicas de regeneração óssea guiada (ROG), enxertia, tamanhos e *design* de implantes permitem a colocação de implantes dentais em locais impensáveis no passado. Novas tecnologias estão sendo desenvolvidas para promover a regeneração óssea ao redor de implantes e, todas estão relacionadas ao uso de fatores de crescimento. Fatores de crescimento como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento insulina (IGF), e proteínas ósseas morfogenética (BMP)-2 foram avaliadas como potenciais indutores das células ósseas a fim de estimular o crescimento ósseo ao redor de implantes. As proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME) formam um complexo de proteínas nativas, tendo como componente principal a amelogenina, que desempenham um papel determinante no desenvolvimento dos tecidos de suporte dos dentes, principalmente cemento e osso alveolar. A finalidade deste estudo foi realizar uma revisão de literatura da capacidade regeneração óssea através do uso das proteínas derivadas da matriz de esmalte (STRAUMANN® EMDOGAIN).

Palavra-chave: Emdogain; proteínas da matriz do esmalte; implantes osseointegrados.

BUSTAMANTE, G.L. **The role of enamel matrix protein (STRAUMANN® EMDOGAIN) in the healing process of periimplant defects.** 2008. 42 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia – Área de Concentração Implantodontia) – Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

ABSTRACT

A larger number of individuals are defined as partially edentulous with the advancing age, and the options of treatment and patterns of taken care now includes the use of dental implants. This situation requests special considerations and the success of the implants are related to integration with hard tissues for future prosthetic rehabilitation. The placement of the implant is not always possible due to insufficient bone volume. Recent progress of techniques of guided bone regeneration (ROG), graft, sizes and design of implants allow the placement of dental implants in unthinkable places in the past. New technologies are being developed to promote the bone regeneration around implants and they are all related with the use of growth factors. Growth factors as platelets derived growth factor (PDGF), insulin growth factor (IGF), and bone morphogenetic protein (BMP)-2 were researched to stimulate bone cells around implants to promote bone regeneration. The derived proteins of enamel organ (PDME) are a complex of proteins, which the main component is the amelogenin. This protein mixture can promote periodontal regeneration, with potential for bone formation, stimulating proliferation and differentiation of cells. A purpose of this study was to accomplish a revision literature of the capacity regeneration of bone with the use of the enamel organ derived proteins (STRAUMANN® EMDOGAIN).

Key Words: Emdogain; enamel matrix derivative proteins; implants; cementoblasts.

LISTA DE ABREVIATURAS

BEH -bainha epitelial de Hertwig
BMP- proteínas ósseas morfogenética
DFDB –Osso desmineralizado congelado-seco
GTR -regeneração tecidual guiada
IGF- fator de crescimento insulina
IL-1 beta -interleucina-1 beta
PDGF -fator de crescimento derivado de plaquetas
PDME -proteínas derivadas da matriz do esmalte
PGA -alginato de propilenoglicol
ROG -regeneração óssea guiada
ROG-Regeneração Óssea Guiada
RWM -retalho de Widman modificado

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA ABREVIATURAS.....	9
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	11
ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	15
MANUSCRIPT	38
REFERÊNCIAS.....	32
APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	63

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A procura por um substituto ideal para dentes naturais perdidos devido à carie, doença periodontal e traumas, vêm sendo uma das maiores preocupações da odontologia .

A terapia com implantes osseointegrados é o tratamento de eleição para reabilitar pacientes edêntulos totais e parciais com o intuito de devolvê-los as funções mastigatórias e estéticas. A previsibilidade e o sucesso dessa terapia depende de fatores como qualidade e quantidade de tecido ósseo, localização no arco e adequada estabilização inicial dos implantes (LEKHOLM e ZARB,1985).

Volume ósseo insatisfatório resulta em complicações indesejáveis como exposição da superfície do implante,ou ainda, inviabilizam a utilização de implantes dentais. Mesmos na presença de uma espessura óssea satisfatória, a necessidade de se trabalhar em uma situação ótima com relação ao posicionamento do implante, na busca da estética e da função ideal, pode levar a formação de deiscência ou fenestrações (JOVANOVIC et al, 1992).

Com isso, o sucesso ou o insucesso da técnica está intimamente relacionado com a resolução de defeitos ósseos. A presença destes defeitos esta associada com a exposição da superfície do implante e redução do contato osso/implante, podendo ocorrer o comprometimento do implante ou infecções peri-implantares. Tradicionalmente, estes defeitos são tratados pela técnica de regeneração óssea guiada (ROG), associada ou não a enxertos ósseos. (JOVANOVIC et al, 1992).

A reconstrução tecidual de lesões amplas, causadas por traumas, processos infecciosos, neoplasias ou anomalias de desenvolvimento, representa um desafio em cirurgias ósseas maxilofaciais.

Independente das razões da perda óssea, o rebordo residual é remodelado rapidamente. Uma vez que foi identificada a necessidade de recuperação óssea, também é necessário decidir qual dentre os diversos materiais de enxertia disponíveis

será o mais indicado. Para isso, uma compreensão dos mecanismos de osteocondução, osteoindução e osteogênese e capacidades de formação óssea de cada material é essencial para a seleção apropriada.

Osteocondução: A osteocondução é caracterizada pelo crescimento ósseo por aposição do osso existente ou sobre o mesmo. Esse processo para ocorrer necessita de osso ou células mesenquimais diferenciadas. A reparação em torno de implantes osseointegrados é um processo osteocondutivo. Os materiais osteocondutivos mais comuns em implantodontia são aloplásticos. As hidroxiapatitas naturais e biocerâmicas compõem a maior parte dessa categoria. (hidroxiapatitas - HÁ, Bio oss, Osteograft N, Perioglass, Biogran). Eles são tanto não reabsorvíveis como reabsorvíveis e geralmente estão associados a enxertos autógenos ou alógenos, como o osso liofilizado desmineralizado e o mineralizado. (LOURENÇO,2002).

Osteoindução: Um material osteoindutivo é aquele que é capaz de induzir a transformação de células indiferenciadas em osteoblastos e condroblastos nas situações onde normalmente não ocorreria. Os materiais osteoindutivos mais comumente utilizados em implantodontia são os enxertos ósseos. Existem três tipos de enxertos ósseos: fresco, congelado-seco e desmineralizado congelado-seco (DFDB). Nos últimos anos tem havido muita discussão onde quando ou não o DFDB possui alguma propriedade osteocondutiva dentro do processamento do osso. As proteínas morfogenéticas do osso (BMPs) também se incluem nessa categoria, mas não estão disponíveis no mercado até o momento. O osso cortical no ramo da mandíbula é dentre todas as áreas doadoras intraorais, aquele que tem a maior concentração de BMPs.

Osteogenicidade: Osteogênese refere-se aos materiais que são capazes de formarem osso mesmo na ausência local de células mesenquimais indiferenciadas. Até o presente momento o único enxerto osteogênico disponível é o osso autógeno. Osso autógeno consiste em matriz inorgânica, que é primariamente hidroxiapatita, mas também contém osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e proteínas osteogênicas. O mecanismo de crescimento ósseo com osso autógeno inclui osteocondução, osteoindução e osteogênese (Manso & Lang, 2006)

O aumento da quantidade de osso com o objetivo de permitir a inserção de implantes se realiza por meio de várias técnicas e diferentes tipos de materiais (LOURENÇO,2002). O osso autógeno apresenta os resultados mais previsíveis de sucesso, enquanto os biomateriais citados possuem diferentes índices de sucesso e sua utilização deve seguir critérios rígidos de seleção baseando-se no conhecimento da biologia da formação e reparo ósseo.

O suprimento sanguíneo adequado, a formação e a manutenção do coágulo são os fatores necessários para desencadear a cascata de eventos inflamatórios que levarão ao reparo de um defeito ósseo. Esta reparação tecidual possui limitações quando o defeito excede o tamanho crítico para aquela região, idade e espécie a ser tratada. Estas restrições geram dificuldades na resolução de tratamentos na ortopedia, na cirurgia bucomaxilofacial, na periodontia e na implantodontia. (LOURENÇO,2002).

O material ideal para enxerto deve promover osteogênese, possuindo ou permitindo a incorporação de citocinas e fatores de crescimento responsáveis pelo mecanismo de osteoindução; permitir a angiogênese e a osteocondução, estar disponível em quantidade suficiente para o tratamento proposto; ser de fácil manipulação e aplicabilidade; apresentar estrutura física capaz de manter o espaço para a formação óssea; ser reabsorvível e não gerar resposta imune. (LOURENÇO,2002).

O enxerto autógeno preenche basicamente todos estes requisitos. Considerado o melhor material para este propósito, exceto pela sua limitada disponibilidade e pela morbidade relacionada a sua obtenção aumentar de forma diretamente proporcional a sua quantidade.

O uso da proteína derivada da matriz do esmalte (PDME), atualmente comercialmente conhecida por STRAUMANN® EMDOGAIN, foi introduzida na década de 90 como uma nova alternativa de tratamento para lesões periodontais que necessitavam de regeneração periodontal. (Hammarstrom,1997, Esposito et al. 2005). Desde então esta técnica e produto têm sido desenvolvidos com grande entusiasmo, e isto foi observado dentro de numerosas publicações na literatura (Cortellini e Tonetti 2000, Kalpitis e Ruben,2002, Esposito et al.,2005, Needleman et al.,2006,

Miliauskaite et al.,2008 Fujishiro et al.,2008, Plachokova; Van den Dolder; Jansen,2008; Kaida et al.,2008). De 1998 à 2007, 18 revisões de literatura estão disponíveis sobre este tema além de artigos de estudos histológicos do uso de EMD em defeitos periodontais em macacos (Hammarstrom,1997; Sculean et al. 2000; Donos et al. 2003) e em biópsias humanas (Sculean al de et. 1999) o qual demonstrou a formação de um novo periodonto, bem como a regeneração do osso alveolar. Alguns estudos clínicos controlados demonstraram a efetividade da proteína derivada da matriz do esmalte em induzir neoformação óssea. Heijl et al (1997) avaliaram a utilização destas proteínas em defeitos periodontais intra-ósseos e suas análises radiográficas demonstraram que o ganho ósseo nos dentes testes tratados com (PDME) foi clinicamente relevante, enquanto, no grupo controle, os níveis ósseos se mostraram inalterados.

Desta forma, o presente estudo tem por finalidade revisar a literatura, abordando os avanços do uso da proteína derivada da matriz do esmalte na reparação do tecido ósseo periimplantar.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

**O papel da proteína derivada da matriz do esmalte (STRAUMANN®
EMDOGAIN) no processo de cicatrização de defeitos
periimplantares.**

Gisele Luz BUSTAMANTE, Mestre em Implantodontia

**Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de
Santa Catarina.**

Fernanda BOABAID, Mestre e Doutora em Histologia Bucal

**Professora Adjunta, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia,
Universidade Federal de Santa Catarina.**

Endereço de Correspondência do Autor:

Gisele Luz Bustamante

Rua Frei Evaristo n.29 apt. 601 Centro, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil,

CEP: 88015-410

Tel: 55 (48) 32287119

Cel: 55 (48) 99723344

Email: giseleluzbustamante@yahoo.com.br

O papel da proteína derivada da matriz do esmalte (STRAUMANN® EMDOGAIN) no processo de cicatrização de defeitos periimplantares.

Palavra-chave: Emdogain; proteínas da matriz do esmalte; implantes osseointegrados.

Com o aumento da idade da população um maior número de indivíduos é definido como parcialmente edêntulos, e as opções de tratamento e padrões de cuidado agora incluem o uso de implantes dentais. Esta modalidade de tratamento requer considerações especiais, e para que o êxito seja obtido é essencial a integração do implante aos tecidos duros para futura reabilitação protética. A colocação do implante nem sempre é possível devido ao volume ósseo insuficiente. Avanços recentes nas técnicas de regeneração óssea guiada (ROG), enxertia, tamanhos e *design* de implantes permitem a colocação de implantes dentais em locais impensáveis no passado. Novas tecnologias estão sendo desenvolvidas para promover a regeneração óssea ao redor de implantes e, todas estão relacionadas ao uso de fatores de crescimento. Fatores de crescimento como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento insulina (IGF), e proteínas ósseas morfogenética (BMP)-2 foram avaliadas como potenciais indutores das células ósseas a fim de estimular o crescimento ósseo ao redor de implantes. As proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME) formam um complexo de proteínas nativas, tendo como componente principal a amelogenina, que desempenham um papel determinante no desenvolvimento dos tecidos de suporte dos dentes, principalmente cemento e osso alveolar. A finalidade deste estudo foi realizar uma revisão de literatura da capacidade regeneração óssea através do uso das proteínas derivadas da matriz de esmalte (STRAUMANN® EMDOGAIN).

1. INTRODUÇÃO

Estamos a assistir a um progressivo envelhecimento da população mundial. Com esse envelhecimento, aumentam exponencialmente as necessidades terapêuticas dessa mesma população em nível da saúde geral, e mais especificamente, em termos de reabilitações orais. Atualmente estima-se que aproximadamente 50% da população mundial com a idade de 60 anos estará completamente desdentada.

Isto leva à criação de novas alternativas de tratamento destes maxilares edêntulos e atróficos. As perdas das peças dentárias provocam uma atrofia nos maxilares, devido à falta de carga interna nestas zonas, levando a uma reabsorção do alvéolo, tanto horizontal como verticalmente.

Volume ósseo insatisfatório resulta em complicações indesejáveis como exposição da superfície do implante, ou ainda, inviabilizam a utilização de implantes dentais. Mesmos na presença de uma espessura óssea satisfatória, a necessidade de se trabalhar em uma situação ótima com relação ao posicionamento do implante, na busca da estética e da função ideal, pode levar a formação de deiscência ou fenestrações (JOVANOVIC et al, 1992).

Com isso, o sucesso ou o insucesso da técnica está intimamente relacionado com a resolução de defeitos ósseos. A presença destes defeitos esta associada com a exposição da superfície do implante e redução do contato osso/implante, podendo ocorrer o comprometimento do implante ou infecções periimplantares. Tradicionalmente, estes defeitos são tratados pela técnica de regeneração óssea guiada (ROG), associada ou não a enxertos ósseos. (JOVANOVIC et al, 1992).

Na tentativa de recuperar osso em quantidade suficiente para receber um implante, várias técnicas cirúrgicas e regeneração óssea guiada têm sido usadas para preencher defeitos entre um leito alveolar e um implante, ou gerar osso ao redor da superfície de um implante, e também uma variedade de materiais de enxerto. Estes materiais podem ser combinados e/ou associados com a técnica da regeneração óssea guiada (ROG), usando barreiras de membrana (HENRY et al.,1997).

Um dos tratamentos regenerativos mais documentados e, com uma eficácia e previsibilidade clínica, já bem estabelecida para alguns tipos de defeitos é a regeneração tecidual guiada (HEIJL et al. 1997). Essa abordagem regenerativa busca favorecer ou excluir, seletivamente, grupos de células do coágulo sanguíneo através da colocação de barreiras físicas, com o objetivo de favorecer a regeneração dos tecidos periodontais e periimplantares (CAFESSE et al.1995).

O enxerto ósseo é recomendado para defeitos ósseos que comprometem a anatomia normal, e em última instância a função do tecido mineralizado. Doença ou acidentes podem causar tais defeitos. A neoformação óssea em indivíduos que apresentam perdas consideráveis do tecido é de grande importância para a Odontologia e Medicina. Por exemplo, SERVICE (2000) relata que aproximadamente 450 mil enxertos ósseos são realizados anualmente somente nos Estados Unidos. Várias substâncias têm sido desenvolvidas com o objetivo de estimular ou auxiliar a neoformação do osso, ou seja, promover um reparo no local de interesse, que consiste

num processo diferente da regeneração óssea propriamente dita – mesmo assim, o termo empregado pela maioria dos autores é regeneração (ZIELAK1, 1998).

Segundo SERVICE (2000), americanos e europeus têm direcionado seus estudos em biomateriais associados aos sinais moleculares, responsáveis por ativar mecanismos de reparo do próprio organismo. Além disso, o cultivo de células progenitoras ósseas tem a finalidade de proporcionar condições de transplante celular para locais danificados que através da terapia gênica podem codificar proteínas essenciais do reparo ósseo.

O tecido ósseo é composto por uma porção orgânica, principalmente proteínas, e uma porção mineral, principalmente hidroxapatita e água. Os osteoblastos são as células responsáveis pela formação de tecido ósseo (OSBORN & TEN CATE, 1988; KATCHBURIAN & ARANA, 1999). Quando se faz necessário a reposição deste tecido, principalmente quando o remodelamento local não é capaz de devolver o volume originalmente perdido, tem-se como opção o enxerto ósseo que viabiliza células ósseas para região. Vários métodos são atualmente conhecidos: implantação de fragmentos maiores (enxerto em bloco) e materiais particulados, de origem autogênica (do próprio indivíduo), isogênica (de outro indivíduo, geneticamente idêntico), alogênica (de outro indivíduo, porém de mesma espécie), xenogênica (de indivíduo de espécie diferente) e aloplástica (sintético).

Dentro da periodontia, o uso de uma proteína derivada da matriz do esmalte (PDME) foi introduzido na última década como uma nova alternativa de tratamento para lesões ósseas que necessitavam de regeneração dos tecidos periodontais (HAMMARSTROM, 1997; ESPOSITO et al. 2005). Desde então, muitos estudos foram realizados (CORTELLINI e TONETTI 2000, KALPITIS e RUBEN 2002, ESPOSITO et al. 2005, NEEDLEMAN et al. 2006). Avaliação histológica do uso de EMD em defeitos periodontais em macacos (HAMMARSTROM,1997; SCULEAN et al. 2000; DONOS et al. 2003) e em biópsias humanas (SCULEAN et al. 1999) demonstrou a formação de um anexo incluindo um novo periodonto e a regeneração do osso alveolar.

A regeneração é o procedimento mais natural e fiável de restaurar as características positivas dos processos inerentes ao corpo. O tratamento regenerativo tem por objetivo reproduzir e reconstruir uma zona anatômica perdida ou danificada de forma a que a arquitetura e a funcionalidade dos tecidos perdidos ou danificados sejam completamente restauradas. (COCHRANE et al, 2003).

A regeneração periodontal consiste na reconstrução de uma nova fixação funcional através da nova formação de todos os tecidos do periodonto: cimento, ligamento periodontal e osso alveolar. A aplicação de proteínas derivadas da matriz de esmalte para estimular osteoblastos, cementoblastos e fibroblastos representa uma nova abordagem para regeneração dos tecidos periodontais. As proteínas derivadas da matriz de esmalte têm como características estimular a proliferação e diferenciação destas células. Além disso, novos dados sugerem que estas proteínas contenham também proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) estimulando a angiogênese. Nenhuma outra substância usada para a regeneração periodontal apresenta estas características (COCHRANE et al,2003).

O presente estudo tem por finalidade a realização de uma revisão de literatura abordando os avanços do uso da proteína derivada da matriz do esmalte na reparação/regeneração do tecido ósseo periimplantar.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS, DESENVOLVIMENTO E BIOCAMPATIBILIDADE DAS PROTEÍNAS DA MATRIZ DO ESMALTE.

As proteínas da matriz do esmalte atualmente disponíveis comercialmente, Straumann® Emdogain (EMD) é um extrato de proteína do esmalte purificado de suínos e foi introduzido dentro da prática clínica para obtenção da regeneração periodontal (ZETTERSTRÖM, O. et al., 1997, PARKAR e TONETTI, 2004). EMD está principalmente composto de amelogenina (90%) (PARKAR e TONETTI, 2004; SHIMIZU et al, 2004) cerca de 6,5% de PGA (alginato de propilenoglicol) e água. A seringa de 0,3 ml contém cerca de 9 mg de amelogenina e a de 0,7 ml, cerca de 21 mg. A amelogenina tem importante papel coadjuvante no desenvolvimento do cimento acelular, ligamento periodontal e osso alveolar. (HAMMARSTRÖM et al.,1997). Os outros compostos são proteínas do esmalte não amelogênicas da matriz como amelininas, proteases, albuminas (SHIMIZU et al, 2004). As proteínas derivadas da matriz de esmalte são encontradas durante o processo de rizogênese. EMD promove proliferação, migração, adesão e diferenciação de células associadas com cicatrização dos tecidos.

A bainha epitelial de Hertwig (BEH) constitui a extensão apical do órgão dentário e a camada interna desta bainha representa a extensão da camada ameloblástica na coroa. Tem sido proposto que proteínas dessa bainha epitelial estejam envolvidas na formação do cimento acelular. A amelogenina é uma proteína proveniente da bainha radicular epitelial de Hertwig, desempenha uma função chave na formação dos tecidos periodontais (SLAVKIN 1976, HAMMARSTROM 1997)

A descoberta de um veículo ideal para transportar e manter as proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME) na região necessária foi fundamental para a sua comercialização. Hammarström et al (1997) observaram que, após testarem diferentes veículos para facilitar a aplicação das preparações nas superfícies radiculares, apenas alginato de propileno glicol (PGA) obteve resultados satisfatórios.

O comportamento, a cinética e os efeitos nas células do ligamento periodontal das PDME na solução de PGA como veículo foi estudado, *in vitro*. Foi observado que a solução de PGA preenche os requisitos essenciais de um veículo para facilitar a aplicação de PDME. Esta preparação pode, por sua vez, promover um repovoamento da área por células similares aos fibroblastos. (GESTRELIUS, et al.1997).

O desenvolvimento do Straumann® Emdogain e do Straumann® Emdogain PLUS baseia-se num avanço significativo em termos de conhecimento da biologia celular básica (COCHRANE et al,2003).

A semelhança dos processos biológicos de desenvolvimento natural dos dentes, o Straumann® Emdogain forma uma matriz extracelular tridimensional

insolúvel. Esta matriz permanece na superfície radicular durante 2 – 4 semanas permitindo uma colonização celular seletiva, assim como a proliferação e a diferenciação das células (GESTRELIUS, S. et al 1997)

O Straumann® Emdogain é usado como auxiliar da cirurgia periodontal, para aplicações tópicas em superfícies radiculares expostas no tratamento de defeitos intra-ósseos resultantes de periodontites moderadas ou graves. A sua eficácia foi demonstrada no tratamento de defeitos intra-ósseos de uma, duas ou três paredes defeitos de furca mandibular grau II, defeitos de recessão gengival (ZETTRSTROM et al.,1997; HAMMARSTROM et al.;1997 HEIJL, L. et al.1997).

O Straumann® Emdogain PLUS é indicado para o tratamento de todos os defeitos intra-ósseos que careçam de suporte de tecido e de estabilidade, tais como: defeitos amplos, lesões de furca, raiz exposta em locais de extração (STRAUMANN,2008).

Ao Straumann® Emdogain PLUS encontram-se anexados Straumann® Emdogain 0,7 ml, 1 embalagem de Straumann® BoneCeramic 400 – 700 (400 – 700 µm de diâmetro, embalagens de 0,25 g) e Straumann® PrefGel 0,6 ml (seringa pronta a usar) (STRAUMANN,2008).

O Straumann® PrefGel é um condicionador da superfície da raiz de pH neutro, 24% EDTA, que permite a remoção suave e eficaz do esfregaço durante os processos cirúrgicos periodontais. Durante o tratamento com Straumann® Emdogain, a eliminação do esfregaço assegura a liberdade de interação das proteínas de matriz de esmalte com a superfície limpa da raiz e a sua precipitação. Esta interação forma a base sobre a qual as células começam a formar o novo suporte funcional (STRAUMANN, 2008).

Emdogain gel é usada clinicamente como um material periodontal regenerativo. No entanto, o mecanismo da regeneração não foi completamente elucidado. Embora muitos estudos indiquem sobre efeito regenerativo do emdogain sobre o tecido conjuntivo e osso alveolar, o papel dos macrófagos e da expressão de fatores de crescimento continua a ser pouco claro na regeneração estimulada por emdogain gel *in vivo*. O objetivo deste estudo de Fujishiro et al.(2008) foram investigar o efeito de Emdogain gel sobre a expressão de citocinas e fatores do crescimento por macrófagos *in vivo* utilizando em modelo experimental de ratos com periodontite. Apesar de a expressão de citocinas como interleucina-1beta, fator de crescimento transformador-beta1 entre outros foi muito baixa, as proteínas morfogenéticas óssea 2 e 4 foram observadas perto da raiz, macrófagos com expressão para proteína morfogenética óssea-4 foram observados principalmente próximo à superfície óssea nos grupos tratados com Emdogain em lesões de furca. Esses resultados sugerem que a ferida-cicatrização óssea expressam proteína óssea morfogenética e desempenhar um papel importante na regeneração do tecido periodontal em tratamento de furca na seqüência da aplicação do Emdogain gel.

Kaida et al. (2008) investigaram o processo de cicatrização com tecidos lesionados em polpa de ratos com gel de Emdogain (EMD). No grupo tratado com EMD o número de interleucina-1 beta (IL-1 beta)-expressado em macrófagos inicialmente aumentou, seguido pelo fator de crescimento beta1 (TGF-Beta1). O

número de células expressando proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) aumentou gradualmente na formação de dentina reparadora. Entretanto, no grupo tratado com EMD, as células expressando IL-1 beta ou TGF-beta1 foram poucas. O número de células expressando-BMP, macrófagos, aumentou na fase inicial, e grandes quantidades de dentina reparativa foram observados. Dessa forma, este estudo demonstrou que existia a expressão de BMPs em macrófagos para os diferentes processos de cicatrização com EMD

2.2 STRAUMANN® EMDOGAIN- PERIODONTIA

A capacidade das proteínas derivadas da matriz de esmalte para estimular o crescimento dos tecidos periodontais de suporte perdidos através da doença periodontal tem sido avaliado por muitos pesquisadores. Estudos a nível pré-clínico, histológico e clínico são ainda hoje realizados.

A vasta literatura sobre as proteínas derivadas da matriz do esmalte, mostra fortes evidências da presença destas durante os estágios de formação radicular. A promoção, proliferação, migração, adesão e diferenciação de células associadas com a cicatrização dos tecidos periodontais *in vivo* foi mostrado por TOKIYASU et al (2000). Estudos *in vitro* com as células do ligamento periodontal tratadas com EMD demonstrou um aumento na produção de proteína, proliferação celular (TOKIYASU et al, 2000). Os mecanismos pelos quais EMD promove atividade celular permanecem desconhecidos (TOKIYASU et al, 2000).

Cochrane et al (2003) obteve uma regeneração significativa de cimento, ligamento periodontal com fibras de Sharpey e novo tecido ósseo em defeitos periodontais em babuínos. Foi observado um aumento na formação de tecido periodontal com uso de Straumann® Emdogain, no entanto concluiu-se que não houve dependência de fatores de crescimento exógenos, no material de enxerto ósseo, em barreiras de membranas nem em combinações.

Os objetivos da terapia periodontal consistem na detenção do processo de doença, na prevenção da recorrência da doença e na regeneração do periodonto perdido. O último, que é definido como uma reconstrução de um ligamento periodontal funcionalmente orientado e inserido em novo cimento e osso alveolar podem ser determinados somente por exames histológicos de tecidos reparados após a cirurgia (BRUNSVOLD, MELLONIG, 1993)

Miliauskaite et al. (2008) relataram em seus trabalhos que as terapias regenerativas com proteínas derivadas da matriz do esmalte foram observadas para induzir a regeneração em defeitos periodontais intra-ósseos. No entanto, na contribuição para resultados clínicos na técnica de preservação de papila, esta técnica regenerativa não está esclarecida.

Estas evidências exigem que sejam feitas secções de tecidos, o que limita este tipo de avaliação. As avaliações clínicas contam com parâmetros, tais como redução da profundidade clínica de sondagem, ganho clínico de inserção e evidências radiográficas e de reabertura cirúrgica de controle para a verificação do preenchimento do defeito ósseo, para analisar o resultado de uma modalidade de

tratamento aplicado. Várias revisões literárias têm documentado sucessos na utilização de materiais de enxerto e de membrana, fazendo comparações que demonstraram resultados estatísticos superiores ao tratamento cirúrgico periodontal (BRUNSVOLD, MELLONIG, 1993).

Um estudo experimental em macacos foi realizado por Hammarström (1997), em que foram criadas deiscências ósseas vestibulares com o intuito de promover regeneração periodontal, utilizando uma proteína derivada da matriz do esmalte (EMD). Os autores verificaram, na análise histológica, que a regeneração do cemento estava associada também à regeneração do ligamento periodontal e osso alveolar.

Hammarstrom (1997) usou várias preparações da matriz de esmalte, com ou sem um veículo em deiscência bucal com modelo em macacos. Depois de oito semanas de cicatrização uma avaliação histomorfométrica demonstrou uma regeneração quase completa com novo cemento, fibras colágenas e recente formação de osso alveolar depois do tratamento de EMD.

Estudo clínico realizado por Heijl et al. (1997) em humano também analisou histologicamente o efeito das proteínas de matriz de esmalte na regeneração periodontal num defeito experimental. As condições periodontais do paciente eram boas, porém o defeito apresentava ligeira recessão. Quatro meses depois do procedimento foi feita a extração do dente, junto com os tecidos periodontais moles e duros circundantes para avaliação histológica. Os resultados demonstraram uma cicatrização periodontal pela formação de cemento acelular, com ligamento periodontal e osso alveolar associados. As medições morfométricas mostraram que houve uma recessão gengival com exposição da superfície radicular somando 15% do defeito original. A camada de novo cemento cobriu 73% do defeito original e o epitélio juncional migrou em direção apical cobrindo 12% do defeito. O ganho de osso alveolar foi de 65% da altura óssea pré-cirúrgica. Os resultados obtidos neste estudo indicaram que o uso das proteínas de matriz de esmalte é uma boa alternativa para regeneração periodontal.

O uso de derivado de matriz de esmalte tem resultado em aumentos clínicos significativos na redução da profundidade clínica de sondagem, ganho clínico de inserção e preenchimento ósseo em outros estudos clínicos (HEIJL et al. 1997; HEDEN, WENNSTROM E LINDHE, 1999).

Zetterström et al. (1997) avaliaram a eficácia e tolerabilidade com uso repetido do EMDOGAIN® (BIORA AB, Malmö, Suécia) junto com cirurgia periodontal. Foi constatado que o potencial imunogênico do EMDOGAIN® é extremamente baixo quando utilizado junto com a cirurgia periodontal. Clinicamente, durante o período de 8 meses a 3 anos, diferenças estatisticamente significantes entre os grupos teste e controle foram encontradas para redução de profundidade de bolsa, ganho de inserção clínica e ganho de osso em exame radiográfico, para o grupo teste. Concluindo, o maior ganho de inserção a sondagem foi obtido com o uso de EMDOGAIN®.

O objetivo do trabalho clínico realizado por Heijl et al. (1997b) foi comparar em longo prazo o efeito do EMDOGAIN® como adjunto para a cirurgia a retalho de Widman modificado (RWM). Os resultados para ganho de inserção clínica nos lados teste e controle apresentaram diferenças estatisticamente significantes em cada

período. Radiograficamente o nível ósseo aumentou durante os 36 meses de acompanhamento nos sítios tratados com EMDOGAIN®, enquanto nos sítios controle, este permaneceu perto da altura inicial. Este estudo demonstrou que a aplicação tópica de EMDOGAIN® em superfícies radiculares previamente tratadas associadas com defeitos infra-ósseos, promoveu um aumento no ganho ósseo e inserção clínica comparado à cirurgia controle.

Os resultados de vários estudos clínicos controlados e tratamentos com EMD em defeitos periodontais apresentam resultados semelhantes a resultados obtidos depois de tratamento com barreira membranas (GTR) (PONTEREIRO et al. 1999, SCULEAN et al. 1999b, 1999c, SILVESTRI et al. 2000). Porém, um tratamento combinado com GTR e EMD parecem não melhorar o resultado do processo regenerativo comparado a GTR ou tratamento de EMD sozinhos (SCULEAN et al.2001).

Pimentel et al. (2006) compararam o processo de cicatrização sob o efeito de nicotina em defeitos tipo deiscência no modelo de cachorros. A avaliação histomorfométrica de tratamentos com proteína derivada da matriz de esmalte (EMD) ou de regeneração tecidual guiada (GTR) na presença de nicotina mostrou que EMD pode promover formação de um novo cemento enquanto GTR não proveu uma diferença significativa.

Tu, Tugnait, Clerehugh. (2007) realizaram estudo com administração de meta-análise para investigar se havia ou não uma tendência temporal dentro da eficácia de estudos randomizados controlados em regeneração tecidual guiada (GTR) e proteína derivada da matriz do esmalte (EMD) no tratamento de defeitos intra-ósseos. Como material e métodos foram realizadas pesquisas na literatura do banco de dados MEDLINE e EMBASE do ano 2004 a 2006 sendo identificados estudos que comparavam o tratamento e efeitos de GTR ou EMD. O estudo com meta-análise mostrou que não havia nenhuma tendência temporal no tratamento e operações para defeitos intra-ósseos com GTR/EMD.

2.3. STRAUMANN® EMDOGAIN METABOLISMO ÓSSEO

O principal obstáculo para se obter a formação de novo osso e uma cicatrização óssea de qualidade é a rapidez com que o tecido conjuntivo se forma e se prolifera. Esta proliferação rápida do tecido conjuntivo pode prejudicar ou até mesmo impedir a osteogênese na região de um defeito ósseo (LINDE et al, 1993).

Para solucionar este problema uma variedade de produtos e técnicas foram propostas baseados em quatro métodos que buscam auxiliar a nova formação óssea e o aumento do volume ósseo: osteoindução através do uso de fatores de crescimento; osteocondução pelo qual enxertos ósseos são utilizados como arcabouço para o crescimento ósseo e osteopromoção através da criação e manutenção do espaço necessário para neoformação óssea, com a utilização de membranas (BARBOZA & CAÚLA, 2002).

Os pré-osteoblastos têm a sua origem em células indiferenciadas da medula óssea, os quais se diferenciam em osteoblastos. Os osteoblastos são células produtoras

de fosfatase alcalina, osteocalcina, sialoproteínas e osteopontina, elementos que participam na formação de osso e sua mineralização. (TEN CATE 2003)

Estudos em cultura de células demonstraram que as PDME não só são capazes de estimular a proliferação e migração das células oriundas do ligamento periodontal e do tecido conjuntivo gengival, como também de células ósseas (HOANG et al. 2000)

Hoang et al. (2000) criaram feridas de três milímetros de extensão em placas para cultura de tecidos, compostas por células derivadas de ligamento periodontal humano, fibroblastos gengivais e células ósseas derivadas de osteossarcoma (MG-63). Estas células foram tratadas com PDME, fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento do tipo insulina (IGF-I). Todas as culturas demonstraram um aumento na taxa de preenchimento da ferida quando tratadas com PDME, em comparação com grupos não tratados. As células do ligamento periodontal mostraram uma resposta mais rápida ao tratamento com PDME, do que as células ósseas e fibroblastos gengivais.

Relatórios contraditórios foram publicados na literatura. EMD foi relacionado por alterar genes associados com cementoblastos e maturação de osteoblastos (TOKIYASU et al, 2000), regular células linhagem osteoblástica (SCHWARTZ et al, 2000), influenciar metabolismo de osso pela ativação de fatores de crescimento, aumentar o número de osteoblastos (MIZUTANI et al, 2003), aumentar a proliferação de células e viabilidade de osteoblastos humano (SCHWARTZ et al, 2004)

Estudos *in vitro* avaliaram que a proteína derivada da matriz do esmalte (PDME) poderia ter um potencial para formação óssea aumentando e estimulando a proliferação e a diferenciação de células do osso (HOANG et al. 2000; SCHWARTZ et al. 2000).

Donos et al (2004) avaliaram os efeitos da regeneração óssea guiada (ROG) em combinação com osso bovino mineral desproteínizado e proteínas da matriz de esmalte na cicatrização de defeitos cirúrgicos de tamanho crítico na calvária de ratos. Os autores relataram previsibilidade de formação de osso em defeitos de tamanho crítico dependente principalmente na presença ou ausência de barreira membranas (ROG). O uso combinado com osso bovino mineral desproteínizado e proteínas da matriz de esmalte não aumentaram significativamente o potencial de cicatrização completa provida pelo procedimento de ROG.

O objetivo do estudo de Plachokova; Van den Dolder; Jansen (2008) foi avaliar as propriedades de regeneração óssea de Emdogain em sítios sem osso. Para o estudo ectópico, 32 implantes foram colocados por via subcutânea. Foi concluído neste estudo que o Emdogain não é osteoindutora e não é capaz de reforçar a cicatrização óssea, em combinação com um material osteocondutor, tais como poli (D, L-ácido lático-coglycolico) / cimento fosfato de cálcio.

2.4. STRAUMANN® EMDOGAIN - IMPLANTES

O uso das proteínas da matriz do esmalte, com o objetivo de estimular a formação de tecidos mineralizados ao redor de implantes de titânio têm sido recentemente avaliado. Foi demonstrado que a aplicação de proteínas da matriz do esmalte sobre a superfície de implantes pode favorecer a formação de osso trabecular, agindo como uma matriz biológica efetiva para melhorar a indução de novo trabeculado ósseo resultando na osteointegração de implantes no osso (SHIMIZU-ISHIRA et al. 2002).

Além disso, EMD foi responsável por estimular a biogênese e regeneração óssea trabecular e parte do volume de tecido ósseo mineralizado aparece ser mais alto quando o EMD é aplicado do que nos controles (SAWAE et al, 2002). EMD também foi efetivo por aumentar indução do novo osso trabecular e anexo resultante de próteses ortopédicas para o recipiente ósseo (SHIMIZU-ISHIURA et al, 2002). Por outro lado, Cornellini et al (2004), em um estudo em tibia de coelho, não achou diferenças em regeneração de osso entre locais tratados com EMD e locais controle. Nenhum efeito benéfico em relação a formação óssea ao redor implante de titânio em coelhos foi informado (FRANKE STENPORT e JOHANSSON, 2003) igualmente em ratos (DONOS et al, 2005).

O osso autógeno é usado com sucesso em implantes em defeitos intra-ósseos, devido a suas vantagens biológicas e potencial osteogênico e quando associado às proteínas derivadas da matriz do esmalte, enxertado em defeitos ósseos, imediatamente após a extração dentária em ratos demonstrou bio-compatibilidade e aceleração do reparo do defeito ósseo. (PRATA, LACERDA e BRENTGANI,2007)

Stenport, Franke, Johansson (2003) avaliaram se a proteína derivada da matriz de esmalte (Emdogain) pode aumentar formação de osso e osseointegração de implantes de titânio, quando usado em modelo de coelho. Os resultados não demonstrados nenhum efeito benéfico do tratamento de EMD em formação de osso ao redor do implante de titânio em quaisquer dos parâmetros testados. Os resultados indicaram que o EMD não contribui para formação óssea ao redor de implantes de titânio. Esta observação pode indicar que a formação de osso que acontece depois que tratamento de EMD em defeitos periodontais seja o resultado de adaptação funcional. Porém, pesquisa adicional é exigida avaliar o efeito de tratamento de EMD em formação de osso.

Cangini e Cornellini (2005) realizaram estudo clinico comparando o uso de EMD e membranas reabsorvíveis em alvéolos de extração com inserção de implantes imediatos. Resultados após 12 meses mostraram todos os implantes completamente osseointegrados e em função. O grupo de membrana obteve resultados mais favoráveis em termos de profundidade de sondagem e nível clinico de inserção e posição periimplantar dos tecidos moles comparado ao grupo do EMD.

Polimeni et al. (2004) avaliaram uma comparação em relação a influência do osso alveolar em regeneração ao redor de dentes e implantes de titânio. Os locais experimentais com regeneração óssea guiada usando membranas de ePTFE em relação a regeneração do osso em dentes e implantes não foram significativamente diferentes. O trabalho sugeriu uma diferença biológica significativa na regeneração de osso nos locais de implante. Enquanto regeneração do osso no periodonto pode ser induzido através de elementos vasculares e celulares isolados no ligamento

periodontal, a regeneração local do implante parece ser somente dependente no potencial regenerativo evidentemente limitado no osso alveolar. Por conseguinte, princípios válidos para RTG em locais periodontais não podem necessariamente serem aplicados a implantes.

2.5. STRAUMANN® EMDOGAIN - USO DE MEMBRANAS

O princípio de selamento físico de um local anatômico para melhorar o reparo de certo tipo de tecido e direcionar a regeneração tecidual já é descrita desde meados de 1950, porém o uso desse conceito para reparo de lesões na região bucal só ocorreu a partir de 1964.

Os conceitos de selamento anatômico para proteger o coágulo e barreira para impedir a invasão dos tecidos adjacentes foram empregados na periodontia para permitir a regeneração de todo o aparato de suporte do dente, sendo denominado de Regeneração Tecidual Guiada (RTG) por NYMAN et al (1982). Esses princípios também foram usados na recuperação de defeitos ósseos extensos (também chamados de defeitos ósseos perene) sendo chamado de Regeneração Óssea Guiada (ROG).

Foram introduzidas várias técnicas terapêuticas com o objetivo de reconstruir os tecidos perdidos. Dentre essas técnicas está o tratamento regenerativo criado para promover a formação de nova inserção de fibras colágenas à raiz e regeneração dos tecidos periodontais perdidos (BECKER et al, 1999).

Vários estudos têm indicado que um novo ligamento periodontal e um novo osso podem ser obtidos com uma repopulação seletiva com células do ligamento periodontal ou endósteo, resultando na modalidade de tratamento regenerativo denominado Regeneração Tecidual Guiada (RTG). A técnica de RTG requer a colocação de uma membrana ou barreira para cobrir o defeito ósseo, para que o tecido gengival (epitélio e tecido conjuntivo) não consiga alcançar a superfície radicular durante a cicatrização (BECKER et al, 1999)

A Regeneração Óssea Guiada (ROG) é uma técnica relativamente recente e importante, pois ajuda a colocar numa melhor posição o implante e a cobrir a sua superfície de titânio. Desta forma estamos à procura de uma melhor estética, pois os tecidos moles serão suficientemente suportados pela quantidade de osso, entretanto adquirida (LOURENÇO,2002).

Dado que a terapia de ROG é biológica e tecnicamente sensível, há uma grande quantidade de variáveis. Não é raro que numa zona ou num determinado paciente, cicatrize melhor que noutro. Entre estas variáveis destacam-se no que concerne à implantodontia as seguintes: potenciais de cicatrização do paciente, controle da placa bacteriana, morfologia do defeito, estabilização da ferida, atraso epitelial, fecho da ferida cirúrgica, técnica de sutura, cobertura antibiótica, cuidado pós-operatório e experiência clínica (LOURENÇO,2002).

Segundo alguns autores se a regeneração não se der aos 3 meses, não se produzirá nem aos 6 nem ao 1 ano. No entanto, se houver bons resultados aos 3-6 meses, poderá não ser o mesmo há um ano, isto no caso de a placa bacteriana não ser eliminada diariamente. Os resultados em longo prazo dependem muito do cuidado de

higiene do paciente, e nem sempre refletem necessariamente o tratamento cirúrgico em si. (LOURENÇO,2002).

A ótima cicatrização dos defeitos é conseguida com diferentes materiais colocados com propósitos osteocondutivos, osteoindutivos ou osteogênicos (BARBOZA & CAÚLA, 2002).

Osteocondutores: servem como substrato para a formação óssea, porém não induz modificações celulares ou estimula a formação de osteoblastos. Quando implantados em outros locais não ósseos, não provocarão formação de tecido ósseo mineralizado. Osteoindutores: induzem a formação de células indiferenciadas do tecido conjuntivo em condroblastos, pré-osteoblastos ou osteoblastos. Desta forma quando implantados em sítios não ósseos deverão levar a formação de tecido mineralizado. Osteogênicos: possuem osteoblastos viáveis, levando, desta forma, a ossificação direta esta propriedade é restrita de forma limitada, a alguns tipos de enxertos ósseos autógenos, como os obtidos de osso trabeculado e de cavidades ósseas em fase de cicatrização (BARBOZA & CAÚLA, 2002).

As vantagens no uso das membranas estão em suportar o material de preenchimento, melhorando a sua estabilidade biomecânica, evitar perda de material e diminuir a reabsorção do material de preenchimento.

Inconvenientes do uso das membranas é o colapso, provocado pela pressão dos tecidos moles sobre a membrana durante o período de cicatrização. Poderá levar à perda de partículas de material enxertado. Em vários estudos, são encontrados uma percentagem de exposições de membrana na ordem dos 20 a 25%. As infecções são os maiores fatores de complicação na ROG. A extensão da contaminação bacteriana das membranas correlaciona-se inversamente com o ganho de inserção. Um terço dos organismos cultivados são bacilos anaeróbios gram negativos. Parece que ação fundamental das bactérias sobre as membranas está na ação enzimática provocada por estas e que devem ser estabilizadas.

As membranas porosas (“filtros celulares” que permitem a passagem, ou a migração de células de determinado tamanho) têm se revelado mais uma boa alternativa para o reparo ósseo desejado. A utilização de membranas (RTG), quando colocada sobre a região do enxerto, impedem que o tecido epitelial, por exemplo, invada o local antes do início do desenvolvimento do tecido ósseo, que é mais lento. As membranas podem ser absorvíveis ou não-absorvíveis pelos tecidos vivos. A principal desvantagem das membranas não absorvíveis é que estas precisam ser removidas após a detecção do aumento no volume ósseo, exigindo, portanto, uma nova intervenção cirúrgica. Tais membranas são constituídas de politetrafluoretileno expandido (PTFe), e também são empregadas como filtros na purificação de soluções (BORDIGNON, 1999).

Dahlin *et al.* (1994) estudam os efeitos da aplicação de membranas de PTFe em defeitos trans-ósseos na mandíbula de ratos. Observam na análise histológica a regeneração óssea completa após 6 semanas quando na utilização das membranas, demonstrando o efeito osteopromotor da técnica.

Bartee & Carr (1995) realizam um experimento com membrana PTFe, onde após 10 semanas, a regeneração completa é observada enquanto os defeitos controle apresentam pouca regeneração.

Nyman *et al.* (1995) estudam os efeitos da membrana PTFe em defeitos ósseo segmentados em ossos longos de coelhos. Os sítios controle não demonstram mudança no período de 6 semanas, enquanto os sítios experimentais mostram sinais de regeneração óssea em 2 semanas.

Crump *et al.* (1996) testam 3 tipos de membrana: PTFe, politetrafluoretileno denso (PTFd) e ácido polilático/base éster do ácido cítrico reabsorvível. A análise histológica revela que a membrana de PTF denso está associada à maior formação óssea a 2 semanas, e a membrana de ácido polilático a 4 semanas; os autores também relatam que a membrana PTFe também permite a regeneração óssea, sendo fácil a sua remoção no pós-cirúrgico e o seu custo baixo.

3.DISSCUSSÃO

A substituição de dentes perdidos por implantes dentais é um tratamento efetivo e aceitável. Com o aumento da idade da população um maior número de indivíduos é definido como parcialmente edêntulos, e as opções de tratamento e padrões de cuidado inclui o uso de implantes dentais, isto requer considerações especiais, e para tenha êxito o implante tem que integrar com o tecidos duros para futura reabilitação protética.

Uma vez que os defeitos ósseos associados aos implantes dentais são observados freqüentemente e estes defeitos podem levar ao comprometimento do implante, a proposta do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre o papel do uso da proteína da matriz derivada do esmalte (STRAUMANN® EMDOGAIN) no tratamento de defeitos periimplantares.

Desta forma estão sendo desenvolvidas novas tecnologias para promover a regeneração óssea ao redor de implantes e todas relacionadas com o uso de fatores de crescimento. Fatores de crescimento como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento insulina (IGF), e proteína óssea morfogenética (BMP)-2 foram pesquisadas para aumentar o osso na cicatrização ao redor de implantes. (URIST, 1965; URIST, STRAT 1971, LOURENÇO, 2002).

As proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME) é uma mistura de proteínas que tem como componente principal amelogenina e apresenta poder regenerador, quando aplicadas sobre a superfície radicular, atuando de forma distinta das demais técnicas para regeneração periodontal conhecidas até o momento, promovendo a formação de cemento de acelular, fibras colágenas e osso alveolar ambos em estudos *in vitro* e estudos clínico. (HAMMARSTRÖM *et al.*, 1997, HEIJL, L. *et al.* 1997; HENRY *et al.*, 1997 SCULEAN *et al.*, 1999)

A presença de células com poder regenerativo no periodonto tem estimulado estudos visando o desenvolvimento de materiais que levem à regeneração total ou parcial do aparato de inserção. A utilização de PDME na regeneração periodontal,

tendo amelogenina como seu principal componente, tem sido utilizado como material regenerador com base em evidências de que as mesmas são ativas durante a embriogênese do cemento. O uso das proteínas do esmalte em humanos tem demonstrado promover uma matriz extracelular natural para re-colonização de superfícies radiculares previamente doentes por células que expressam o fenótipo do cementoblastos, induzindo a formação de um cemento acelular de fibras extrínsecas. A formação de um novo ligamento periodontal e osso alveolar podem ocorrer em decorrência da formação deste cemento, proporcionando uma regeneração parcial do periodonto destruído. Osso alveolar que é formado a partir do uso de proteínas do esmalte este diretamente relacionado com os processos alveolares que correspondem à zona dos ossos maxilar e mandibular, os quais contêm os alvéolos dentários onde se inserem os dentes. O tecido ósseo é um tecido ativo, em constante remodelação, sendo constituído por células que mantêm um equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, cujas células osteoprogenitoras são os pré-osteoblastos e os pré-osteoclastos.

Uma alternativa para se obter a regeneração periodontal é tentar imitar os eventos que acontecem durante o desenvolvimento da raiz dentária. Existem evidências crescentes de que as células da bainha epitelial de Hertwig (BEH), que é a extensão apical do órgão do esmalte, secretam proteínas durante a formação radicular e que estas estão envolvidas na formação do cemento acelular durante o desenvolvimento dentário. (HAMMARSTRÖM et al, 1997; LINDSKOG, 1982; SLAVKIN, 1976).

Durante os últimos 20 anos, proteínas relacionadas ao esmalte têm sido associadas com a formação de cemento (SLAVKIN, 1976). Os estudos revisados mostram a formação do cemento acelular de fibras extrínsecas, tipo II, em seguida à utilização do EMDOGAIN®. O cemento tipo II forma-se concomitantemente com a dentina e na presença da bainha epitelial de Hertwig, desenvolvendo um papel importante como tecido de sustentação graças à presença de fibras colágenas (fibras de Sharpey) incorporadas a maior parte de sua extensão. É interessante notar também que as células perto da superfície radicular parecem carregar a mensagem não apenas para formação de cemento acelular, mas também para formação do ligamento periodontal e osso alveolar. (HAMMARSTRÖM et al, 1997, LINDSKOG, HAMMARSTRÖM, 1982; ZETTERSTRÖM 1997).

Grande parte dos trabalhos que demonstram a eficácia das PDME em produzir regeneração periodontal foi feita em defeitos experimentais em animais (HAMMARSTRÖM, 1997). Tais defeitos foram confeccionados com broca após retalho cirúrgico e utilizados para comparação morfométrica. Esses modelos demonstram que é possível se obter a formação de um cemento acelular de fibras extrínsecas com ligamento periodontal e osso associado. Contudo, a maior desvantagem de estudos em animais é a interpretação relativa do prognóstico em humanos (HEIJL, 1997). Além disso, a confecção de defeitos ósseos artificiais não reproduz as condições locais causadas pela doença periodontal aos tecidos, principalmente com relação a alterações microbianas e resposta do hospedeiro.

Heijl (1997) utilizou um defeito experimental em humanos para analisar os efeitos das PDME no periodonto. Apesar das desvantagens de defeitos artificiais descritas anteriormente, este artigo teve seu valor pela análise histológica de tecido humano. Os resultados destas análises foram semelhantes às encontradas nos estudos

em animais, mostrando um aumento no ganho ósseo e inserção clínica quando o EMDOGAIN foi utilizado. Porém, a falta da doença periodontal nos leva a questionar a reprodutibilidade destes resultados em defeitos naturais.

De acordo com Caton (1997) e Fujishiro et al. (2008) com desenvolvimento e aprovação destas proteínas dá-se o início de uma nova primeira fase na terapia de regeneração periodontal. Isto pode estimular introdução de novas terapias que atuem a nível celular e molecular para se obter uma melhora da cicatrização da ferida periodontal.

Uma segunda fase na terapia de regeneração óssea esta sendo apresentada para restabelecer perdas consideráveis do tecido ósseo que venham a dificultar ou impossibilitar a colocação de implantes dentais.

A Straumann® (Institute Straumann) vem agregando ao Emdogain estruturas fosfato de cálcio bifásico (BCP), uma combinação de hidroxiapatita (HA) e chamando este de Straumann® BoneCeramic. É um substituto ósseo completamente sintético e osteocondutor, com uma morfologia otimizada e propriedades de reabsorção que favorecem a formação de osso vital (STRAUMANN, 2008).

O Straumann® BoneCeramic está indicado para preencher e/ou suprir defeitos ósseos intraorais/maxilofaciais como insuficiência de osso no rebordo alveolar alvéolo de extração e defeitos intra-ósseos (STRAUMANN, 2008).

Schwartz et al. (2000) examinou a resposta do EMD a células osteoblásticas em três fases de maturação de osteoblasto: (pré-osteoblasto, osteoblasto, células de sarcoma e células normais de osteoblasto). Os autores mostraram que o EMD estimula a diferenciação em fases iniciais de maturação osteoblastos e aumenta a diferenciação de células maduras.

Estudos como Stenport, Franke, Johansson (2003) revelaram que a proteína derivada da matriz do esmalte (Emdogain) pode aumentar formação de osso e osseointegração de implantes de titânio usando um modelo de coelho. Da mesma forma, o estudo em cachorros, Casati et al. (2002) revelou que o grupo tratado com EMD mais membrana reabsorvível apresentou um maior contato osso implante comparado ao grupo controle .

No entanto, Cangini & Cornolini (2005), mostraram que em implantes colocados em alvéolos após extração dental, tiveram melhor formação de tecido ósseo e cicatrização de tecido mole, quando associado o uso de membranas reabsorvíveis do que com as proteínas da matriz do esmalte sozinhas. Da mesma forma, a associação do uso de proteínas da matriz do esmalte e técnicas de regeneração óssea guiada promoveu a cicatrização de defeitos ósseos ao redor de implantes (CASATI et al., 2002).

Muitas situações podem ocorrer à carência de tecido ósseo ou a presença de defeitos periodontais na área receptora do implante. Nestes casos, técnicas regenerativas tornam-se necessárias para a correção do defeito periodontal e colocação do implante (KAO et al. 2005).

4. CONCLUSÃO

Em relação aos implantes e defeitos periimplantares, a associação das proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME) com membranas reabsorvíveis e não reabsorvíveis pode proporcionar um maior preenchimento ósseo das roscas do implante relativas aos defeitos criados. Entretanto, não apresentaram um maior contato entre osso implante.

5. REFERÊNCIAS

BOABAID F, GIBSON CW, KUEHL MA et al. Leucine-rich amelogenin peptide: a candidate signaling molecule during cementogenesis. **J Periodontol** 75: 1126–1136. 2004.

BARBOZA, E.; CAÚLA, A. L. Regeneração tecidual e óssea guiada. In: CARDOSO, R. J. A.; GONÇALVES, E. A. N. Odontologia: periodontia, cirurgia para implantes, cirurgia e anestesiologia. São Paulo: **Artes Médicas**, p.137-158. 2002.

BARTEE BK, CARR JA. Evaluation of a high-density polytetrafluoroethylene(ePTFE) membrane as a barrier material to facilitate guided bone regeneration in the rat mandible. **J Oral Implantol** 1995; 21: 88-95.

BECKER, W.; BECKER, B. E. Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. **Periodontol**, 2000, v.19, p.104-114, 1999.

BRUNSVOLD M.A.,MELLONIG J.T.Bone grafts and periodontal regeneration.**Periodontol** 2000,v.1,p.80-90,1993.

BOIX D, et al.Alveolar bone regeneration for immediate implant placement using an injectable bone substitute: an experimental study. **J. Periodontol**,v. 75,p.663-671, 2004.

BORDIGNON, A. M. Seminário Millipore: Princípios Básicos de Filtração e sua Aplicação, Curitiba: **UFPR**, 1999.

CAFESSE,R.G. et al .The rationale for periodontal therapy. **Periodontology** 2000,v.9,p.7-13, Oct.1995.

CARRANZA, Jr. *in* **Glickman: Periodontia Clínica** (1992)

CANGINI F. ; CORNELINI R. A Comparison Between Enamel Matrix Derivative and a Bioabsorbable Membrane to Enhance Healing Around Transmucosal Immediate Post-Extraction Implants. **J Periodontol** 2005;76:1785-1792.

COCHRANE D.L. et al, The Effect of Enamel Matrix Proteins on Periodontal Regeneration as Determined by Histological Analyses, **J Periodontol**. Jul; 74(7): 1043-55. 2003.

CORNELINI R, SCARANO A, PIATTELLI M et al. Effect of enamel matrix derivative (Emdogain) on bone defects in rabbit tibia. **J Oral Implantol**.v. 30,p. 69–73. 2004.

CORTELLINI, P. & TONETTI, M. S. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration.**Periodontology** 2000,v. 22,p. 104–132. 2000

CRUMP, T. B.; RIVERA-HIDALGO, F.; HARRISON, J. W.; WILLIAMS, F. E.; GUO, I. Y. Influence of three membrane types on healing of bone defects. **O Surgery O Medicine O Pathology O R and E**, v. 82, n. 4, 1996.

DACULSI G, GOYENVALLE E, AGUADO E. Spongy and cortical bone substitution kinetics at the expense of macroporous biphasic calcium phosphate: animal and human evidence. In: Ohgushi H, Yoshikawa T, Hastings GW, editors. **Bioceramics** volume 12: Proceedings of the 12 th International Symposium on Bioceramics in Medicine. Singapore: World Scientific. p. 287-290. 1999.

DAHLIN, C.; SANDBERG, E.; ALBERIUS, P.; LINDE, A. Restoration of mandibular nonunion bone defects. An experimental study in rats using an osteopromotive membrane method. **Int J Oral Maxillofac Surg**, vol. 23, n. 4, p.237-42, 1994.

DONATH ;BREUNER. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues:the Säege-Schliff sawing and grinding technique.**J.Oral Path.**,v.11,n.4,p.318-26,Aug.1982.

DONATH, K. Die Trenn-Dunnschliff-Technik zur Herstellung histologischer Präparaten von nicht schneidbaren Geweben und Materialien. **Der Präparator** 34, 318-325. 1988.

DONOS N, LANG NP, KAROUSSIS IK, BOSSHARDT D, TONETTI M, KOSTOPOULOS L. The effect of GBR in combination with deproteinized bovine bone mineral and/or enamel matrix proteins on the healing of critical-size defects. **Clin. Oral Impl. Res.** 15,p. 101–111, 2004.

DONOS N, BOSSHARDT D, LANG N et al. Bone formation by enamel matrix proteins and xenografts: an experimental study in the rat ramus. **Clin Oral Impl Res** v.16: p.140–146. 2005.

ESPOSITO, M., GRUSOVIN, M. G., COULTHARD, P. & WORTHINGTON, H. V. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Cochrane Review). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 4. Art. No.: CD003875. pub2. Doi: 10.1002/14651858.CD003875.pub2. 2005

FRANKE STENPORT V, JOHANSSON CB . Enamel matrix derivative and titanium implants. An experimental study in the rabbit. **J Clin Periodontol** v.30: p.359–363.2003

FUJISHIRO N; ANAN H; HAMACHI T; MAEDA K The role of macrophages in the periodontal regeneration using Emdogain gel. **J Periodontal Res**;43(2):143-55, Apr,2008.

FROUM, S., WEINBERG, M., ROSENBER, E. & TARNOW, D. A comparative study 362 Franke Stenport & Johansson utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12 month re-entry study. **Journal of Periodontology** v.72,p. 25–34. 2001.

GESTRELIUS, S. et al. Formulation of Enamel Matrix Derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. **J Clin Periodontol.**24: 678-684, Sep.1997

GESTRELIUS, S., ANDERSSON, C., JOHANSSON, A. -CPERSSON, E., BRODIN, A., RYDHAG, L. &HAMMARSTRO`M, L. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. **Journal of Clinical Periodontology** 24, 678–684. 1997.

HAMMARSTROM, L. Enamel matrix, cementum development and regeneration.**Journal of Clinical Periodontology** 24, 658–668.1997.

HAMMARSTROM, L., HEIJL, L. & GESTRELIUS, S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of matrix proteins. **Journal of Clinical Periodontology** 24, 669–677. 1997.

HAN, C. -H., JOHANSSON, C. B., WENNERBERG, A. & ALBREKTsson, A. Quantitative and qualitative investigations of surface enlarged titanium and titanium alloy. **Clinical Oral Implants Research** 9, 1–10. 1998.

HEDEN, G., WENNSTRO`M, J. & LINDHe, J. Periodontal alterations following Emdogains treatment of periodontal sites with angular bone defects. **Journal of Clinical Periodontology** 26, 855–860. 1999.

HEIJL, L. Periodontal regeneration with matrix derivative in one human experimental defect. A case report. **Journal of Clinical Periodontology** 24, 693–696. 1997.

HEIJL, L. *et al.* Enamel matrix derivative (EMDOGAIN[®]) in the treatment of intrabony periodontal defects. **J Clin Periodontol.** 24: 705-714,Mar.1997.

HEIJL, L. Periodontal regeneration with Enamel Matrix Derivative in one human experimental defect: A case report. **J Clin Periodontol.** 24: 693-696, Apr.1997.

HENRY, P. J. et al. Tissue regeneration in bony defects adjacent to immediately loaded titanium implants placed into extraction sockets: a study in dogs. **int J oral maxillofac implants**, Lombard, v. 12, no. 6, p. 758-766, 1997.

HOANG , A.W. et al. Intro wound healing responses to enamel matrix derivate. **J Periodont.**,v.71,n.8,p.1270, Aug.,2000.

JOVANIC, S.A. et al. Supracrestal bone formation around dental implants: an experimental dog study.**Int. J.oral maxillofac.Implants**,Lombard,v.10,n.1,p.23-30,Jan.1995.

JOHANSSON, C. B. On tissue reaction to metal implants. Thesis. Go`teborg University, Sweden: Department of **Biomaterials/Handicap Research**. 1991.

JOHANSSON, C. B., HAN, C. H., WENNERBERG, A. & ALBREKTSSON, T. A quantitative comparison of machined commercially pure titanium and titanium-aluminium-vanadium implants in rabbit bone. **International Journal of Oral and Maxillofacial Implants** 13,315–321. 1998.

KALPITIS, C. D. R. & RUBEN, M. P. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: a literature review. **Journal of Periodontology** 73, 1360–1376. 2002.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e Embriologia Oral**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan. p. 23-74. 1999.

KAIDA H; HAMACHI T; ANAN H; MAEDA K Wound healing process of injured pulp tissues with emdogain gel **J Endod**;34(1):26-30, Jan. 2008.

LEE M.B. Bone morphogenetic proteins:blackground and implications for oral reconstruction. **J Clin Periodontol**,v. 24,p.355-65, 1997.

LEKHOLM,U. , ZARB, G.A. Pacient selection and preparation.In Branemark P.I. et al. Tissue integated: osseointegration in clinical dentistry. Chicago:Quintessensep.199-209, 1985.

LOURENÇO,E.J.V. **Avaliação da Osteogenese com proteínas osseas morfogeneticas (BMP)** : Analise em defeitos na calvaria e ao redor de implantes de titanio em coelhos.172 f.Tese (Doutorado Odontologia)-Faculadade de Odontologia de Bauru da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo,2002.

LINDE,A. et.al. Osteopromotion: a soft tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis. **J. Periodont**.v.64,n.1116-1128,Nov,1993.

LINDSKOG, S. Formation of intermediate cementum (I). Early mineralization of aprismatic enamel and intermadiate in monkey. **JCran Genet Dev Bio**. 2: 147-160, 1982

MEREDITH, N. On the clinical measurements of implant stability and osseointegration. Thesis. Go`teborg University, Sweden:Department of Biomaterials/Handicap Research.Meredith, N., Shagaldi, F., Alleyne, D., Sennerby,L. & Cawley, P. (1997) The application of resonance frequency measurements to study the implant stability of titanium implants during healing of the rabbit tibiae.**Clinical Oral Implant Research** v.8,p. 234–243. 1997

MIZUTANI S, TSUBOI T, TAZOE M, KOSHIHARA Y, GOTO S, TOGARI A . Involvement of FGF-2 in the action of Emdogain R on normal human osteoblastic activity. **Oral Dis** v.9:p. 210–217. 2003

MILIAUSKAITE A; SELIMOVIC D; HASSAN M; NAGANO F; SOELL M; SANO H; PURIENE A Papilla Preservation Technique combined with Emdogain(R) in the treatment of intrabony defects: a novel treatment regimen for chronic periodontitis. **Stomatologija**;10(1):22-6, 2008

MOLINA,G.O., BRENTGANI,L.G Use of Enamel Matrix Protein Derivative Before Dental Reimplantation:A **Histometric Analysis Implant Dentistry** .v.14,n.3 p.267,273.2005.

NEEDLEMAN, I. G., WORTHINGTON, H. V., GIEDRYS-LEPPER, E. & TUCKER, R. J. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. Cochrane Data Base of Systematic Review, Issue 2. Art. No.: CD001724. Doi: 10.1002/14651858.CD001724.pub2. 2006.

NYMAN , S.;LINDHE,J.KARRING,T., RYLANDER,H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease . **J.Clin.Periodontol.** v.9,n.4,p.290-296,1982.

NYMAN R, MAGNUSSON M, SENNERBY L, NYMAN S, LUNDGREN D. Membrane-guided bone regeneration. Segmental radius defects studied in the rabbit. **Acta Orthop Scand**:v. **66.p.** 169-173. 1995.

OSBORN, J. W. & TEN CATE, A. R. **Histologia Dental Avançada.** 4 ed. São Paulo :Quintessence, p. 76-102. 1988.

PARASHIS, A. & TSIKLAKIS, K. Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. **Journal of Clinical Periodontology** 27, 705–713. 2000.

PARKAR MH, TONETTI M . Gene expression profiles of periodontal ligament cells treated with enamel matrix proteins in vitro: analysis using cDNA arrays. **J Periodontol** v.75.p. 1539–1546. 2004.

PIMENTEL SP, SALLUM AW, SALDANHA JB, CASATI MZ, NOCITI JR FH, SALLUM EA. Enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration in the presence of nicotine: a histomorphometric study in dogs. **J Clin Periodontol** 2006; 33: 900–907.

PLACHOKOVA; VAN DEN DOLDER; JANSEN.THE bone-regenerative properties of Emdogain adsorbed onto poly(D,L-lactic-coglycolic acid)/calcium phosphate composites in an ectopic and an orthotopic rat model. **J Periodontal Res**;43(1):55-63, Feb.2008.

PONTEREIRO, R., WENNSTROM, J. & LINDHE, J. The use of membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. **Journal of Clinical Periodontology** v.26,p. 833–840. 1999.

POLIMENI G, KOO K-T, QAHASH M, XIROPAIDIS AV, ALBANDAR JM, WIKESJO UME. Prognostic factors for alveolar regeneration:bone formation at teeth and titanium implants. **J Clin Periodontol**: 31: 927–932. 2004.

PRATA,C.A., LACERDA,S.A. E BRENTGANI,L.G, Autogenous Bone Graft Associated With Enamel Matrix Proteins in Bone Repair **IMPLANT DENTISTRY**/v. 16, n.4 p.413.2007.

RUBO DE REZENDE, M. & JOHANSSON, C. Quantitative bone tissue response to commercially pure titanium implants. **Journal of Materials Science: Material in Medicine**,v. 4,p. 233–239. 1993.

SAWAE Y, SAHARA T, KAWANA F, SASAKI T . Effects of enamel matrix derivative on mineralized tissue formation during bone wound healing in rat parietal bone defects. **J Electron Microsc** v.51,p. 413–423. 2002.

SCHWARTZ Z, CARNES DL, PULLIAM R et al. . Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulated differentiation of osteoblast-like MG63 cells and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. **J Periodontol** 71: 1287–1296. 2000.

SCULEAN, A., CHIANTELLA, G. C. & BRECX, M. Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). A report with 32 cases. **International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry** 19, 157–163. 1999a.

SCULEAN, A., DONOS, N., BLAES, A., LAUERMAN, M., REICH, E. & BRECX, M. Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony defects. A split-mouth study. **Journal of Periodontology** 70, 255–262. 1999b.

SCULEAN, A., DONOS, N., WINDISCH, P., BRECX, M., GERA, I., REICH, E. & KARRING, T. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration.**Journal of Periodontal Research** 34,310–322. 1999c.

SCULEAN, A., DONOS, N., BRECX, M., REICH, E. & KARRING, T. Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. An experimental study in monkey. **Journal of Clinical Periodontology** ,v.27,p. 466–472. 2000.

SCULEAN, A., WINDISCH, P., CHIANTELLA, G. C.,DONOS, N., BRECX, M. & REICH, E.Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration.**Journal of Clinical Periodontology** 28,397–401. 2001.

SERVICE, R. F. Tissue Engineers Build New Bone. **Science**, vol. 289,p.1498-1500, 2000.

SHIMIZU E, NAKAJIMA Y, KATO N et al. . Regulation of rat bone sialoprotein gene transcription by enamel matrix derivative. **J Periodontol** v.75,p. 260–267. 2004.

SHIMIZU-ISHIURA M, TANAKA S, LEE WS, DEBARI K, SASAKI T . Effects of enamel matrix derivative to titanium implantation in rat femurs. **J Biomed Mater Res** v.60,p. 269-272. 2002.

SILVESTRI, M., RICCI, G., RASPERINI, G., SATORI, S. & CATTANEO, V. Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. **Journal of Clinical Periodontology** 27, 603–610. 2000.

SLAVKIN, H. C. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: Cementogenesis revisited. **J Periodontol.** v.47,p.249-255,1976.

STENPORT, V. FRANKE; JOHANSSON, C. B. Enamel matrix derivative and titanium implants: An experimental pilot study in the rabbit. Ger: Schmelzmatrixprotein und Titanimplantate.: Eine experimentelle Pilotstudie beim Kaninchen.Fre: Derives de la matrice amellaire et implants en titane.: Une etude pilote experimentale sur le lapin..**Journal of Clinical Periodontology.** 30(4):359-363, April 2003.

STRAUMANN.Regeneração periodontal. Disponível em:<http://www.straumann.com.br/br_index/pc_br_products/pc_br_regeneration/pc_br_emdogain.htm/pc_15x_287_emdogain_list_publications.pdf> Data 20/05/2008.

TEN CATE AR. **Oral Histology.** Development, struture and function. 6^a ed; Mosby.p. 139-274. 2003.

TONETTI, M., LANG, N., CORTELLINI, P., SUVAN, J., ADRIENS, P., DUBRAVEC, D., FONZAR, A.,FOURMOUSIS, I., MAYFIELD, L., ROSSI, R., SILVESTRI, M., TIEDEMANN, C., TOPOLL, H.,VANGSTED, T.& WALLKAMM, B. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. **Journal of Clinical Periodontology** 29, 317–325. 2002.

TU Y-K, TUGNAIT A, CLEREHUGH V. Is there a temporal trend in the reported treatment efficacy of periodontal regeneration? A meta-analysis of randomized-controlled trials.**J Clin Periodontol.** doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01174.x. 2007.

URIST M.R., STRAT BS. Bone morphogenetic protein. **J Dent Res,** v.50,p.1392-1406, 1971.

URIST, M. Bone: formation by autoinduction. **Science,** v. 150, n. 3698, p. 893-899, Nov. 1965.

VAN DEN DOLDER J, VLOON APG, JANSEN JA. The effect of Emdogain_ on the growth and differentiation of rat bone marrow cells. **J Periodont Resv.** 41p. 471–476. 2006.

ZETTERSTRÖM, O. *et al.* Clinical safety of enamel matrix derivative(EMDOGAIN[®]) in the treatment of periodontal defects. **J Clin Periodontol**,v.24,p. 697-704, Apr. 1997.

MANUSCRIP

**The role of enamel matrix protein (STRAUMANN® EMDOGAIN)
in the healing process of periimplant defects.**

Gisele Luz BUSTAMANTE, Mestre em Implantodontia

**Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de
Santa Catarina.**

Fernanda BOABAID, Mestre e Doutora em Histologia Bucal

**Professora Adjunta, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia,
Universidade Federal de Santa Catarina.**

Address correspondence to the author:

Gisele Luz Bustamante

Rua Frei Evaristo n.29 apt. 601 Centro, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil,

CEP: 88015-410

Tel: 55 (48) 32287119

Cel: 55 (48) 99723344

Email: giseleluzbustamante@yahoo.com.br

The role of enamel matrix protein (STRAUMANN® EMDOGAIN) in the healing process of periimplant defects.

**Key Words: Emdogain; enamel matrix derivative proteins; implants;
cementoblasts.**

A larger number of individuals are defined as partially edentulous with the advancing age, and the options of treatment and patterns of taken care now includes the use of dental implants. This situation requests special considerations and the success of the implants are related to integration with hard tissues for future prosthetic rehabilitation. The placement of the implant is not always possible due to insufficient bone volume. Recent progress of techniques of guided bone regeneration (ROG), graft, sizes and design of implants allow the placement of dental implants in unthinkable places in the past. New technologies are being developed to promote the bone regeneration around implants and they are all related with the use of growth factors. Growth factors as platelets derived growth factor (PDGF), insulin growth factor (IGF), and bone morphogenetic protein (BMP)-2 were researched to stimulate bone cells around implants to promote bone regeneration. The derived proteins of enamel organ (PDME) are a complex of proteins, which the main component is the amelogenin. This protein mixture can promote periodontal regeneration, with potential for bone formation, stimulating proliferation and differentiation of cells. A purpose of this study was to accomplish a revision literature of the capacity regeneration of bone with the use of the enamel organ derived proteins (STRAUMANN® EMDOGAIN).

1 INTRODUCTION

We are witnessing a gradual aging of the population worldwide. With this aging, increase exponentially the therapeutic needs of that population in terms of general health, and more specifically in terms of oral rehabilitation. Currently it is estimated that approximately 50% of the world's population with the age of 60 will be completely desdentada.

This leads to the creation of new alternatives for treatment of jaw Edentulism and atrophy. The loss of dental pieces causing atrophy in a jaw due to lack of domestic cargo in these areas, leading to resorption of alveolar, both horizontally and vertically.

Turnover bone unsatisfactory results in complications such as unwanted exposure of the surface of the implant, and again, prevents the use of dental implants. Even in the presence of a thick bone satisfactory, the need to work in a great situation with regard to the positioning of the implant, in the quest for ideal aesthetics and function, can lead to formation of dehiscence or fenestration (JOVANOVIC et al, 1992).

Therefore, the success or failure of technology is closely related to the resolution of bone defects. The presence of these defects is associated with exposure to the surface of the implant and reducing the contact bone / implant, which may occur or the compromised implant infections periimplant. Traditionally, these defects are treated by the technique of guided bone regeneration (ROG) with or without bone grafts. (JOVANOVIC et al, 1992).

In an attempt to recover bone in sufficient quantity to receive an implant, several surgical techniques and guided bone regeneration have been used to fill defects between a bed and a cellular implant, or generate bone around the surface of an implant, and also a variety of material for graft. These materials can be combined and / or associated with the technique of guided bone regeneration (ROG), using the membrane barriers (HENRY et al., 1997).

One of the most documented and regenerative treatments, with a clinical efficacy and predictability, already well established for some types of defects is guided tissue regeneration (HEIJL et al. 1997). This approach seeks regenerative favor or exclude, selectively, groups of cells in the blood clot through the placement of physical barriers, aiming to promote the regeneration of periodontal tissue and periimplant (CAFESSE et al.1995).

The bone graft is recommended for bone defects that compromise the normal anatomy, and ultimately the function of the tissue mineralizado. Illness or accident can cause such defects. The bone neoformation in individuals who have considerable losses of the fabric is of great importance for Medicine and Dentistry. For example, SERVICE (2000) reports that approximately 450 thousand bone grafts are performed annually in the United States only. Several substances have been developed with the aim of encouraging or assisting the neoformation of bone, namely to promote repair in a place of interest, which is a different process of bone regeneration itself - even then,

the term used by most authors is regeneration (ZIELAKI, 1998).

According SERVICE (2000), Americans and Europeans have directed their studies in biomaterials related to molecular signals responsible for activating the repair mechanisms of the body itself. Moreover, the growth of bone stem cells aims to provide conditions for cell transplantation for local damaged by that gene therapy can encode proteins essential to bone repair.

The bone tissue is composed of an organic portion, mainly proteins, and a portion minerals, mainly hydroxyapatite and water. The osteoblasts are the cells responsible for the formation of bone tissue (OSBORN & TEN CATE, 1988; KATCHBURIAN & ARANA, 1999). When it is necessary to reposition this tissue, especially when the local remodeling is not able to return the amount originally lost, there is an option that allows the bone graft bone cells to region. Several methods are currently known: deployment of larger fragments (in block graft) and particulate materials, origin of autologous (the individual's own), isogenic (from another individual, genetically identical), allogeneic (from another individual, but the same species), xenogenic (of individual of different species) and Alloplastic (synthetic).

Within the periodontists, the use of a protein derived from the enamel matrix (PDME) was introduced in the last decade as a new alternative treatment for bone injuries which required regeneration of periodontal tissue (Hammarstrom, 1997; ESPOSITO et al. 2005). Since then, many studies have been conducted (CORTELLINI and TONETTO 2000, Kalpit and RUBEN 2002, ESPOSITO et al. 2005, NEEDLEMAN et al. 2006). Histological evaluation of the use of EMD in periodontal defects in monkeys (Hammarstrom, 1997; SCULEAN et al. 2000; DONOSO et al. 2003) and in human biopsies (SCULEAN of et al. 1999) demonstrated the formation of an attachment including a new periodontium and regeneration of alveolar bone.

The regeneration is the most natural and reliable to restore the positive characteristics of the processes inherent in the body. The regenerative treatment aims to reproduce and rebuild an area anatomical lost or damaged so that the architecture and functionality of lost or damaged tissues are completely restored. (Cochrane et al, 2003).

The periodontal regeneration is the reconstruction of a new functional fixation with the new formation of all tissues of periodontal: cementum, periodontal ligament and alveolar bone. The application of protein derived from the array of enamel to stimulate osteoblasts, and fibroblasts cementoblastos represents a new approach for regeneration of periodontal tissue. The proteins derived from the array of enamel have the characteristics stimulate the proliferation and differentiation of these cells. In addition, new data suggest that these proteins also contain bone morphogenetic proteins (BMP) stimulating angiogenesis. No other substance used for periodontal regeneration shows these characteristics (Cochrane et al, 2003).

This study aims at conducting a review of the literature addressing the progress of the use of protein derived from the enamel matrix of the repair / regeneration of bone tissue periimplantar.

2. REVIEW OF LITERATURE

2.1 FEATURES, AND DEVELOPMENT OF PROTEIN FROM THE MATRIX BIOCOMPATIBILITY OF THE ENAMEL.

The protein matrix of enamel currently commercially available, Straumann® Emdogain (EMD) is an extract from the enamel purified protein from pigs and was introduced into the clinical practice to obtain the periodontal regeneration (ZETTERSTRÖM, O. et al .. 1997, PARKER and Tonetto, 2004). EMD is mainly composed of amelogenin (90%) (Park and Tonetto, 2004; SHIMIZU et al, 2004) about 6.5% of PGA (of propylene glycol alginate) and water. The syringe of 0.3 ml contains about 9 milligrams of amelogenin and 0.7 ml, about 21 mg. The amelogenin has an important supporting role in the development of acellular cementum, periodontal ligament and alveolar bone. (Hammarstrom et al., 1997). The other compounds are not proteins of the enamel matrix of amelogenins as amelins, proteases, albumin (Shimizu et al, 2004). The proteins derived from the array of enamel are found during rizogênese. EMD promotes proliferation, migration, adhesion and differentiation of cells associated with healing of tissues.

The sheath of epithelial Hertwig (BEH) is the extension of the apical organ dental and internal layer of the sheath represents the extension of the layer ameloblastic crown. It has been suggested that proteins that are involved in epithelial sheath formation of the acellular cementum. The amelogenin is a protein from the epithelial root sheath of Hertwig, plays a key role in the formation of periodontal tissue (SLAVKIN 1976 Hammarstrom 1997)

The discovery of an ideal vehicle to carry and keep the proteins derived from the enamel matrix (PDME) in the region needed was key to its marketing. Hammarström et al (1997) observed that after testing various vehicles to facilitate the application of preparations on root surfaces, only the propylene glycol alginate (PGA) obtained satisfactory results.

The behavior, the kinetics and the effects on cells of the periodontal ligament of PDME the solution of PGA as a vehicle was studied in vitro. It was observed that the solution of PGA meets the basic requirements for a vehicle to facilitate implementation of PDME. This preparation may, in turn, promote a repopulation of the area by cells similar to fibroblasts. (GESTRELIUS, et al.1997).

The development of Straumann® Emdogain and the Straumann® Emdogain PLUS based on a significant advance in terms of knowledge of basic cell biology (Cochrane et al,2003).

The similarity of the biological processes of natural development of teeth, the Straumann® Emdogain form an insoluble three-dimensional extracellular matrix. This matrix remains on the root surface during 2-4 weeks allowing a selective cell colonization, as well as the proliferation and differentiation of cells (GESTRELIUS, S. et al 1997)

The Straumann® Emdogain is used as adjunct to periodontal surgery, for topical

applications on root surfaces exposed in the treatment of intra-bone defects resulting from moderate or severe periodontitis. Its effectiveness has been demonstrated in the treatment of intra-bony defects of one, two or three walls furca mandibular defects in grade II, defects in gingival recession (ZETTRSTROM et al., 1997; Hammarstrom et al., 1997 HEIJL, L. et al .1997).

The Straumann ® Emdogain PLUS is indicated for the treatment of all intra-bone defects that require the support of fabric and stability, such as large defects, damage to furca, the exposed root in places of extraction (Straumann, 2008).

When Straumann ® Emdogain PLUS are attached Straumann ® Emdogain 0.7 ml, 1 carton of Straumann ® BoneCeramic 400 - 700 (400 - 700 mm in diameter, packs of 0.25 g) and Straumann ® PrefGel 0.6 ml (syringe ready to use) (Straumann, 2008).

The Straumann ® PrefGel is a determinant of the root surface of pH neutral, 24% EDTA, which allows for smooth and efficient removal of the smear during the surgical periodontal procedures. During treatment with Straumann ® Emdogain, the removal of the smear ensures the freedom of interacting proteins of enamel matrix of the clean surface of the root and its precipitation. This interaction forms the basis on which the cells begin to form the new functional support (Straumann, 2008).

Emdogain gel is used clinically as a material periodontal regeneration. However, the mechanism of regeneration has not been fully elucidated. Although many studies indicate about regenerative effect of Emdogain on the connective tissue and alveolar bone, the role of macrophages and expression of growth factors remains unclear in the regeneration stimulated by Emdogain gel in vivo. The purpose of this study Fujishiro et al. (2008) were investigating the effect of Emdogain gel on the expression of growth factors and cytokines by macrophages in vivo using rats with experimental model of periodontitis. Although the expression of cytokines such as interleukin-1beta, the transforming growth factor-beta1 among others was very low, the bone morphogenetic protein 2 and 4 were observed near the root, with macrophage expression for bone morphogenetic protein-4 were observed mainly near the bone surface in the groups treated with Emdogain in lesions of furca. These results suggest that the wound-healing bone express bone morphogenetic protein and play an important role in the regeneration of tissue in treatment of periodontal furcation in the sequence of implementation of Emdogain gel.

Kaida et al. (2008) investigated the healing process with injured in pulp tissues of rats with gel of Emdogain (EMD). In the group treated with EMD the number of interleukin-1 beta (IL-1 beta)-expressed in macrophages initially rose, followed by growth factor beta1 (TGF-Beta1). The number of cells expressing bone morphogenetic proteins (BMPs) increased gradually in the formation of reparative dentin. Meanwhile, in the group treated with EMD, the cells expressing IL-1 beta or TGF-beta1 were few. The number of BMP-expressing cells, macrophages, increased at an initial stage, and large quantities of reparative dentin were observed. Thus, this study showed that there was an expression of BMPs in macrophages to the various processes of healing with EMD

2.2STRAUMANN®EMDOGAIN-PERIODONTICS

The ability of proteins derived from the array of enamel to stimulate the growth of periodontal support tissues lost through periodontal disease has been assessed by many researchers. Studies at pre-clinical, histological and clinical are still made.

The vast literature on the proteins derived from the enamel matrix, shows strong evidence of the presence of these training courses over the root. The promotion, proliferation, migration, adhesion and differentiation of cells associated with the healing of periodontal tissue in vivo was shown by TOKIYASU et al (2000). In vitro studies with the cells of the periodontal ligament treated with EMD showed an increase in the production of protein, cell proliferation (TOKIYASU et al, 2000). The mechanisms by which EMD promotes cellular activity remain unknown (TOKIYASU et al, 2000).

Cochrane et al (2003) obtained a significant regeneration of cementum, periodontal ligament with Sharpey fibers and new bone tissue in periodontal defects in baboon. We observed an increase in the formation of periodontal tissue using Straumann ® Emdogain, however it was concluded that there was no dependence on exogenous factors of growth in the bone graft material in the barrier membranes or in combinations.

The goals of periodontal therapy consisting of the detention of the disease, in preventing recurrence of the disease and periodontal regeneration of lost. The latter, which is defined as a reconstruction of a periodontal ligament functionally oriented and inserted into new cementum and alveolar bone can be determined only by histological examination of tissue repair after surgery (BRUNSVOLD, MELLONIG, 1993)

Miliauskaite et al. (2008) reported in its work that regenerative therapies with proteins derived from the enamel matrix were found to induce regeneration in periodontal defects intra-bone. However, in contributing to clinical results in the technique of preserving the papilla, this regenerative technique is not clarified.

These require that evidence be made sections of tissue, which restricts this type of evaluation. The clinical evaluations have parameters, such as reducing the depth of clinical poll, won inclusion of clinical and radiographic evidence and reopening of surgical control to verify the completion of the bone defect, to review the outcome of a modality of treatment. Several literary reviews have documented successes in the use of materials of graft and membrane, making comparisons that showed statistical results above the surgical periodontal treatment (BRUNSVOLD, MELLONIG, 1993).

An experimental study in monkeys was conducted by Hammaström (1997), in which they were created bone dehiscence vestibular to promote periodontal regeneration, using a protein derived from the enamel matrix (EMD). The authors found in histological analysis, that the regeneration of cement was also linked to the regeneration of the periodontal ligament and alveolar bone.

Hammarstrom (1997) used various preparations of the matrix of enamel, with or without a vehicle in dehiscence mouth apes in the model. After eight weeks of healing a histomorphometric evaluation showed an almost complete regeneration with new

cement, collagen fibers and recent formation of alveolar bone after treatment of EMD.

Clinical study conducted by Heijl et al. (1997) in humans also examined histologically the effect of enamel matrix proteins of regeneration in periodontal defect in a trial. The patient's periodontal conditions were good, but the defect was mild recession. Four months after the procedure was performed to extract the tooth, along with the periodontal tissue surrounding soft and hard for histological evaluation. The results showed a healing periodontal by the formation of acellular cementum, with periodontal ligament and alveolar bone attached. The morphometric measurements showed that there was a gingival recession with exposure of the root surface totaling 15% of the original defect. The new layer of cement covering 73% of the original defect and junctional epithelium migrated toward apical covering 12% of the defect. The gain of alveolar bone was 65% of bone height pre-surgery. The results of this study indicated that the use of enamel matrix proteins to be a good alternative for periodontal regeneration.

The use of enamel matrix derivative, has resulted in increases clinically meaningful reduction in the depth of clinical poll, won inclusion of clinical bone and fill in other clinical studies (HEIJL et al. 1997; HEDEN, WENNSTRÖM And Lindh, 1999).

Zetterström et al. (1997) assessed the efficacy and tolerability with repeated use of Emdogain ® (BIORA AB, Malmo, Sweden) along with periodontal surgery. It was found that the immunogenic potential of Emdogain ® is extremely low when used along with periodontal surgery. Clinically, during the period from 8 months to 3 years, statistically significant differences between test and control groups were found to reduce the depth of scholarship, gain of clinical and insertion of bone gain in radiographic examination for the test group. In conclusion, the biggest gain for entering the poll was obtained with the use of Emdogain ®.

The goal of clinical work performed by Heijl et al. (1997b) was to compare the long-term effect of Emdogain ® as adjunct to surgery for the retail Widman modified (RWM). The results for the insertion gain in clinical test and control sides showed statistically significant differences in each period. Radiographically the bone level increased during the 36 months of follow-up on the sites treated with Emdogain ®, while in the control sites, it remained near the original height. This study showed that topical application of Emdogain ® on root surfaces treated with associated infrastructure, bone defects, promoted an increase in bone gain and insertion compared to surgery clinic control.

The results of several studies and controlled clinical treatments with EMD in periodontal defects have results similar to results obtained after treatment with barrier membranes (GTR) (PONTEREIRO et al. 1999, SCULEAN et al. 1999b, 1999c, SILVESTRI et al. 2000) . However, a combined treatment with GTR and EMD do not seem to improve the outcome of the regenerative process compared to GTR or treatment of EMD alone (SCULEAN et al.2001).

Pimentel et al. (2006) compared the process of healing under the effect of nicotine on defects dehiscence type in the model of dogs. The histomorphometric evaluation of treatments with protein derived from the array of enamel (EMD) and guided tissue regeneration (GTR) in the presence of nicotine showed that EMD can promote

formation of a new cement while GTR did not provide a significant difference.

You, Tugnait, Clerehugh. (2007) performed a study with administration of meta-analysis to investigate whether or not there was a trend within the effectiveness of randomized controlled studies in guided tissue regeneration (GTR) and protein derived from the enamel matrix (EMD) in the treatment of intra-defects bone. As material and methods were carried out searches in the literature of the database MEDLINE and EMBASE from 2004 to 2006 and identified studies that compared the treatment and effects of GTR or EMD. The study of meta-analysis showed that there was no time trend in the treatment and operations for intra-bony defects with GTR / EMD.

2.3. STRAUMANN ® EMDOGAIN BONE METABOLISM

The main obstacle to achieving the formation of new bone and a healing of bone quality is the speed with which the connective tissue is formed and it proliferates. The rapid proliferation of connective tissue can damage or even prevent the osteogenesis in the region of a bone defect (Linde et al, 1993).

To solve this problem a variety of products and techniques have been proposed based on four methods that seek to help new bone formation and increased volume of bone: bone through the use of growth factors; osteoconduction by which bone grafts are used as a framework for growth osteopromoção bone and through the creation and maintenance of the space required for bone neoformation, with the use of membranes (BARBOZA & STEM, 2002).

The pre-osteoblasts have their origin in undifferentiated cells from bone marrow, but they differentiate into osteoblasts. The osteoblast cells are producing alkaline phosphatase, osteocalcin, sialoproteínas and osteopontina, elements involved in the formation of bone and mineralization. (TEN CATE 2003)

Studies in cell culture showed that the PDME not only are able to stimulate the proliferation and migration of cells from the periodontal ligament and gingival tissue, as well as bone cells (Hoang et al. 2000)

Hoang et al. (2000) created wounds of three millimeters in length on plates for tissue culture, composed of cells derived from human periodontal ligament, and gingival fibroblast cells derived from bone osteosarcoma (MG-63). These cells were treated with PDME, growth factor and platelet-derived growth factor type of insulin (IGF-I). All cultures have shown an increase in the rate of completion of the wound when treated with PDME, compared to untreated groups. The cells of the periodontal ligament showed a faster response to treatment with PDME, than the bone cells and gingival fibroblasts.

Contradictory reports were published in the literature. EMD was related to change genes associated with cementoblastos and maturation of osteoblasts (TOKIYASU et. Al, 2000), regulate osteoblast cell line (SCHWARTZ et al, 2000), influence of bone metabolism by activation of growth factors, increase the number of osteoblasts (Mizutani et al, 2003), increase the proliferation of cells and viability of human

osteoblasts (SCHWARTZ et al, 2004)

In vitro studies that evaluated the protein derived from the enamel matrix (PDME) could have a potential for increasing bone formation and stimulating the proliferation and differentiation of cells in the bone (Hoang et al. 2000; SCHWARTZ et al. 2000).

Owners et al (2004) evaluated the effects of guided bone regeneration (ROG) in combination with bovine bone mineral deproteinized and protein matrix of enamel defects in the healing of surgical critical size of the calvaria of rats. The authors reported predictability in the formation of bone defects of critical size depends mainly on the presence or absence of barrier membranes (ROG). The combined use beef on the bone mineral and deproteinized of enamel matrix protein did not increase significantly the potential for complete healing provided by the procedure of ROG.

The aim of Plachokova; Van den Dolder; Jansen (2008) was to evaluate the properties of bone regeneration of Emdogain on sites without bone. Ectopic for the study, 32 implants were placed subcutaneously. In this study was completed is not Emdogain that the osteoinductive and is not able to enhance bone healing, combined with an osteoconductive material, such as poly (D, L-lactic acid-coglycolico) / calcium phosphate cement.

2.4. STRAUMANN ® EMDOGAIN - IMPLANTS

The use of the enamel matrix protein, in order to stimulate the formation of mineralized tissues around titanium implants have been recently evaluated. It was demonstrated that the application of the enamel matrix protein on the surface of implants may promote the formation of trabecular bone, acting as a biological matrix effective to improve the induction of new trabecular bone resulting in osseointegration of implants in bone (SHIMIZU-Ishira et al. 2002).

In addition, EMD was responsible for stimulating the biogenesis and trabecular bone regeneration and the volume of mineralized bone tissue appears to be highest when EMD is applied than in controls (SAWAIA et al, 2002). EMD also was effective to increase induction of new trabecular bone and attached a result of orthopedic prostheses to the bone container (SHIMIZU-ISHIURA et al, 2002). Moreover, Cornellini et al (2004), in a study in the rabbit tibia, found no differences in regeneration of bone from sites treated with EMD and local control. No beneficial effect on bone formation around titanium implants in rabbits was informed (FRANKE STENPORT and Johansson, 2003) also in rats (Donoso et al, 2005).

The autogenous bone is used successfully in implants in intra-bony defects due to their advantages and potential biological and when coupled with osteogenic protein derived from the enamel matrix, grafted into bone defects, immediately after tooth extraction in rats showed bio-compatibility and accelerate the repair of bone defect. (Silver, and LACERDA BRENTGANI, 2007) Stenport, Franke, Johansson (2003) evaluated whether the protein derived from the array of enamel (Emdogain) can increase bone formation and osseointegration of titanium implants, when used in the model of rabbit. The results not demonstrated any beneficial effect of treatment of EMD in formation of bone around the titanium

implant in any of the parameters tested. The results indicated that the EMD does not contribute to bone formation around titanium implants. This observation may indicate that the formation of bone that happens after that treatment of periodontal defects in EMD is the result of functional adaptation. However, additional research is required to evaluate the effect of treatment of EMD in formation of bone. Cangini and Cornolini (2005) performed clinical study comparing the use of EMD and Absorbable membranes in the extraction wells with immediate insertion of implants. Results after 12 months showed all implants osseointegrated and completely in line. The group of membrane obtained more favorable results in terms of depth of drilling and level of clinical integration and position of the tissues periimplantar soft compared to the EMD.

Polimeno et al. (2004) evaluated a comparison for influence in the alveolar bone regeneration around teeth and implants of titanium. The experimental sites with guided bone regeneration using ePTFE membranes, for regeneration of bone in dental implants and were not significantly different. The study suggested a significant biological difference in the regeneration of bone at sites of implantation. While regeneration of the periodontal bone can be induced by vascular elements and isolated cell in the periodontal ligament, the local regeneration of the implant seems to be only dependent on the regenerative potential obviously limited in alveolar bone. Therefore, principles valid for GTR in periodontal sites may not necessarily be applied to implants.

2.5. STRAUMANN ® EMDOGAIN - USE OF MEMBRANES

The principle of sealing a place of physical anatomy to improve the repair of a certain type of tissue and direct the tissue regeneration is already out since mid-1950, but the use of this concept for repair of lesions in the mouth only occurred from 1964.

The concepts of anatomical seal to protect the clot and barrier to prevent the invasion of adjacent tissues were used in periodontics to allow the regeneration of the whole apparatus to support the tooth, being called Guided tissue regeneration (GTR) by NYMAN et al (1982). These principles were also used in the recovery of large bone defects (also called perennial bone defects) being called Guided Bone Regeneration (ROG).

Several therapeutic techniques have been introduced in order to rebuild the lost tissue. Among these techniques is the regenerative treatment designed to promote the formation of new collagen fibers insertion of the root and periodontal tissue regeneration of lost (Becker et al, 1999).

Several studies have indicated that a new periodontal ligament and a new bone can be obtained through a selective repopulation with cells of the periodontal ligament or endósteo, resulting in the type of treatment called regenerative Guided tissue regeneration (GTR). The technique of GTR requires the placement of a barrier or membrane covering the bone defect, so that the gingival tissue (epithelium and connective tissue) can not reach the root surface during healing (Becker et al, 1999)

The Guided Bone Regeneration (ROG) is a technique relatively new and important because helps to put in a better position the implant and cover its surface of titanium.

Thus we are looking for a better aesthetics, because the soft tissue will be sufficiently supported by the quantity of bone, however acquired (LOURENÇO, 2002).

Since the therapy of ROG is sensitive biological and technically, there are a lot of variables. It is not uncommon for an area or a given patient, healed better than another. Among these variables stand out concerning the implantodontic the following: potential for healing the patient, control of bacterial plaque, morphology of the defect, stabilizing the wound, epithelial delay, closing the surgical wound, technique of suture, antibiotic coverage, care post surgery and clinical experience (LOURENÇO, 2002).

According to some authors that the regeneration is not to exceed 3 months, does not produce or not to 6 to 1 year. However, if good results for 3-6 months, it may not be the same a year ago, that if the plaque is not removed daily. The results depend very much on long-term care of hygiene of the patient, and not always necessarily reflect the surgery itself. (LOURENÇO,2002).

The optimal healing of defects is achieved with different materials placed with osteoconductivity purposes, or osteoinductivity osteogenesis (BARBOZA & STEM, 2002).

Osteoconductive: serving as substrate for bone formation, but does not induce cell changes or stimulates the formation of osteoblasts. When deployed in other places not bone, not cause formation of mineralized bone tissue. Osteoinductive: induce the formation of undifferentiated connective tissue cells in condroblastos, pre-osteoblasts or osteoblasts. Thus when implanted in bone sites should not lead to formation of mineralized tissue. Osteogenic: osteoblasts possess viable, leading thus to direct ossification this property is restricted to a limited extent, to some types of autogenous bone graft, such as those obtained from trabecular bone and bone cavities in the process of healing (BARBOZA & STEM, 2002).

The advantages in the use of membranes are in support of filling material, improving its stability biomechanics, prevent loss of material and reduce the absorption of the material for filling.

Drawbacks of the use of membranes is the collapse, caused by pressure on the soft tissue membrane during the period of healing. Could lead to the loss of particles of grafted material. In several studies, are found a percentage of exhibitions of membrane in the range of 20 to 25%. The infections are the major factors for complication in the ROG. The extent of bacterial contamination of the membranes was inversely correlated with a gain of insertion. One third of the organisms are cultured anaerobic Gram negative bacilli. It seems that fundamental action of bacteria on the membranes is caused by enzymatic action in these and should be stabilized.

The porous membranes ("Cellular filters" that allow the passage, or the migration of cells of a particular size) have proved to be another good alternative for bone repair desired. The use of membranes (GTR), when placed on the region of the graft, prevents the epithelial tissue, for example, invading the place before the development of bone tissue, which is slower. The membranes can be absorbable or non-absorbable by living tissues. The main disadvantage of non-absorbable membrane is that they

need to be removed after the detection of the increase in bone volume, thus requiring a new surgical procedure. Such membranes are composed of polytetrafluoroethylene (PTFE), and are also employed as filters in the purification of solutions (BORDIGNON, 1999).

Dahlin et al. (1994) studied the effects of membrane of PTFE in cross-bone defects in rats in the jaw. Observed in histological analysis complete bone regeneration after 6 weeks when the use of membranes, showing the effect of osteopromotor technique.

Bartee & Carr (1995) performing an experiment with PTFE membrane, where after 10 weeks, the complete regeneration is seen as the defects have little control regeneration.

Nyman et al. (1995) studying the effects of PTFE membrane in targeted osseous defects in long bones of rabbits. The sites did not show changes over the period of 6 weeks, while the experimental sites show signs of bone regeneration in 2 weeks.

Crump et al. (1996) test 3 types of membrane: PTFE, polytetrafluoroethylene dense (PTFd) and polylactic acid / base ester of citric acid resorbable. The histological analysis shows that the membrane of dense PTF is associated with increased bone formation at 2 weeks, and the membrane of polylactic acid to 4 weeks, the authors also reported that the PTFE membrane also allows for bone regeneration, with its easy removal at post and surgical instruments and its low cost.

3.DISCUSSION

The replacement of missing teeth for dental implants is an acceptable and effective treatment. With the increasing age of the population a greater number of individuals is defined as partially edentulous subjects, and treatment options and standards of care includes the use of dental implants, this requires special considerations, and to be successful the implant has to integrate with the hard tissues for future rehabilitation prosthesis.

Since the bone defects associated with dental implants are frequently observed and these defects may lead to impairment of the implant, the purpose of this study was a literature review on the role of the use of protein derived from the enamel matrix (Straumann ® Emdogain) In the treatment of periimplant defects.

In this way new technologies are being developed to promote bone regeneration around implants and all related to the use of growth factors. Factors like growth factor, platelet-derived growth (PDGF), insulin growth factor (IGF) and bone morphogenetic protein (BMP) -2 were studied to increase the bone healing around the implant. (Urist, 1965; Urist, START 1971 LOURENÇO, 2002).

The proteins derived from the enamel matrix (PDME) is a mixture of proteins that has as main component power regenerating amelogenin and presents, when applied on the root surface, acting in a manner distinct from other techniques for periodontal regeneration known to date, promoting formation of the acellular cementum, alveolar bone collagen fibers and both in vitro studies and clinical studies. (Hammarstrom et

al., 1997, HEIJL, L. et al.1997; HENRY et al., 1997 SCULEAN et al., 1999)

The presence of cells with regenerative power in periodontium has stimulated studies aimed at the development of materials that lead to total or partial regeneration of the insertion device. The use of PDME in periodontal regeneration, and amelogenin as its main component, has been used as material regenerator based on evidence that they are active during embryogenesis of cement. The use of enamel proteins in humans has been shown to promote a natural extracellular matrix for re-colonization of root surfaces previously patients by cells that express the phenotype of cementoblastos, inducing the formation of a cement acellular extrinsic fiber. The formation of a new periodontal ligament and alveolar bone can occur as a result of the formation of cement, providing a partial regeneration of periodontal destroyed. Alveolar bone that is formed from the use of enamel proteins that directly related to cellular processes that correspond to the zone of maxillary and mandibular bones, which contain the dental alveoli where they operate their teeth. The bone tissue is an active, constantly remodeling, consisting of cells that maintain a balance between training and bone resorption, whose osteoprogenitor cells are the pre-pre-osteoblasts and osteoclasts.

An alternative to obtain the periodontal regeneration is trying to imitate the events that occur during the development of tooth root. There is growing evidence that the epithelial cells of the sheath of Hertwig (BEH), which is the extension of the apical organ of the enamel, secrete proteins during root formation and they are involved in the formation of acellular cementum during tooth development. (Hammarstrom et al, 1997 LINDSKOG, 1982, SLAVKIN, 1976).

Over the past 20 years, proteins related to the enamel have been associated with the formation of cement (SLAVKIN, 1976). The studies show the formation of cement acellular extrinsic fiber, Type II, then the use of Emdogain ®. The cement type II form is concurrently with the dentin and in the presence of epithelial sheath of Hertwig, developing an important role as a fabric of support through the presence of collagen fibers (Sharpey fibers) incorporated most of its length. It is also interesting to note that cells near the root surface appear to carry the message not only to formation of acellular cementum, but also for formation of the periodontal ligament and alveolar bone. (Hammarstrom et al, 1997, LINDSKOG, Hammarstrom, 1982; ZETTERSTRÖM 1997).

Most studies that demonstrate the effectiveness of PDME to produce periodontal regeneration was made in defects in experimental animals (Hammarstrom, 1997). Such defects have been made with drill after flap surgery and used to compare morphometric. These models show that it is possible to attain the formation of a cement acellular extrinsic fiber with periodontal ligament and bone attached. However, the greatest disadvantage of studies in animals is the interpretation on the prognosis in humans (HEIJL, 1997). Moreover, the construction of artificial bone defects will not play local conditions caused by periodontal disease to tissues, especially with regard to changes and microbial response of the host.

Heijl (1997) used an experimental defect in humans to examine the effects of PDME in periodontium. Despite the disadvantages of artificial defects described above, this article had its value by histological analysis of human tissue. These results were similar to those found in the animal studies, showing an increase in bone gain and

insertion clinic when the Emdogain was used. However, the lack of periodontal disease leads us to question the reproducibility of results in natural defects.

According to Caton (1997) and Fujishiro et al. (2008) with development and adoption of these proteins there is the beginning of a new phase in the treatment of periodontal regeneration. This can stimulate introduction of new therapies that act the cellular and molecular level to obtain an improvement of periodontal healing of the wound.

A second stage in therapy for bone regeneration is being made to restore considerable loss of bone tissue that will hinder or prevent the placement of dental implants.

The Straumann ® (Institute Straumann) is adding to Emdogain structures biphasic calcium phosphate (BCP), a combination of hydroxyapatite (HA) and calling it the Straumann ® BoneCeramic. It is a completely synthetic bone substitute and osteoconductive, with an optimized morphology and properties of absorption that encourage the formation of vital bone (Straumann, 2008).

The Straumann ® BoneCeramic is indicated to fill and / or fill bone defects intraorais / as failure to maxillofacial bone in the alveolar ridge of alveolar extraction and intra-bone defects (Straumann, 2008).

Schwartz et al. (2000) examined the response of the EMD osteoblastic cells in three stages of maturation of osteoblast: (pre-osteoblast, osteoblast, sarcoma cells and normal cells of osteoblast). The authors showed that the EMD stimulates differentiation in the early stages of maturation osteoblasts and increases the differentiation of cells mature.

Studies such as Stenport, Franke, Johansson (2003) showed that the protein derived from the enamel matrix (Emdogain) can increase bone formation and osseointegration of titanium implants using a model of rabbit. Similarly, the study in dogs, Casati et al. (2002) revealed that the group treated with EMD more resorbable membrane had a higher bone implant contact compared to the control group.

However, Cangini & Cornelini (2005), showed that in implants placed in wells after tooth extraction, had better training of bone and soft tissue healing, when the combined use of membranes Absorbable than with the enamel matrix protein alone . Similarly, the association's use of the enamel matrix protein and techniques for guided bone regeneration promoted the healing of bone defects around implants (CASATI et al., 2002).

Many situations can occur to the shortage of bone tissue or the presence of periodontal defects in the area receiving the implant. In such cases, regenerative techniques become necessary to correct the defect and periodontal placement of the implant (KAO et al. 2005).

4.CONCLUSÃO

In relation to implants and periimplant defects, the combination of proteins derived from the enamel matrix (PDME) in membranes and Absorbable Absorbable can not

offer higher Osseo fill the threads of the implant on the defects created. However, do not show a greater contact between bone implant.

5. REFERÊNCIAS

BOABAID F, GIBSON CW, KUEHL MA et al. Leucine-rich amelogenin peptide: a candidate signaling molecule during cementogenesis. **J Periodontol** 75: 1126–1136. 2004.

BARBOZA, E.; CAÚLA, A. L. Regeneração tecidual e óssea guiada. In: CARDOSO, R. J. A.; GONÇALVES, E. A. N. Odontologia: periodontia, cirurgia para implantes, cirurgia e anestesiologia. São Paulo: **Artes Médicas**, p.137-158. 2002.

BARTEE BK, CARR JA. Evaluation of a high-density polytetrafluoroethylene(ePTFE) membrane as a barrier material to facilitate guided bone regeneration in the rat mandible. **J Oral Implantol** 1995; 21: 88-95.

BECKER, W.; BECKER, B. E. Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. **Periodontol**, 2000, v.19, p.104-114, 1999.

BRUNSVOLD M.A.,MELLONIG J.T.Bone grafts and periodontal regeneration.**Periodontol** 2000,v.1,p.80-90,1993.

BOIX D, et al.Alveolar bone regeneration for immediate implant placement using an injectable bone substitute: an experimental study. **J. Periodontol**,v. 75,p.663-671, 2004.

BORDIGNON, A. M. Seminário Millipore: Princípios Básicos de Filtração e sua Aplicação, Curitiba: **UFPR**, 1999.

CAFESSE,R.G. et al .The rationale for periodontal therapy. **Periodontology** 2000,v.9,p.7-13, Oct.1995.

CARRANZA, Jr. *in* **Glickman: Periodontia Clínica** (1992)

CANGINI F. ; CORNELINI R. A Comparison Between Enamel Matrix Derivative and a Bioabsorbable Membrane to Enhance Healing Around Transmucosal Immediate Post-Extraction Implants. **J Periodontol** 2005;76:1785-1792.

COCHRANE D.L. et al, The Effect of Enamel Matrix Proteins on Periodontal Regeneration as Determined by Histological Analyses, **J Periodontol**. Jul; 74(7): 1043-55. 2003.

CORNELINI R, SCARANO A, PIATTELLI M et al. Effect of enamel matrix derivative (Emdogain) on bone defects in rabbit tibia. **J Oral Implantol**.v. 30,p. 69–73. 2004.

CORTELLINI, P. & TONETTI, M. S. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration.**Periodontology** 2000,v. 22,p. 104–132. 2000

CRUMP, T. B.; RIVERA-HIDALGO, F.; HARRISON, J. W.; WILLIAMS, F. E.; GUO, I. Y. Influence of three membrane types on healing of bone defects. **O Surgery O Medicine O Pathology O R and E**, v. 82, n. 4, 1996.

DACULSI G, GOYENVALLE E, AGUADO E. Spongious and cortical bone substitution kinetics at the expense of macroporous biphasic calcium phosphate: animal and human evidence. In: Ohgushi H, Yoshikawa T, Hastings GW, editors. **Bioceramics** volume 12: Proceedings of the 12 th International Symposium on Bioceramics in Medicine. Singapore: World Scientific. p. 287-290. 1999.

DAHLIN, C.; SANDBERG, E.; ALBERIUS, P.; LINDE, A. Restoration of mandibular nonunion bone defects. A n experimental study in rats using a osteopromotive membrane method. **Int J Oral Maxillofac Surg**, vol. 23, n. 4, p.237-42, 1994.

DONATH ;BREUNER. A method for the study of undecalcified bonés and teeth with attached soft tissues:the Säeje-Schliff sawing and grinding technique.**J.Oral Path.**,v.11,n.4,p.318-26,Aug.1982.

DONATH, K. Die Trenn-Dunnschliff-Technik zur Herstellung histologischer Präparaten von nicht schneidbaren Geweben und Materialien. **Der Pra'parator** 34, 318-325. 1988.

DONOS N, LANG NP, KAROUSSIS IK, BOSSHARDT D, TONETTI M, KOSTOPOULOS L. The effect of GBR in combination with deproteinized bovine bone mineral and/or enamel matrix proteins on the healing of critical-size defects. **Clin. Oral Impl. Res.** 15,p. 101–111, 2004.

DONOS N, BOSSHARDT D, LANG N et al. Bone formation by enamel matrix proteins and xenografts: an experimental study in the rat ramus. **Clin Oral Impl Res** v.16: p.140–146. 2005.

ESPOSITO, M., GRUSOVIN, M. G., COULTHARD, P. & WORTHINGTON, H. V. Enamel matrix derivative (Emdogains) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Cochrane Review). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 4. Art. No.: CD003875. pub2. Doi: 10.1002/14651858.CD003875.pub2. 2005

FRANKE STENPORT V, JOHANSSON CB . Enamel matrix derivative and titanium implants. An experimental study in the rabbit. **J Clin Periodontol** v.30: p.359–363.2003

FUJISHIRO N; ANAN H; HAMACHI T; MAEDA K The role of macrophages in the periodontal regeneration using Emdogain gel. **J Periodontal Res**;43(2):143-55, Apr,2008.

FROUM, S., WEINBERG, M., ROSENBER, E. & TARNOW, D. A comparative study 362 Franke Stenport & Johansson utilizing open flap debridment with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12 month re-entry study. **Journal of Periodontology** v.72,p. 25–34. 2001.

GESTRELIUS, S. et al. Formulation of Enamel Matrix Derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. **J Clin Periodontol.**24: 678-684, Sep.1997

GESTRELIUS, S., ANDERSSON, C., JOHANSSON, A. -CPERSSON, E., BRODIN, A., RYDHAG, L. &HAMMARSTRO`M, L. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. **Journal of Clinical Periodontology** 24, 678–684. 1997.

HAMMARSTROM, L. Enamel matrix, cementum development and regeneration.**Journal of Clinical Periodontology** 24, 658–668.1997.

HAMMARSTROM, L., HEIJL, L. & GESTRELIUS, S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of matrix proteins. **Journal of Clinical Periodontology** 24, 669–677. 1997.

HAN, C. -H., JOHANSSON, C. B., WENNERBERG, A. & ALBREKTsson, A. Quantitative and qualitative investigations of surface enlarged titanium and titanium alloy. **Clinical Oral Implants Research** 9, 1–10. 1998.

HEDEN, G., WENNSTRO`M, J. & LINDHe, J. Periodontal alterations following Emdogains treatment of periodontal sites with angular bone defects. **Journal of Clinical Periodontology** 26, 855–860. 1999.

HEIJL, L. Periodontal regeneration with matrix derivative in one human experimental defect. A case report. **Journal of Clinical Periodontology** 24, 693–696. 1997.

HEIJL, L. *et al.* Enamel matrix derivative (EMDOGAIN[®]) in the treatment of intrabony periodontal defects. **J Clin Periodontol.** 24: 705-714,Mar.1997.

HEIJL, L. Periodontal regeneration with Enamel Matrix Derivative in one human experimental defect: A case report. **J Clin Periodontol.** 24: 693-696,Apr.1997.

HENRY, P. J. et al. Tissue regeneration in bony defects adjacent to immediately loaded titanium implants placed into extraction sockets: a study in dogs. **int J oral maxillofac implants**, Lombard, v. 12, no. 6, p. 758-766, 1997.

HOANG , A.W. et al. Intro wound healing responses to enamel matrix derivate. **J Periodont.**,v.71,n.8,p.1270, Aug.,2000.

JOVANIC, S.A. et al. Supracrestal bone formation around dental implants: an experimental dog study.**Int. J.oral maxillofac.Implants**,Lombard,v.10,n.1,p.23-30,Jan.1995.

JOHANSSON, C. B. On tissue reaction to metal implants. Thesis. Go`teborg University, Sweden: Department of **Biomaterials/Handicap Research**. 1991.

JOHANSSON, C. B., HAN, C. H., WENNERBERG, A. & ALBREKTSSON, T. A quantitative comparison of machined commercially pure titanium and titanium-aluminium-vanadium implants in rabbit bone. **International Journal of Oral and Maxillofacial Implants** 13,315–321. 1998.

KALPITIS, C. D. R. & RUBEN, M. P. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: a literature review. **Journal of Periodontology** 73, 1360–1376. 2002.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e Embriologia Oral**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan. p. 23-74. 1999.

KAIDA H; HAMACHI T; ANAN H; MAEDA K Wound healing process of injured pulp tissues with emdogain gel **J Endod**;34(1):26-30, Jan. 2008.

LEE M.B. Bone morphogenetic proteins:blackground and implications for oral reconstruction. **J Clin Periodontol**,v. 24,p.355-65, 1997.

LEKHOLM,U. , ZARB, G.A. Pacient selection and preparation.In Branemark P.I. et al. Tissue integated: osseointegration in clinical dentistry. Chicago:Quintessensep.199-209, 1985.

LOURENÇO,E.J.V. **Avaliação da Osteogenese com proteínas osseas morfogeneticas (BMP)** : Analise em defeitos na calvaria e ao redor de implantes de titanio em coelhos.172 f.Tese (Doutorado Odontologia)-Faculadade de Odontologia de Bauru da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo,2002.

LINDE,A. et.al. Osteopromotion: a soft tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis. **J. Periodont**.v.64,n.1116-1128,Nov,1993.

LINDSKOG, S. Formation of intermediate cementum (I). Early mineralization of aprismatic enamel and intermadiate in monkey. **JCran Genet Dev Bio**. 2: 147-160, 1982

MEREDITH, N. On the clinical measurements of implant stability and osseointegration. Thesis. Go`teborg University, Sweden:Department of Biomaterials/Handicap Research.Meredith, N., Shagaldi, F., Alleyne, D., Sennerby,L. & Cawley, P. (1997) The application of resonance frequency measurements to study the implant stability of titanium implants during healing of the rabbit tibiae.**Clinical Oral Implant Research** v.8,p. 234–243. 1997

MIZUTANI S, TSUBOI T, TAZOE M, KOSHIHARA Y, GOTO S, TOGARI A . Involvement of FGF-2 in the action of Emdogain R on normal human osteoblastic activity. **Oral Dis** v.9:p. 210–217. 2003

MILIAUSKAITE A; SELIMOVIC D; HASSAN M; NAGANO F; SOELL M; SANO H; PURIENE A Papilla Preservation Technique combined with Emdogain(R) in the treatment of intrabony defects: a novel treatment regimen for chronic periodontitis. **Stomatologija**;10(1):22-6, 2008

MOLINA,G.O., BRENTGANI,L.G Use of Enamel Matrix Protein Derivative Before Dental Reimplantation:A **Histometric Analysis Implant Dentistry** .v.14,n.3 p.267,273.2005.

NEEDLEMAN, I. G., WORTHINGTON, H. V., GIEDRYS-LEPPER, E. & TUCKER, R. J. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. Cochrane Data Base of Systematic Review, Issue 2. Art. No.: CD001724. Doi: 10.1002/14651858.CD001724.pub2. 2006.

NYMAN , S.;LINDHE,J.KARRING,T., RYLANDER,H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease . **J.Clin.Periodontol.** v.9,n.4,p.290-296,1982.

NYMAN R, MAGNUSSON M, SENNERBY L, NYMAN S, LUNDGREN D. Membrane-guided bone regeneration. Segmental radius defects studied in the rabbit. **Acta Orthop Scand**:v. **66.p.** 169-173. 1995.

OSBORN, J. W. & TEN CATE, A. R. **Histologia Dental Avançada.** 4 ed. São Paulo :Quintessence, p. 76-102. 1988.

PARASHIS, A. & TSIKLAKIS, K. Clinical and radiographic findings following application of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. **Journal of Clinical Periodontology** 27, 705–713. 2000.

PARKAR MH, TONETTI M . Gene expression profiles of periodontal ligament cells treated with enamel matrix proteins in vitro: analysis using cDNA arrays. **J Periodontol** v.75.p. 1539–1546. 2004.

PIMENTEL SP, SALLUM AW, SALDANHA JB, CASATI MZ, NOCITI JR FH, SALLUM EA. Enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration in the presence of nicotine: a histomorphometric study in dogs. **J Clin Periodontol** 2006; 33: 900–907.

PLACHOKOVA; VAN DEN DOLDER; JANSEN.THE bone-regenerative properties of Emdogain adsorbed onto poly(D,L-lactic-coglycolic acid)/calcium phosphate composites in an ectopic and an orthotopic rat model. **J Periodontal Res**;43(1):55-63, Feb.2008.

PONTEREIRO, R., WENNSTROM, J. & LINDHE, J. The use of membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. **Journal of Clinical Periodontology** v.26,p. 833–840. 1999.

POLIMENI G, KOO K-T, QAHASH M, XIROPAIDIS AV, ALBANDAR JM, WIKESJO UME. Prognostic factors for alveolar regeneration:bone formation at teeth and titanium implants. **J Clin Periodontol**: 31: 927–932. 2004.

PRATA,C.A., LACERDA,S.A. E BRENTGANI,L.G, Autogenous Bone Graft Associated With Enamel Matrix Proteins in Bone Repair **IMPLANT DENTISTRY**/v. 16, n.4 p.413.2007.

RUBO DE REZENDE, M. & JOHANSSON, C. Quantitative bone tissue response to commercially pure titanium implants. **Journal of Materials Science: Material in Medicine**,v. 4,p. 233–239. 1993.

SAWAE Y, SAHARA T, KAWANA F, SASAKI T . Effects of enamel matrix derivative on mineralized tissue formation during bone wound healing in rat parietal bone defects. **J Electron Microsc** v.51,p. 413–423. 2002.

SCHWARTZ Z, CARNES DL, PULLIAM R et al. . Porcine fetal enamel matrix derivative stimulates proliferation but not differentiation of pre-osteoblastic 2T9 cells, inhibits proliferation and stimulated differentiation of osteoblast-like MG63 cells and increases proliferation and differentiation of normal human osteoblast NHOst cells. **J Periodontol** 71: 1287–1296. 2000.

SCULEAN, A., CHIANTELLA, G. C. & BRECX, M. Treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). A report with 32 cases. **International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry** 19, 157–163. 1999a.

SCULEAN, A., DONOS, N., BLAES, A., LAUERMAN, M., REICH, E. & BRECX, M. Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony defects. A split-mouth study. **Journal of Periodontology** 70, 255–262. 1999b.

SCULEAN, A., DONOS, N., WINDISCH, P., BRECX, M., GERA, I., REICH, E. & KARRING, T. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration.**Journal of Periodontal Research** 34,310–322. 1999c.

SCULEAN, A., DONOS, N., BRECX, M., REICH, E. & KARRING, T. Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. An experimental study in monkey. **Journal of Clinical Periodontology** ,v.27,p. 466–472. 2000.

SCULEAN, A., WINDISCH, P., CHIANTELLA, G. C.,DONOS, N., BRECX, M. & REICH, E.Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration.**Journal of Clinical Periodontology** 28,397–401. 2001.

SERVICE, R. F. Tissue Engineers Build New Bone. **Science**, vol. 289,p.1498-1500, 2000.

SHIMIZU E, NAKAJIMA Y, KATO N et al. . Regulation of rat bone sialoprotein gene transcription by enamel matrix derivative. **J Periodontol** v.75,p. 260–267. 2004.

SHIMIZU-ISHIURA M, TANAKA S, LEE WS, DEBARI K, SASAKI T . Effects of enamel matrix derivative to titanium implantation in rat femurs. **J Biomed Mater Res** v.60,p. 269-272. 2002.

SILVESTRI, M., RICCI, G., RASPERINI, G., SATORI, S. & CATTANEO, V. Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. **Journal of Clinical Periodontology** 27, 603–610. 2000.

SLAVKIN, H. C. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: Cementogenesis revisited. **J Periodontol.** v.47,p.249-255,1976.

STENPORT, V. FRANKE; JOHANSSON, C. B. Enamel matrix derivative and titanium implants: An experimental pilot study in the rabbit. Ger: Schmelzmatrixprotein und Titanimplantate.: Eine experimentelle Pilotstudie beim Kaninchen.Fre: Derives de la matrice amellaire et implants en titane.: Une etude pilote experimentale sur le lapin..**Journal of Clinical Periodontology.** 30(4):359-363, April 2003.

STRAUMANN.Regeneração periodontal. Disponível em:<http://www.straumann.com.br/br_index/pc_br_products/pc_br_regeneration/pc_br_emdogain.htm/pc_15x_287_emdogain_list_publications.pdf> Data 20/05/2008.

TEN CATE AR. **Oral Histology.** Development, struture and function. 6ª ed; Mosby.p. 139-274. 2003.

TONETTI, M., LANG, N., CORTELLINI, P., SUVAN, J., ADRIENS, P., DUBRAVEC, D., FONZAR, A.,FOURMOUSIS, I., MAYFIELD, L., ROSSI, R., SILVESTRI, M., TIEDEMANN, C., TOPOLL, H.,VANGSTED, T.& WALLKAMM, B. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. **Journal of Clinical Periodontology** 29, 317–325. 2002.

TU Y-K, TUGNAIT A, CLEREHUGH V. Is there a temporal trend in the reported treatment efficacy of periodontal regeneration? A meta-analysis of randomized-controlled trials.**J Clin Periodontol.** doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01174.x. 2007.

URIST M.R., STRAT BS. Bone morphogenetic protein. **J Dent Res,** v.50,p.1392-1406, 1971.

URIST, M. Bone: formation by autoinduction. **Science,** v. 150, n. 3698, p. 893-899, Nov. 1965.

VAN DEN DOLDER J, VLOON APG, JANSEN JA. The effect of Emdogain_ on the growth and differentiation of rat bone marrow cells. **J Periodont Resv.** 41p. 471–476. 2006.

ZETTERSTRÖM, O. *et al.* Clinical safety of enamel matrix derivative(EMDOGAIN[®]) in the treatment of periodontal defects. **J Clin Periodontol**,v.24,p. 697-704, Apr. 1997.