

Os novos usos do derivado da matriz de esmalte: revisão de literatura

The new uses of the enamel matrix derivative: literature review

Los nuevos usos del derivado de la matriz del esmalte: revisión de la literatura

Recebido: 23/02/2022 | Revisado: 03/03/2022 | Aceito: 11/03/2022 | Publicado: 19/03/2022

Jéssica Costa Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1089-0812>
Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Brasil
E-mail: jessiica_costa@hotmail.com

Camila Oliveira Alencar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3116-9859>
Associação Brasileira de Odontologia, Brasil
E-mail: coalencar@gmail.com

Fernanda Felix Cordeiro Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-3009>
Associação Brasileira de Odontologia, Brasil
E-mail: ff.cordeirodias@gmail.com

Leticia Fardin Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1802-9368>
Associação Brasileira de Odontologia, Brasil
E-mail: letfmagalhaes@gmail.com

Fabírcia Ferreira Suaid

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-7658>
Associação Brasileira de Odontologia, Brasil
E-mail: fasuaid@yahoo.com.br

Resumo

Buscando demonstrar os recentes usos do derivado da matriz de esmalte (EMD), o objetivo deste trabalho é desenvolver uma revisão da literatura do emprego do biomaterial em tecidos moles e no tratamento da periimplantite. Os artigos científicos foram pesquisados no *Pubmed*, a literatura selecionada foi de 2010 a 2020, encontrada com os seguintes descritores: “*Emdogain And Soft Tissue*” e “*Emdogain And Peri-Implantitis*”. Foram excluídos trabalhos sobre tratamento de regeneração óssea, enxerto ósseo, tratamento de pacientes com doença sistêmica. A amostra selecionada consistiu em 17 artigos, e os resultados encontrados favorecem o uso do EMD. Na cicatrização dos tecidos moles ao redor de dentes e implantes, os trabalhos relatam as boas hipóteses em relação aos eventos celulares cicatriciais (angiogênese, fibroplasia e redução de marcadores inflamatórios) e avaliações histológicas que EMD promove ganho de espessura gengival. No recobrimento radicular de diferentes tipos de recessões, as melhorias também foram observadas com o uso do EMD, porém os procedimentos baseados em enxertos de tecido conjuntivo ainda apresentam resultados superiores. No tratamento da periimplantite o EMD parece apresentar um bom resultado como adjuvante, entretanto mais estudos precisam ser realizados. O uso do EMD se justifica pela possibilidade de atingir regeneração periodontal nos sítios tratados e por suas atribuições positivas no processo cicatricial de variados procedimentos periodontais em tecidos moles, nas técnicas de recobrimento radicular e no tratamento de periimplantites.

Palavras-chave: Periodontia; Regeneração Tecidual Guiada Periodontal; Curetagem subgengival; Proteínas do esmalte dentário; Fatores de crescimento endotelial.

Abstract

Seeking to demonstrate the recent uses of the enamel matrix derivative (EMD), the objective of this work is to develop a literature review of the use of biomaterial in soft tissues and in the treatment of peri-implantitis. The search for scientific articles was carried out at *Pubmed*, the selected literature was from 2010 to 2020, found with the following descriptors: “*Emdogain And Soft Tissue*” and “*Emdogain And Peri-Implantitis*”. Studies on bone regeneration treatment, bone graft, treatment of patients with systemic disease were excluded. The selected sample consisted of 17 articles, and the results found favor the use of EMD. In the healing of soft tissues around teeth and implants, the works report the good hypotheses in relation to cicatricial cellular events (angiogenesis, fibroplasia and reduction of inflammatory markers) and histological evaluations that EMD promotes when facing surgical wounds. In root coverage of different types of recessions, improvements were also seen with the use of EMD, but procedures based on connective tissue grafts still show superior results. In the treatment of peri-implantitis, EMD seems to present a good result as an adjuvant, but more studies need to be performed. The use of EMD is justified by the possibility of achieving periodontal regeneration in the treated sites and by its positive attributes in the healing process

of various periodontal procedures in soft tissues, in the techniques of root covering and in the treatment of peri-implantitis.

Keywords: Periodontics; Guided Tissue Regeneration, Periodontal; Subgingival curettage; Dental enamel proteins; Endothelial growth factors.

Resumen

Buscando demostrar los usos recientes del derivado de la matriz del esmalte (EMD), el objetivo de este trabajo es desarrollar una revisión de la literatura sobre el uso del biomaterial en tejidos blandos y en el tratamiento de la periimplantitis. Se buscaron artículos científicos en Pubmed, la literatura seleccionada fue de 2010 a 2020, se encontró con los siguientes descriptores: “Emdogain And Soft Tissue” y “Emdogain And Peri-Implantitis”. Se excluyeron los estudios sobre el tratamiento de regeneración ósea, el injerto óseo y el tratamiento de pacientes con enfermedades sistémicas. La muestra seleccionada estuvo compuesta por 17 artículos, y los resultados encontrados favorecen el uso de EMD. En la cicatrización de tejidos blandos alrededor de dientes e implantes, los estudios informan las buenas hipótesis con respecto a los eventos de cicatrización celular (angiogénesis, fibroplasia y reducción de marcadores inflamatorios) y evaluaciones histológicas de que el EMD promueve la ganancia de espesor gingival. En el cubrimiento radicular de diferentes tipos de recesiones, también se observaron mejoras con el uso de EMD, pero los procedimientos basados en injertos de tejido conectivo siguen mostrando resultados superiores. En el tratamiento de la periimplantitis, el EMD parece presentar un buen resultado como adyuvante, sin embargo, es necesario realizar más estudios. El uso de EMD se justifica por la posibilidad de lograr una regeneración periodontal en los sitios tratados y por sus atribuciones positivas en el proceso de cicatrización de diversos procedimientos periodontales en tejidos blandos, en técnicas de cobertura radicular y en el tratamiento de periimplantitis.

Palabras clave: Periodoncia; Regeneración Tisular Guiada Periodontal; Curetaje Subgingival; Proteínas del esmalte dental; Factores de crecimiento endotelial.

1. Introdução

Os tratamentos periodontais modernos não visam apenas o controle da doença periodontal e restauração de um periodonto saudável, aspiram também a regeneração periodontal (recuperação do equilíbrio de ligamento periodontal, formação de novo cemento e novo osso alveolar) em sítios específicos. Por isso, mediadores biológicos estão sendo empregados em procedimentos periodontais, cirúrgicos e não cirúrgicos, visando melhora no recobrimento radicular, rapidez na cicatrização de feridas cirúrgicas, e até mesmo regeneração óssea em defeitos incluindo os de furca (Miron et al., 2014; Al-Hezaimi et al., 2012; Ardakani et al., 2019; Bizarria et al., 2021).

Aproximadamente 20 anos atrás pesquisadores descobriram a capacidade de proteínas da matriz do esmalte serem mediadores biológico que podem promover regeneração periodontal. Mais pesquisas foram desenvolvidas, e obtiveram a fração purificada derivada da camada de esmalte dos dentes suínos, que recebeu o nome de derivado da matriz de esmalte (EMD) e é o objeto de muitos estudos publicados na literatura (Miron et al., 2014).

Em estudos *in vitro* o EMD tem potencial mitogênico para fibroblastos, ou seja, é capaz de estimular divisão celular em fibroblastos e também estimula formação de matriz extracelular. Enquanto outros estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram o efeito promotor de angiogênese. E tais capacidades do EMD podem elucidar seu uso em regeneração periodontal e cicatrização de tecidos moles (Maymon-Gil et al., 2016).

Inicialmente o EMD foi aplicado em defeitos ósseos periodontais visando a obtenção de regeneração periodontal Hammarström et al. (1997) desenvolveram o primeiro modelo animal investigando EMD no tratamento de defeitos periodontais, e por meio de avaliação histológica revelou regeneração periodontal verdadeira em todos os defeitos tratados com EMD. Enquanto Gestrelus et al. (1997) fizeram um estudo *in vitro* demonstrando a capacidade do EMD adsorver hidroxiapatita e se aderir a superfície radicular por 2 semanas, favorecendo assim, a chegada de células do ligamento periodontal para o alcance da regeneração periodontal.

Atualmente o EMD está sendo utilizado com objetivos variados, seus novos usos incluem associação em tecidos moles durante procedimentos periodontais como enxertos subepiteliais de tecido conjuntivo (EXTC) e retalhos posicionados

coronalmente. E mais recentemente em conjunto com outros tratamentos para casos de periimplantite, devido suas características descontaminantes e potencial regenerativo. (Aydinyurt et al., 2019; Kashefimehr et al., 2017).

O EMD tem em sua composição 90% de amelogeninas e 10% de outras proteínas e seu veículo é o alginato de propilenoglicol. A amelogenina é uma substância secretada durante o desenvolvimento dentário. Essa possui grande importância na formação do cimento acelular e do ligamento periodontal, e acredita-se ser capaz de mimetizar esses fenômenos de desenvolvimento dentário em defeitos periodontais. (Bates et al., 2011).

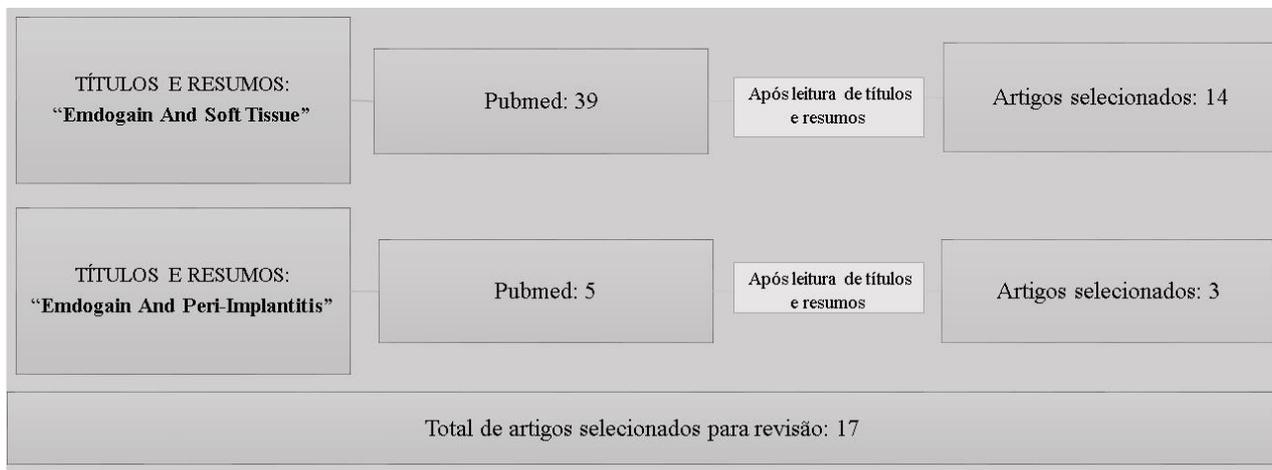
Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é desenvolver uma revisão da literatura sobre os novos usos do EMD, principalmente quando utilizado em tecidos moles (cicatrização e recobrimento radicular) e no tratamento da periimplantite.

2. Metodologia

A busca de artigos científicos foi realizada na base de dados *Pubmed*, no período de abril de 2018 a março de 2020. Como critério de seleção utilizamos a toda literatura de 2010 a 2020, encontrada com os seguintes descritores: “*Emdogain And Soft Tissue*” e “*Emdogain And Peri-Implantitis*”. E como critérios de exclusão foram utilizados: estudos com objetivo de usar as EMD como tratamento de regeneração óssea em dentes e implantes, enxerto ósseo, tratamento de pacientes com doença sistêmica (Figura 1).

Os estudos selecionados foram aqueles que tinham o objetivo de avaliar o uso dos derivados de matriz do esmalte na cicatrização dos tecidos moles, ao redor de dentes e implantes, no recobrimento radicular e no tratamento de casos de periimplantite. Foram incluídos estudos clínicos, estudos *in vivo*, estudos *in vitro*, relato de casos e revisões de literatura.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

3. Resultados

3.1 Derivado da matriz de esmalte para cicatrização em tecidos moles

Apesar da literatura ter descrito muitos achados do EMD em relação a regeneração periodontal durante os últimos 15 anos, Miron et al. (2014) viram a necessidade de fazer uma revisão abordando estudos que tratam dos efeitos do EMD na inflamação dos tecidos moles. O enfoque foi nos mecanismos celulares envolvidos na inflamação e na cicatrização em tecidos moles. Pesquisaram todos os dados biológicos de importância para o assunto através das principais bases de dados, utilizando as palavras chaves “enamel matrix proteins,” “enamel matrix derivative” ou “emdogain”, e os analisaram os artigos dando

maior enfoque ao tipo celular e ao marcador inflamatório. Logo os artigos pesquisados foram organizados por títulos e dispostos nas seguintes seções: monócitos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos, fibroblastos e células endoteliais (investigados quanto a alterações no comportamento celular perante ao EMD) e interleucinas (IL), prostaglandinas (PG), fator de necrose tumoral α (TNF α), metaloproteinases da matriz (MMP), osteoprotegerina (OPG) e RANKL. Os autores apresentam que o EMD pode diminuir significativamente a expressão de interleucina-1 β (reduzindo a inflamação) e RANKL (reduzindo reabsorção óssea), aumentar a expressão de prostaglandina E2 (ajudando na quimiotaxia) e OPG (reduzindo a reabsorção óssea). Também pode aumentar a proliferação e migração de linfócitos T, induzir a diferenciação de monócitos, aumentar a depuração bacteriana e de detritos teciduais, bem como aumentar fibroplasias e angiogênese. Não houve consenso em relação a expressão de TNF α , MMP, IL-2, IL-6 e IL-10 (alguns estudos mostram redução da expressão e outros que não observaram nenhum efeito). Esses fenômenos celulares induzem proliferação de células endoteliais, migração e consequente formação de novos capilares. Os resultados da revisão de literatura indicam que a EMD é capaz de afetar substancialmente as respostas inflamatórias e de cicatrização.

A proliferação e migração de células são parte essencial na cicatrização de feridas cirúrgicas. Com objetivo de comparar o efeito do EMD, do plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) e a fibrina rica em plaquetas (PRF) na proliferação de fibroblastos gengivais humanos, Ardakani et al. (2019) desenvolveram um estudo *in vitro*. Foram criadas feridas artificiais em culturas de fibroblastos e, para cada grupo experimental, foi aplicado sobre a “ferida” EMD ou PRGF ou PRF. Nos intervalos de 48 horas e uma semana após a aplicação, as células foram coradas e fotografadas, e a porcentagem de preenchimento da ferida foi medida. Os autores deixaram claro que experimentos *in vitro* são úteis para avaliar a eficácia biológica de produtos sanguíneos, porém há limitações na imitação das condições clínicas. A análise estatística mostrou um estímulo no fechamento das feridas para todos os grupos (PRGF, PRF e EMD) sem diferença estatística.

Levando em consideração essa aceleração no processo de cicatrização promovido pelo EMD e relacionando-a ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estimularia a proliferação e migração das células endoteliais, melhorando o quadro inflamatório e a cicatrização do tecido periodontal Aspriello et al. (2011) realizaram um estudo *in vivo*. Esse estudo teve o objetivo de avaliar a existência de variações na angiogênese em bolsas periodontais com a aplicação de EMD. Foram selecionados 28 pacientes e, para cada um, foram escolhidos dois sítios que obtiveram o diagnóstico de periodontite crônica grave localizada e necessitavam de regeneração periodontal. Os 56 sítios periodontais selecionados foram tratados com uma única sessão de raspagem. Os sítios foram aleatoriamente designados para teste ou controle, o grupo teste recebeu EMD enquanto o grupo controle apenas o veículo de EMD. Depois de 48 horas, foram coletadas biópsias gengivais para análise histológica e imuno-histoquímica dos anticorpos VEGF e CD34 (para contagem de densidade de microvasos). Observou-se que a expressão endotelial de VEGF e densidade dos vasos foram maiores nos sítios tratados com EMD em comparação com os não tratados e as secções gengivais exibiram um epitélio que variava em espessura e às vezes era hiperplásico. O estudo concluiu que EMD induz proliferação, viabilidade e angiogênese de células microvasculares humanas, ajudando a elucidar a capacidade cicatricial observada quanto utilizamos EMD.

Ainda abordando a cicatrização e seus eventos celulares (angiogênese e fibroplasia) perante o uso do EMD, Maymon-Gil et al. (2016) desenvolveram um estudo *in vivo* sobre os efeitos do EMD na cicatrização de feridas cirúrgicas em mucosas de ratos. Foi desenvolvida a seguinte metodologia: em cada lado da maxila foram criadas duas feridas cirúrgicas após a sutura, foi aplicado sob os tecidos moles o EMD de um lado (teste) e no outro o veículo de EMD (controle). O estudo foi dividido em 2 partes, na primeira 24 ratos foram submetidos ao tratamento descrito, sacrificados após 5 ou 9 dias e avaliados por meio análises histológicas e imuno-histoquímicas. A segunda parte incluiu 6 animais tratados seguindo a mesma metodologia, sacrificados após 2 dias e submetidos à análise de expressão gênica. Os resultados histológicos e imuno-histoquímicas demonstraram que EMD não teve efeito sobre o fechamento da ferida, no entanto, nos dias 5 e 9, o tratamento EMD

apresentou maior contagem de células proliferativas e aumentou significativamente o número de vasos sanguíneos e o conteúdo de colágeno. Além disso, a análise de expressão gênica revelou que o tratamento EMD resultou em níveis mais altos de mRNA de fatores críticos na cicatrização de feridas tais como: IL-1 β , MMP-1, fatores de crescimento transformadores β 1 e β 2, VEGF, versicano e fibronectina. EMD induziu a expressão de mRNA da IL-1 β e MMP-1, moléculas associadas com a reepitelização, e inibiu a proliferação de queratinócitos. Desta forma, o estudo apresentou evidências *in vivo* que ilustram que o EMD promove vários eventos biológicos, como angiogênese, fibroplasia e formação de matriz extracelular, que por sua vez melhoram a cicatrização de tecidos moles.

A espessura dos tecidos gengivais é fundamental para melhorar a cicatrização da ferida e para definir o fenótipo periodontal do indivíduo, e consequentemente, para determinar o tratamento e o prognóstico do caso. Para avaliar histometricamente a alteração na espessura dos tecidos gengivais, Al-Hezaimi et al. (2012) realizaram um estudo *in vivo* criando defeitos do tipo deiscência em 3 dentes superiores do lado direito e 3 do lado esquerdo de 5 cães da raça beagle. Os cães foram submetidos a raspagem supragengival antes da cirurgia. Ao todo 30 defeitos foram criados através de um retalho de espessura total e parte do osso alveolar, ligamento periodontal e cimento foram removidos. Os defeitos foram aleatoriamente divididos, 15 deles foram considerados grupo teste (tratados com EMD) e os outros 15 foram do grupo controle (irrigação com soro). Após 4 meses de cicatrização os cães foram sacrificados e os tecidos foram preparados para análise. Observaram que os defeitos tratados apenas com EMD mostraram nova formação de cimento, porém o mecanismo exato pelo qual o EMD promove a cementogênese não foi elucidado pelos autores. Na análise histomorfométrica os resultados demonstraram que a espessura média do tecido gengival foi maior nos locais tratados com EMD, em comparação com locais de controle (diferença foi estatisticamente significativa). Os autores também corroboram com estudos a respeito do potencial do EMD em estimular fibroblastos gengivais e células do ligamento periodontal a produzirem proteínas da matriz extracelular. Além do potencial do EMD para angiogênese e para quimiotaxia de células endoteliais, esse biomaterial também acrescenta mediadores potentes de crescimento e reparo (aumentando fibroblastos gengivais e as células do ligamento periodontal). Sendo assim, os resultados e hipóteses sustentam a ideia de que a EMD tem um efeito positivo no aumento da espessura do tecido gengival no cão beagle.

Visando avaliar não apenas o processo cicatricial dos tecidos gengivais, mas também dos tecidos circunjacentes aos implantes de titânio, Bates et al. (2011) desenvolveram um estudo *in vivo* em 12 ratos, que receberam 18 implantes, sendo 6 acompanhados de fator de crescimento derivado de plaquetas, 6 acompanhados de EMD e os outros 6 foram o controle, sem revestimento. Os três grupos experimentais foram estudados em dois momentos, na quarta e oitava semana. Os ratos foram sacrificados e os implantes removidos com amostra de tecido circundante e posteriormente incorporadas em blocos para avaliação histológica. Na quarta semana, a histologia determinou que houve o crescimento de uma camada de tecido conjuntivo aderente e tecidos adjacentes estavam bem organizados, com pouca indicação de inflamação em todos os grupos. Porém, na análise histológica qualitativa, houve uma maior penetração do tecido conjuntivo nas roscas no grupo que os implantes estavam com EMD e fator de crescimento derivado de plaquetas, e uma camada celular densa mais espessa com os implantes revestidos com EMD. Na avaliação das amostras na oitava semana, o grupo de implantes com EMD apresentaram maior penetração do tecido conjuntivo nas roscas do implante e uma camada mais densa de tecido conjuntivo, além de menos tecido adiposo quando comparado aos outros dois grupos. Os autores concluíram que o acompanhamento das superfícies de implantes com EMD ou derivados de plaquetas, podem apresentar potencial de aumentar a velocidade e a quantidade de cicatrização de tecidos moles ao redor dos implantes.

Também objetivando avaliar o papel do EMD na cicatrização de superfícies de implantes, Wang, et al. (2015) organizaram um estudo *in vitro* utilizando fibroblastos gengivais primários. Discos de titânio foram preparados uns ficaram com superfície lisa (LS) e em outros tiveram as superfícies jateadas com areia e tratadas com ácido (SLA). Os fibroblastos foram semeados nos discos, e avaliados quanto à adesão celular às 2, 4 e 8 h, quanto à morfologia celular às 2, 4, 8, e 24 h,

bem como quanto à proliferação celular nos dias 1, 3 e 5 após a semeadura. Em relação a expressão gênica, os genes que codificam o colágeno 1 α 1, o VEGF-A e a fibronectina foram avaliados por PCR. Os fibroblastos gengivais humanos também foram quantificados por sua capacidade de sintetizar uma matriz de colágeno nas diferentes superfícies de titânio por coloração por imunofluorescência, divididos em grupos com e sem EMD. Os grupos formados foram LS, LS com EMD, SLA e SLA com EMD. Os resultados determinaram que o EMD aumentou significativamente a disseminação celular às 2, 4, 8 e 24 h nas superfícies LS e 4, 8 e 24 h nas superfícies de SLA. Além disso, a proliferação aos 5 dias na superfície LS e 3 e 5 dias em superfícies de SLA também foi aumentada para grupos com EMD. Os resultados da PCR demonstraram que a cultura de fibroblastos gengivais com EMD aumentou significativamente a síntese da matriz extracelular do colágeno 1 α 1, além de melhorar os níveis de mRNA de VEGF-A e fibronectina. A coloração por imunofluorescência de colágeno 1 α 1 revelou uma área significativamente maior de coloração para células semeadas em LS com EMD aos 7 e 14 dias e 14 dias para SLA com EMD. Os autores concluíram que ao uso do EMD foi favorável, pois melhorou a colonização de fibroblastos gengivais em superfícies de titânio, aumentando o crescimento celular, a distribuição e a síntese de uma matriz extracelular, em ambas superfícies de titânio. Consequentemente o EMD pode acelerar a qualidade do tecido mole perimplantar, facilitando a ligação das células gengivais, a proliferação e a síntese do colágeno 1 α 1.

O Quadro 1 apresenta os principais resultados e as conclusões de cada artigo citado nessa seção.

Quadro 1 – Derivado da matriz de esmalte para cicatrização em tecidos moles.

AUTOR	ANO	RESULTADO
Miron et al.	2014	(+) EMD é capaz de afetar substancialmente as respostas inflamatórias e de cicatrização. Diminuindo significativamente a expressão de IL-1 β e RANKL, aumentando a expressão de PGD E2 e OPG, aumentando a proliferação e migração de linfócitos T, induzindo a diferenciação de monócitos, aumentando a depuração bacteriana e de detritos teciduais, bem como aumentando fibroplasia e angiogênese, induzindo proliferação de células endoteliais, migração e formação de novos capilares.
Ardakani et al.	2019	(+) PRGF, PRF e EMD foram igualmente eficazes em melhorar a proliferação de fibroblastos e o fechamento de feridas criadas artificialmente.
Aspriello et al.	2011	(+) O EMD induz a angiogênese de células microvasculares humanas e em alguns casos aumento da espessura gengival.
Maymon-Gil et al.	2016	(+) O EMD melhora a ferida da mucosa oral de ratos, promovendo a formação de vasos sanguíneos (angiogênese) e fibras de colágeno em tecido conjuntivo.
Al-Hezaimi et al.	2011	(+) O EMD obteve uma influência positiva no aumento da espessura do tecido gengival quando usado em defeitos do tipo deiscência em cães beagles.
Bates et al.	2011	(+) O recobrimento da superfície do implante com fator de crescimento derivado de plaquetas ou EMD pode aumentar a velocidade de cicatrização de tecidos moles ao redor da superfície do implante instalados em ratos.
Wang, et al.	2015	(+) O estudo favorece o uso de EMD para colonização de fibroblastos gengivais em superfícies de titânio, aumentando o crescimento celular, a distribuição e a síntese de uma matriz extracelular. As melhorias foram observadas independentemente da superfície do implante.

Fonte: Autores.

3.2 Derivado da matriz de esmalte para recobrimento radicular

A recessão gengival pode ocorrer de maneira única ou atingir múltiplos dentes. Há estudos que demonstram incidência de 88% de recessões em indivíduos com mais de 65 anos. Essa patologia pode gerar queixas estéticas e hipersensibilidade, por isso cirurgias para o recobrimento radicular e biomateriais como o EMD, estão sendo aprimorados. Diferentes técnicas de retalhos e enxertos são utilizadas para realizar essas cirurgias e são estudadas há mais de 50 anos pelos periodontistas, por isso possuem grande previsibilidade de sucesso. No presente a busca é por biomateriais adjuvantes para

contribuir com a aceleração da cicatrização e consequentemente melhores resultados no recobrimento radicular. (Hammarström et al., 1997; Al-Hezaimi et al., 2012; Bates et al., 2011).

Com o objetivo avaliar as repercussões clínicas e estéticas do uso do EMD nas cirurgias de recobrimento radicular de caninos superiores bilaterais que apresentavam recessões Classe I e II de Miller, Aydınyurt, et al. (2019) estudaram a associação deste biomaterial à técnica padrão-ouro no recobrimento radicular (EXTC associado ao retalho posicionado coronalmente). Para a realização de um ensaio clínico randomizado os autores obtiveram uma amostra de 38 recessões gengivais em 19 pacientes. No grupo controle, houveram 19 recessões gengivais únicas isoladas que foram tratadas com a técnica padrão-ouro e no grupo de teste, 19 recessões gengivais únicas isoladas que foram tratadas com a técnica padrão-ouro associada ao EMD. O resultado de mais destaque em relação ao uso do EMD é que a taxa de recobrimento radicular completo foi de 68% no grupo de teste e 52% no grupo de controle. Os resultados significativamente melhores de textura dos tecidos moles e alinhamento da junção mucogengival no grupo teste, também são promissores indicando que o EMD contribui para a cicatrização de tecidos moles.

Chambrone e Tatakis (2015) desenvolveram uma revisão sistemática com objetivo de mostrar resultados baseados em evidências sobre o recobrimento radicular de recessões gengivais em análises clínicas e práticas diárias. Procuraram por revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, séries de casos e relatos de casos nas bases de dados MEDLINE e EMBASE até junho de 2013. Os estudos deveriam avaliar áreas de recessão que foram tratadas por meio de procedimentos de recobrimento radicular. Um total de 234 estudos foram incluídos e a revisão sistemática foi dividida em 3 partes. Na parte I abordou-se a visão geral das revisões sistemáticas em relação ao EMD, e o consenso é que a associação de EMD ao retalho posicionado coronalmente (RPC) é considerada uma abordagem interessante e segura. Sendo que o uso do EMD foi melhor em relação ao RPC sozinho, mesmo com os custos adicionais relacionados ao biomaterial. Já na parte II foi elaborada uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, buscando a porcentagem média de recobrimento radicular e os locais que exibem recobrimento radicular completo. Nessa parte eles descreveram estudos sobre o EMD com do RPC em comparação com do RPC sozinho, e outra com comparação foi entre EMD com RPC versus EXTC com RPC. A média de recobrimento radicular dos estudos foi significativamente maior utilizando EMD com RPC quando comparado com RPC sozinho. A média também foi maior para o uso de EXTC com RPC em comparação ao EMD com RPC. Por fim, na parte III foi realizado uma revisão sistemática de ensaios clínicos que exploram outras condições não avaliadas por revisões sistemáticas anteriores. Em relação ao EMD, essa seção demonstra que recobrimento radicular completo foi maior nas recessões Classe III onde aplicou-se EMD com RPC em relação ao grupo que se utilizou apenas RPC.

Compreendendo a importância de determinar protocolos para o tratamento de recessões gengivais e de discutir inovações no âmbito de biomateriais, Pini-Prato et al. (2014) publicaram um relatório. Esse possuía diretrizes clínicas para determinar as técnicas cirúrgicas mais apropriadas para o tratamento de recessões gengivais únicas, sem perda de tecidos moles e duros interproximais, ou seja, recessões Classe I e II de Miller. Foram observadas em relação as técnicas cirúrgicas: sua eficácia, possíveis complicações e relatos dos pacientes. Os autores buscaram na literatura digital (Cochrane, Embase, PubMed, National Institute for Health and Clinical Excellence, National Guideline Clearinghouse) e na literatura manual (Journal of Clinical Periodontology, Journal of Periodontology, Journal of Periodontal Research, International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry) artigos publicados até fevereiro de 2013, que analisavam as abordagens cirúrgicas para o tratamento de recessões gengivais. Foram incluídas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados individuais que relataram pelo menos 6 meses de acompanhamento de tratamento cirúrgico de recessões gengivais únicas. Após aplicar os critérios de inclusão e realizar uma avaliação pelo método de lista de verificação, 3 revisões e 16 ensaios clínicos randomizados foram selecionados. As variáveis analisadas em relação aos aspectos clínicos foram recobrimento radicular completo, redução de recessão e complicações pós-operatórias. E as variáveis em relação aos pacientes

foram a satisfação funcional e estética e os custos do tratamento. Dentre variadas discussões os autores abordaram o EMD na associação com diferentes técnicas e esse assunto é o mais pertinente para a presente revisão. Os artigos de comparação entre RPC versus RPC com EMD comprovam que há um percentual maior de recobrimento radicular completo para RPC com EMD, assim como o *Odds Ratio* é estatisticamente significativa a favor de RPC com EMD. Usando a mesma comparação, outros estudos mostraram uma diferença estatisticamente significativa de redução de recessão em favor de RPC com EMD. Em relação ao RPC com EMD versus EXTC com RPC o *Odds Ratio* se apresentou não estatisticamente significativo ao RPC com EMD, mas um estudo de acompanhamento de 10 anos, constatou maior recobrimento radicular completo nos pacientes submetidos a EXTC com RPC. Usando a mesma comparação supracitada, porém avaliando a redução de recessão, a técnica de EXTC com RPC apresentou melhores resultados, mas sem diferenças significativas. Trazendo a variável da opinião do paciente, os autores comparam RPC com EMD versus EXTC com RPC. No primeiro e terceiro mês após a cirurgia os pacientes relataram mais desconforto na segunda técnica, com diferença estatisticamente significativa. Após 6 meses, as diferenças nos níveis de desconforto entre os dois grupos foram mínimas. Sobre a satisfação dos pacientes comparando as mesmas técnicas, 66% dos pacientes não tiveram predileção por nenhuma técnica específica. Descrevendo sobre a hipersensibilidade dentinária os estudos demonstram redução nos grupos que utilizaram EXTC com RPC em comparação aos grupos RPC com EMD, porém a diferença não foi estatisticamente significativa.

Considerando o potencial regenerador no recobrimento radicular e demais benefícios do EMD, Rasperini et al. (2011) procederam com um estudo clínico randomizado para comparar os resultados clínicos de um EXTC isolado ou em combinação com o EMD no tratamento de recessões gengivais de Classe I e II de Miller. Os critérios de inclusão para a população do estudo foram: histórico médico normal, boa higiene bucal, baixo nível de infecção residual, doença periodontal tratada sem tratamento periodontal do local envolvido nos últimos 24 meses, sem consumo de cigarro, recessão gengival ≥ 3 mm, hipersensibilidade dentária ou estética prejudicada associada à recessão, identificação visual da junção cimento esmalte. Ao todo, foram selecionados 56 pacientes, sendo que cada paciente apresentou uma única recessão gengival, e a abordagem das recessões foram diferentes, 26 receberam EXTC com EMD (grupo teste) e 30 receberam apenas EXTC (grupo controle). No grupo teste a maior parte das recessões foram classificadas como Classe II de Miller (55%). Enquanto no grupo controle houve mais recessões Classe I de Miller (57%). As variáveis analisadas foram a profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NIC), altura da recessão e largura do tecido queratinizado, e foram medidos no baseline e 12 meses após o tratamento. No baseline a PS, NIC e altura da recessão apresentaram melhores resultados no grupo teste, porém não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Enquanto a largura do tecido queratinizado apresentou diferença estatisticamente significativa a favor do grupo controle. Os parâmetros clínicos após 12 meses demonstraram não haver alterações na mensuração da PS em comparação com baseline, a redução altura da recessão e tecido queratinizado foi igual para ambos os grupos. No grupo teste houve maior recobrimento radicular, maior recobrimento radicular completo e maior NIC comparado ao grupo controle, porém sem diferença estatisticamente significativa. Concluíram então que o uso adicional de EMD se justifica como uma tentativa de obter a regeneração periodontal, não exatamente pelo benefício clínico do recobrimento radicular. Além disso as vantagens clínicas do uso de EMD junto ao EXTC são a atenuação da dor e do desconforto pós-cirúrgicos dos pacientes.

Sabendo da importância de alcançar o recobrimento radicular completo, Rebele et al. (2014) realizaram um ensaio clínico randomizado para comparar EXTC pela técnica de tunelização com EMD e RPC em recessões gengivais únicas e múltiplas, classe I e II de Miller com junção cimento esmalte identificável. Para avaliar a influência da espessura radicular no resultado do recobrimento, empregaram métodos de mensuração 3D que permitem estudar o processo cicatricial em locais com EXTC. Foram selecionados 30 pacientes para possibilitar desistências, porém apenas 24 pacientes teriam dados coletados para o estudo, sendo 12 pacientes do grupo teste (EXTC com tunelização) e 12 no grupo controle (RPC com EMD), e um total de

47 recessões foram tratadas. Seis pacientes foram tratados com ambos os procedimentos, de maneira bilateral, então um total de 30 locais experimentais foram obtidos (15 por grupo). A coleta de dados foi realizada no baseline, em 6 meses e 12 meses por meio de medidas digitais realizadas através do escaneamento de modelos dos locais operados. Esses modelos foram sobrepostos digitalmente usando sempre as mesmas referências anatômicas, para gerar as medidas de altura da recessão e espessura marginal média dos tecidos moles dos diferentes períodos de coleta. Para acompanhar os pacientes que receberam EXTC visando monitorar a dinâmica da cicatrização e alterações volumétricas dos tecidos moles, os mesmos foram submetidos a avaliações adicionais e medições digitais realizadas em 1, 2 e 3 meses, num total de 6 medidas feitas. A redução na altura da recessão foi maior no grupo teste em 6 e 12 meses, com diferença estatisticamente significativa. Para as variáveis espessura marginal média dos tecidos moles e recobrimento radicular completo, houve melhoras significativas a favor do grupo teste. Após aplicar os coeficientes de correlação, os autores concluíram após 12 meses existe correlação positiva entre a redução de espessura marginal média dos tecidos moles e altura da recessão e porcentagem de recobrimento radicular. Os resultados das avaliações volumétricas para avaliar cicatrização após enxertia, demonstrou aumento de 74% do volume gengival após 3 meses e 64% após 12 meses, e o processo de cicatrização pareceu finalizado após 6 meses. Por fim a conclusão aborda os seguintes tópicos: O EXTC com tunelização resultou em gengiva mais espessa e melhor recobrimento radicular quando comparada ao RPC com EMD, além disso observaram que espessura aumentada da gengiva resulta em melhores níveis de recobrimento radicular e redução da altura da recessão.

Tatakis et al. (2015) também abordaram a relevância de estabelecer protocolos nos procedimentos de recobrimento radicular, para isso desenvolveram um consenso sobre a revisão sistemática do workshop de regeneração da Academia Americana de Periodontia descrita pelos autores Chambrone e Tatakis (2015). A revisão sistemática foi revisada e discutida e os resultados das 12 meta-análises foram organizados em perguntas e respostas. De maneira resumida os autores trouxeram as informações sobre tratamento para recessões únicas e múltiplas de Classe I, II, III e IV de Miller bem como os resultados esperados, além de discutirem sobre as vantagens da biomodificação da superfície radicular. Para recessões Classe I e II de Miller os melhores resultados foram para os procedimentos com EXTC para recobrimento radicular completo e aumento de tecido queratinizado. O estudo apoia o uso de matriz dérmica acelular ou EMD em conjunto com o RPC como alternativas ao tecido autógeno. Para Classe III de Miller, os procedimentos com EXTC tem benefícios significativos, ademais o uso alternativo de EMD, matriz dérmica e outras técnicas podem ser substitutos dos EXTC mesmo que apresentem evidências mínimas e limitada. Para Classe IV, existe um número limitado de casos clínicos e para esse tipo de defeito o recobrimento radicular não apresenta previsibilidade. Sobre os resultados esperados, o tabagismo altera negativamente os resultados cirúrgicos de recobrimento radicular, já o uso de técnicas microcirúrgicas altera positivamente os resultados. A espessura inicial do tecido está diretamente relacionada com a previsibilidade do recobrimento, e o posicionamento cirúrgico do retalho além da junção cimento esmalte promove melhora nos resultados do recobrimento radicular completo. Segundo os autores, a biomodificação da superfície radicular não influenciou nos resultados clínicos.

O recobrimento radicular é um assunto de grande interesse para os periodontistas, visto que muitas novidades em técnicas associadas ao EMD e outros biomateriais surgem constantemente no mercado. Levando isso em consideração, Tonetti & Jepsen (2014) desenvolveram um relatório do consenso do décimo Workshop Europeu de Periodontologia para avaliar a qualidade das evidências científicas, fazer recomendações clínicas e de pesquisas para intervenções cirúrgicas para recobrimento radicular e aprimoramento de tecidos periimplantares. As temáticas do estudo foram embasadas em 3 revisões sistemáticas, que forneceram a base de evidências para informar a tomada de decisão clínica. Para recobrimento radicular completo o uso do EMD com RPC demonstra melhoria nos resultados do RPC sozinho para recessões gengivais única classe I e II de Miller, para esse tipo de recessão o uso do EXTC ou EMD melhoram a eficiência do RPC. Por isso, esse procedimento pode ser considerado de escolha em recessões superiores moderadamente profundas localizadas nos dentes anteriores e pré-

molares. Para recessões múltiplas, a sugestão são os retalhos projetados especificamente para tratar essa condição. Sobre o tecido periimplantar os dados indicam que é possível aumentar o tecido queratinizado com o enxerto gengival livre. Mas as diferenças na condição desse tratamento impediram conclusões e recomendações de tratamento.

O Quadro 2 apresenta os principais resultados e as conclusões de cada artigo citado nessa seção.

Quadro 2 - Derivado da matriz de esmalte para recobrimento radicular.

AUTOR	ANO		RESULTADO
Aydinyurt et al.	2019	(+)	O EMD apresentou melhora na cicatrização de tecidos moles e nos resultados na harmonia da junção mucogengival.
Chambrone & Tatakis	2015	(+)	Os procedimentos baseados no EXTC parecem ser a melhor opção em termos de resultados clínicos e relação custo-benefício. Porém, o uso de matrizes dérmicas e EMD podem ser usados como substitutos seguros de enxertos autógenos em pacientes com grande demanda de tecido doador ou pacientes que não desejam ser submetidos a uma segunda ferida cirúrgica (leito doador).
Pini-Prato et al.	2014	(+)	O RPC com EXTC e o RPC com EMD apresentaram maior recobrimento radicular completo do que o RPC sozinho. Em relação as complicações, o RPC com EXTC causou maior desconforto pós-operatório do que o RPC com EMD, a técnica semilunar isolada e o retalho posicionado lateralmente.
Rasperini et al.	2011	(+)	O uso adicional de EMD combinado com o procedimento EXTC não produz um resultado clínico benéfico em termos de recobrimento radicular. O uso EMD com EXTC se justifica como tentativa de obter a regeneração periodontal. As vantagens clínicas do uso de EMD são representadas pela diminuição da dor e desconforto pós-cirúrgicos dos pacientes.
Rebele et al.	2014	(-)	A tunelização com EXTC resultou em gengiva mais espessa e melhor recobrimento radicular comparado ao RPC com EMD.
Tatakis et al.	2015	(+)	Em defeitos de recessão única de Classe I e II de Miller, as técnicas com EXTC fornecem os melhores resultados, enquanto enxerto de matriz dérmica acelular ou EMD com RPC podem ser usados como uma alternativa.
Tonetti & Jepsen	2014	(+)	A adição de EMD sob RPC melhora os resultados desse retalho em termos de recobrimento radicular. Em recessões únicas sem perda óssea interproximal (Classe I e II de Miller) a adição de EXTC ou EMD melhora a eficácia do RPC e pode ser considerado o procedimento de escolha em recessões em dentes superiores anteriores e pré-molares. Porém é preciso considerar o aumento da morbidade devido ao local doador ou ao aumento do custo devido ao biomaterial.

Fonte: Autores.

3.3 Derivado da matriz de esmalte para tratamento em periimplantite

Muitas são as tentativas no tratamento da periimplantite, a literatura já descreveu diferentes alternativas, apresentadas como terapias combinadas ou isoladas. Entre elas temos o uso da raspagem e debridamento radicular, com ou sem o uso de antibióticos locais ou sistêmicos, lasers, retalhos para acesso combinados à terapia antimicrobiana e procedimentos regenerativos. Porém nenhum desses tratamentos tem evidências quanto a sua previsibilidade a longo prazo. (Froum et al., 2012).

Na tentativa de registrar uma abordagem bem sucedida do tratamento regenerativo para periimplantite Froum et al. (2012) documentaram uma série de casos realizados em uma clínica particular. Foram selecionados 38 pacientes que totalizaram 51 defeitos periimplantares, os implantes tinham sangramento à sondagem, PS \geq 6 mm e perda óssea \geq 4 mm no

pré-operatório e foram acompanhados de 3 a 7,5 anos do pós-cirúrgico. Todos os implantes foram tratados seguindo o mesmo protocolo, descontaminação da superfície radicular, uso de EMD, uma combinação de fator de crescimento derivado de plaquetas com osso bovino anorgânico ou osso liofilizado mineralizado e cobertura com membrana de colágeno ou EXTc. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o grupo 1 incluiu 15 pacientes com 19 implantes que a maior profundidade do defeito era detectável nas radiografias, ou seja, a perda óssea interproximal era maior. O grupo 2 incluiu 23 pacientes com 32 implantes nos quais a maior perda óssea ocorreu na face vestibular ou lingual/palatina dos implantes (a sondagem foi realizada no momento da cirurgia e fotografias da sondagem realizadas). Os resultados nos parâmetros clínicos foram favoráveis, ocorreu melhora no sangramento à sondagem em 42 implantes. O grupo 1 teve uma redução média de PS de 5,4 mm, ganho de recobrimento radicular de 1,3 mm e ganho ósseo de 3,75 mm até a avaliação final (4,2 anos). Enquanto o grupo 2 a redução média de PS foi de 5,1 mm, ganho de recobrimento radicular de 1,0 mm e ganho ósseo 3,0 mm até a avaliação final (3,5 anos). Nenhum implante perdeu osso ao longo do estudo, nem houve aumento na recessão da mucosa. Os autores consideram essa abordagem regenerativa promissora para o tratamento da periimplantite.

Poucos são os ensaios clínicos randomizados de longo prazo sobre os tratamentos da periimplantite. Sendo assim, Ished et al. (2018) desenvolveram um estudo sobre o tema e com esse desenho, para avaliar clínica e radiograficamente o efeito a longo prazo (3 e 5 anos) do tratamento cirúrgico regenerativo da periimplantite com e sem EMD. No total 29 pacientes foram escolhidos no início do estudo, mas um ano depois do tratamento cirúrgico da periimplantite apenas 25 pacientes foram selecionados para o acompanhamento. Os pacientes foram divididos em dois grupos, 13 pacientes no grupo EMD e 12 pacientes no grupo sem EMD. Os parâmetros clínicos para definição de periimplantite foram: bolsa ≥ 5 mm, sangramento a sondagem e/ou secreção purulenta na sondagem e pelo menos um implante teve perda óssea angular ≥ 3 mm medida na radiografia. O tratamento cirúrgico foi realizado pelo mesmo periodontista, com retalho aberto e raspagem ultrassônica e manual e os locais que foram determinados receberam EMD. Os resultados foram favoráveis ao uso do EMD, no exame de acompanhamento de três anos, 100% implantes sobreviveram no grupo EMD enquanto 83% no grupo sem EMD. No acompanhamento de cinco anos, 85% dos implantes no grupo EMD se mantiveram e no grupo sem EMD 75%. Os autores concluíram que o EMD está positivamente associado à manutenção do implante por até cinco anos.

A periimplantite está em crescente prevalência, sabendo da dificuldade de estabelecer um tratamento, Kashefimehr et al. (2017) fizeram um ensaio clínico randomizado para comparar o impacto da raspagem subgingival sozinho versus raspagem subgingival e EMD. Avaliaram os resultados clínicos e biológicos após o tratamento de 46 pacientes com implantes dentários afetados por mucosite periimplantar grave e/ou por periimplantite leve. Foram considerados casos de mucosite periimplantar quando havia presença de sangramento à sondagem, PS ≥ 4 mm, sem recessão de tecidos moles e perda óssea não superior a ≤ 2 mm. Os pacientes foram divididos em dois grupos com protocolos de tratamento diferentes, o grupo controle recebeu raspagem subgingival ultrassônica e manual e o polimento com pó à base de glicina. Já o grupo de teste, recebeu o mesmo protocolo na primeira consulta e duas semanas depois o EMD foi introduzido nas bolsas. Cinco pacientes desistiram do acompanhamento, então ficaram 21 no grupo controle e 20 no grupo teste. O sangramento à sondagem, PS e amostragem dos níveis de citocinas do fluido crevicular periimplantar (IL-6 e IL-17) foram realizados antes do tratamento e 3 meses no pós-operatório. Esse teste do terceiro mês revelou melhorias significativas no sangramento à sondagem, PS e na dor à sondagem no grupo de teste em comparação ao grupo controle. O índice de placa diminuiu significativamente ambos os grupos durante o período de acompanhamento, porém a supuração foi resolvida em apenas 1 caso do grupo teste. Em ambos os grupos houve uma redução em relação aos níveis de IL-6 e IL-17, sendo que redução foi estaticamente significativa no grupo de teste. Por fim, concluíram que aplicação de EMD pode ser considerada um complemento a raspagem subgingival no tratamento não cirúrgico da mucosite periimplantar. Mas a recuperação completa não foi observada usando nenhum tratamento, demonstrando que o manejo da doença associada ao implante ainda é um problema clínico.

O Quadro 3 apresenta os principais resultados e as conclusões de cada artigo citado nessa seção.

Quadro 3 - Derivado da matriz de esmalte para tratamento em periimplantite.

AUTOR	ANO		RESULTADO
Froum et al.	2012	(+)	Houve melhorias favoráveis nos parâmetros dos tecidos moles, com redução no índice de sangramento à sondagem na avaliação final. Os grupos estudados tiveram uma redução média da PS de 5 mm no pós-operatório de até 4 anos. As melhorias no tecido duro foram consistentes com as observadas no tecido mole.
Ished et al.	2018	(+)	O estudo sugeriu que o uso do EMD como adjuvante está positivamente associado à sobrevivência dos implantes por até cinco anos, mas é necessário estudos maiores.
Kashefimeh et al.	2016	(+)	O pós-operatório de 3 meses indicou melhorias significativas no sangramento à sondagem e PS no grupo que utilizou EMD com raspagem subgingival em comparação ao grupo que não utilizou EMD. Os níveis de IL-6 e IL-17 (citocinas pró-inflamatórias) foram reduzidos significativamente no grupo com EMD.

Fonte: Autores.

4. Discussão

Todos os trabalhos que analisaram a cicatrização dos tecidos moles diante do uso do EMD corroboram que o biomaterial contribui positivamente para cicatrização. Eventos celulares como evolução na fibroplasia e na angiogênese e a redução nos marcadores inflamatórios são descritos pelos autores para comprovar essa melhora considerável na cicatrização. Miron et al. (2014) desenvolveram uma revisão sistemática, já Ardakani et al. (2019) e Wang et al. (2015) fizeram estudos *in vitro* e Maymon-Gil et al. (2016), Al-Hezaimi et al. (2012) e Bates et al. (2011) estudos *in vivo*, e todos observaram melhora na fibroplasia diante do EMD. Esta melhora foi determinada pelo aumento da fibronectina produzida pelos fibroblastos no tecido conjuntivo, favorecendo então a recuperação tecidual. Essa recuperação promove uma renovação no fluxo sanguíneo e aumenta a expressão de VEGF e CD34, exatamente os marcadores endoteliais encontrados por Aspriello et al. (2011), Miron et al. (2014), Maymon-Gil et al. (2016); Al-Hezaimi et al. (2012) e Wang et al. (2015) que determinaram a melhora na angiogênese. Todos os efeitos cicatriciais só foram possíveis pois ocorreu redução nas interleucinas, principalmente com a queda da IL- β que diminui a reabsorção óssea, redução na RANK-L e aumento na OPG (favorecendo neoformação óssea) e a melhora imunológica com o aumento de monócitos e linfócitos T, dados que foram relatados por Miron et al. (2014). Maymon-Gil et al. (2016) por sua vez, notaram um aumento na IL1- β e MMP-1 e discutem que esse aumento pode ser favorável para a cicatrização das feridas já que ambas favorecem a reepitelização.

Outro aspecto interessante a favor do EMD foi a abordagem dos autores Al-Hezaimi et al. (2012) e Aspriello et al. (2011) sobre a espessura gengival e a de Maymon-Gil et al. (2016) sobre o aumento do colágeno. Por meio de estudos *in vivo*, utilizando grupo teste (com EMD) e grupo controle (veículo do EMD ou soro) os autores notaram que o aumento na espessura gengival e o aumento do colágeno foram observados em vários tecidos durante a análise histológica de animais ou de células humanas. Há indícios que esses aumentos podem induzir a angiogênese, maior número de células proliferativas e maior densidade de vasos sanguíneos. Mas quando o EXTC é comparado com o RPC com EMD como realizado por Rebele et al. (2014) os resultados em relação em espessura, são superiores nos procedimentos com EXTC. Ou seja, por melhor que seja o EMD colocar/enxertar as células ainda é superior do que estimular a proliferação e a atividade das células presentes no local do recobrimento radicular.

Novas alternativas ao uso do EMD vêm sido empregadas, Bates et al. (2011) e Wang et al. (2015) utilizaram EMD para acompanhar a cicatrização ao redor dos implantes (*in vivo*) e nos fibroblastos dispostos em superfícies de titânio (*in vitro*), respectivamente. Ambos os estudos confirmam que o recrutamento de fibroblastos ocorreu e isso favoreceu mais cicatrização em menos tempo. Mas clinicamente o que se utiliza até os dias atuais para ganho de tecido queratinizado em área

perimplantar, é o proposto por Tonetti e Jepsen (2014), as cirurgias de recobrimento radicular baseadas em enxertos gengivais livres.

Os trabalhos sobre a associação do EMD ao recobrimento radicular são unânimes em relação à apresentação dos benefícios do EMD. Mas muitas discussões são apresentadas sobre tipos de defeitos periodontais (Classe I, II, III e IV de Miller), técnicas cirúrgicas, parâmetros clínicos e opiniões dos pacientes. Para revisões sistemáticas desenvolvidas por Chambrone e Tatakis (2015) por Pini-Prato et al. (2014) e para o consenso realizado por Tatakis et al. (2015), os procedimentos baseados em EXTC apresentam melhores resultados de recobrimento radicular, redução de recessão e aumento da largura do tecido queratinizado para recessões do tipo Classe I, II e III de Miller quando comparado ao RPC sozinho, RPC com EMD ou EMD com matriz dérmica. Porém, os autores corroboram que RPC com EMD ou EMD com matriz dérmica podem ser uma alternativa viável para substituir o EXTC nas cirurgias de recobrimento radicular. Já para defeitos tipo Classe IV de Miller nenhum estudo relatou previsibilidade em qualquer parâmetro clínico, apenas há relatos de casos com baixos índices de recobrimento radicular. O consenso de Tonetti & Jepsen (2014) discorda dos outros autores, pois, considera que a indicação para recobrimento radicular completo de recessões únicas Classe I ou II de Miller em dentes anteriores ou em pré-molares superiores podem ser RPC com EMD ou RPC com EXTC. Pini-Prato et al. (2014) por sua vez, trouxe uma variável pouco descrita, a opinião dos pacientes sobre o desconforto pós-cirúrgico e sobre a hipersensibilidade dentinária. Quando compararam as técnicas de RPC com EMD e RPC com EXTC, como o esperado, o RPC com EMD promoveu menos desconforto no primeiro e terceiro mês já que consiste em uma técnica com único leito cirúrgico. Já a hipersensibilidade dentária foi reduzida nos pacientes que foram submetidos a RPC com EXTC, provavelmente porque essa técnica dispensa o uso do EDTA 24% (PrefGel®) que é aplicado diretamente na superfície radicular e pode gerar alteração e mais exposição dos túbulos dentinários.

Aydinyurt et al. (2019), Rasperini et al. (2011) e Rebele et al. (2014) desenvolveram ensaios clínicos randomizados, os dois primeiros avaliaram as técnicas de EXTC com e sem EMD. E os terceiros compararam tunelização com EXTC versus RPC com EMD. Os estudos demonstraram que os grupos que utilizaram EMD associado ao EXTC tiveram resultados muito favoráveis no recobrimento radicular completo, PS, NIC, redução de recessão, na textura dos tecidos moles, no alinhamento da junção mucogengival, melhora na dor e desconforto pós operatório, e conseqüentemente na cicatrização dos tecidos. Mas nem todos esses parâmetros clínicos tiveram evidências com importância estatística, então os autores concordam que o uso do EMD é justificado pelo potencial de regeneração periodontal, melhora na cicatrização no aspecto geral e pela facilidade de aplicação e obtenção do biomaterial. O estudo de Rebele et al. (2014) apresentou resultados que corroboram com os de Chambrone e Tatakis (2015), Pini-Prato et al. (2014) e Tatakis et al. (2015) já que encontraram melhores resultados de recobrimento radicular completo, redução de recessão, menor altura da recessão e maior espessura marginal média dos tecidos moles para o grupo de tunelização com EXTC comparado ao de RPC com EMD. Resultado que evidencia o uso do EXTC como primeira escolha para o recobrimento radicular, o que não dispensa o EMD como uma boa alternativa.

Um resultado interessante foi descrito por Rasperini et al. (2011), largura do tecido queratinizado foi maior no grupo EXTC em comparação com o grupo EXTC com EMD no baseline, e após 12 meses do tratamento, a largura do tecido queratinizado foi igual em ambos os grupos. Esse dado clínico corrobora com a literatura a respeito do EMD ser um biomaterial que necessita de pelo menos seis meses para atingir o início do seu potencial regenerador.

Poucos são os estudos sobre EMD no tratamento para mucosite periimplantar e periimplantite. Os artigos selecionados para este estudo foram Froum et al. (2012) que relataram o tratamento de 51 casos, Ished et al. (2018) e Kashefimeh et al. (2016) que realizaram ensaios clínicos randomizados. Os autores corroboram que os resultados do uso do EMD como adjuvante no tratamento da periimplantite e mucosite periimplantar são favoráveis e promissores, mas merecem mais estudos para definição do manejo para o tratamento da patologia. Froum et al. (2012) utilizaram uma combinação de

biomateriais, incluindo EMD, e de tecidos autógenos para o tratamento regenerativo da periimplantite de todos os pacientes. Encontraram melhoria nos parâmetros clínicos (PS, sangramento à sondagem, recobrimento radicular e nível ósseo) em ambos os grupos. Porém os autores não desenvolveram um estudo comparativo e utilizaram todos os recursos disponíveis para regeneração, o que torna difícil a avaliação do EMD nesse contexto. Ished et al. (2018) e Kashefimeh et al. (2016) desenvolveram estudos comparativos, o primeiro avaliou o tratamento cirúrgico associado ou não ao EMD enquanto o segundo avaliou a terapia não cirúrgica. Ambos corroboram que a melhora nos parâmetros clínicos nos grupos que utilizaram EMD ocorreu em curto e longo prazo, 3 meses e 5 anos. Além disso, houve melhora significativa em marcadores inflamatórios IL-6 e IL-17, demonstrando que EMD atua positivamente na resposta imune no cenário de periimplantite e mucosite periimplantar. Contudo, os autores não estabelecem um protocolo para esse tratamento e indicam que mais estudos precisam ser feitos.

5. Conclusão

Podemos concluir com a presente revisão, que o derivado da matriz do esmalte tem atribuição positiva e significativa no processo cicatricial de variados procedimentos periodontais em tecidos moles, nas técnicas de recobrimento radicular e no tratamento de periimplantites. As bases biológicas e previsibilidade a longo prazo do EMD estão sendo estudados em relação aos tecidos moles, e merecem ser ainda mais exploradas com estudos de longos acompanhamentos. Mais trabalhos devem ser elaborados, pois o EMD é um biomaterial capaz de promover regeneração periodontal verdadeira, de fácil manipulação e seus custos e disponibilidade estão se tornando mais viáveis. Tais trabalhos podem abordar as melhorias nos parâmetros clínicos, microbiológicos e imunológicos diante do EMD e de associações com EMD para tratamento para recobrimento radicular e periimplantites.

Referências

- Al-Hezaimi K., Al-Fahad H., O'Neill R., Shuman L., & Griffin T. (2012). The effect of enamel matrix protein on gingival tissue thickness in vivo. *Odontology*. 100 (1):61-6. 10.1007/s10266-011-0022-5.
- Ardakani M. R. T., Meimandi M., Shaker R., & Golmohammadi S. (2019). The Effect of Platelet-Rich Fibrin (PRF), Plasma Rich in Growth Factors (PRGF), and Enamel Matrix Proteins (Emdogain) on Migration of Human Gingival Fibroblasts. *J Dent (Shiraz)*. 20 (4):232-39. 10.30476/DENTJODS.2019.44917.
- Aspriello S. D., Zizzi A., Spazzafumo L., Rubini C., Lorenzi T., Marzioni D., Bullon P., & Piemontese M. (2011). Effects of Enamel Matrix Derivative on Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Microvessel Density in Gingival Tissues of Periodontal Pocket: A Comparative Study. *J Periodontol*. 82(4): 606-12. 10.1902/jop.2010.100180.
- Aydinyurt H. S., Tekin Y., & Ertugrul A. S. (2019). The effect of enamel matrix derivatives on root coverage: a 12-month follow-up of a randomized clinical trial. *Braz. Oral Res*. 33(1):1-8. 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0006.
- Bates C., Marino V., Fazzalari N. L., & Bartold M. (2011). Soft Tissue Attachment to Titanium Implants Coated with Growth Factors. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 15(1):53-63. 10.1111/j.1708-8208.2010.00327.x.
- Bizarria V. D., Lima G. P., Pereira L. B., Teixeira D. N. R., Mendonça M. B., Andrade R. S., & Borges D. C. (2021). A associação do enxerto de tecido conjuntivo subepitelial e a matriz derivada do esmalte no recobrimento das recessões gengivais. *Research, Society and Development*, 10 (13), 1-9. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21417>
- Chambrone L. & Tatakis D. N. (2015). Periodontal Soft Tissue Root Coverage Procedures: A Systematic Review From the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 86(2):8-51. 10.1902/jop.2015.130674.
- Froum S. J., Froum S. H., & Rosen P. S. (2012). Successful Management of Peri-Implantitis with a Regenerative Approach: A Consecutive Series of 51 Treated Implants with 3- to 7.5-Year Follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 32(1):11-20. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22254219/>
- Gestrelius S., Andersson C., Johansson A-C., Persson E., Brodin A., Rydhag L., & Hammarstrom L. (1997). Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol*. 24(9 Pt 2): 678-684. 10.1111/j.1600-051x.1997.tb00249.x.
- Hammarström L., Heijl L., & Gestrelius S. (1997). Periodontal Regeneration in a Buccal Dehiscence Model in Monkeys After Application of Enamel Matrix Proteins. *J Clin. Periodont*. 24(9 Pt 2):669-77. 10.1111/j.1600-051x.1997.tb00248.x.
- Ished C., Svenson B., Lundberg P., & Holmlund A. (2018). Surgical treatment of peri-implantitis using enamel matrix derivative, an RCT: 3- and 5-year follow-up. *Jornal of Clinical Periodontology*. 45(6): 744-53. 10.1111/jcpe.12894.

- Kashefimehr A., Pourabbas R., Faramarzi M., Zarandi A., Moradi M., Tenenbaum H.C., & Azarpazhooh A. (2017). Effects of enamel matrix derivative on non-surgical management of peri-implant mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Invest.* 21(7):2379-2388. 10.1007/s00784-016-2033-7.
- Maymon-Gil T., Weinberg E., Nemcovsky C., & Weinreb M. (2016). Enamel Matrix Derivative Aids Wound Healing in Rat Oral Mucosa. *J Periodontol.* 87(5): 601-9. 10.1902/jop.2016.150567.
- Miron R. J., Dard M., & Weinreb M. (2015). Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontol Res.* 50(5):555-69. 10.1111/jre.12245.
- Miron R. J., Sculean A., Cochran D. L., Froum S., Zucchelli G., Nemcovsky C., Donos N., Lyngstadaas S.P., Deschner J., Dard M., Stavropoulos A., Zhang Y., Trombelli L., Kasaj A., Shirakata Y., Cortellini P., Tonetti M., Rasperini G., Jepsen S., & Bosshardt D.D. (2016). Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontology.* 43(8): 668-83. 10.1111/jcpe.12546.
- Pini-Prato G., Nieri M., Pagliaro U., Giorgi T. S., Marca M. L., Franceschi D., Buti J., Giani M., Weiss J. H., Padeletti L., Cortellini P., Chambrone L., Barzagli L., Defraia E., & Rotundo R. (2014). Surgical Treatment of Single Gingival Recessions: Clinical Guidelines. *Eur J Oral Implantol. Spring.* 7(1):9-43. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24892111/>.
- Rasperini G., Rocuzzo M., Francetti L., Acunzo R., Consonni D., & Silvestri M. (2011). Subepithelial Connective Tissue Graft for Treatment of Gingival Recessions With and Without Enamel Matrix Derivative: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 31(2):133-9. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21491012/>.
- Rebele S. F., Zuhr O., Schneider D., Jung R. E., & Hurzeler M. B. (2014). Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part II. Volumetric studies on healing dynamics and gingival dimensions. *J Clin Periodontol.* 41(6): 593–603. 10.1111/jcpe.12254.
- Tatakis D. N., Chambrone L., Allen E. P., Langer B., McGuire M.K., Richardson C. R., Zabalegui I., & Zadeh H. H. (2015). Periodontal Soft Tissue Root Coverage. Procedures: A Consensus Report From the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 86(2): 52-55. 10.1902/jop.2015.140376.
- Tonetti M. S. & Jepsen S. (2014). Clinical efficacy of periodontal plastic surgery procedures: Consensus Report of Group 2 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 41 (15): 36-43. 10.1111/jcpe.12219.
- Wang Y., Zhang Y., Jing D., Shuang Y., & Miron R. J. (2015). Enamel Matrix Derivative Improves Gingival Fibroblast Cell Behavior Cultured on Titanium Surfaces. *Clin Oral Investig.* 20(4):685-95. 10.1007/s00784-015-1558-5.