

O USO DE DERIVADOS DE MATRIZ DE ESMALTE NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF ENAMEL MATRIX DERIVATIVES IN PERIODONTAL REGENERATION: A LITERATURE REVIEW

Miguel Santos Souza de Santana¹

Hélio Simões²

RESUMO: A doença periodontal conhecida como periodontite é uma doença inflamatória multifatorial que tem início por meio do desenvolvimento de um processo inflamatório que, via de regra, se inicia na gengiva. Por sua vez, a terapia básica periodontal, considerada padrão ouro no controle da doença, não é capaz, em casos mais graves, de promover a regeneração dos tecidos periodontais. Entretanto, nos últimos anos, algumas modificações em técnicas e abordagens de terapia periodontal nos trazem a possibilidade de tratamentos regenerativos eficazes. Dessa forma, um produto comercial conhecido como “Emdogain” formado pela mistura de proteínas derivadas da matriz de esmalte, surgiu como uma alternativa para se obter a regeneração periodontal. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão literária sobre as matrizes derivadas da amelogenina e sua capacidade de figurar como um agente biológico capaz de regenerar os tecidos de suporte do dente.

4315

Palavras-chave: Doença periodontal. Emdogain. amelogenina. Proteínas derivadas, periodonto.

ABSTRACT: The periodontal disease known as periodontitis is a multifactorial inflammatory condition that typically begins with the development of an inflammatory process, usually starting in the gums. The basic periodontal therapy, considered the gold standard in disease control, is unable, in more severe cases, to promote the regeneration of periodontal tissues. However, in recent years, modifications in periodontal therapy techniques and approaches have provided the possibility of effective regenerative treatments. Thus, a commercial product known as "Emdogain," composed of a mixture of proteins derived from the enamel matrix, has emerged as an alternative for achieving periodontal regeneration. This work aims to conduct a literature review on matrices derived from amelogenin and their ability to serve as a biological agent capable of regenerating the supporting tissues of the tooth.

Keywords: Periodontal disease, Emdogain, Amelogenin, Derived proteins, Periodontium.

¹Discente do curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia.

² Docente do curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia. Especialista em periodontia; Especialista em implantodontia; Especialista em docência no ensino superior.

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é conhecida como uma doença inflamatória multifatorial, originada por meio de uma disbiose bacteriana sobre a estrutura dentária, gerando uma degradação e perda dos tecidos de suporte e proteção. Por sua vez a terapia periodontal não cirúrgica tem como objetivo controlar a infecção por meio de procedimentos considerados padrão ouro no tratamento periodontal, como raspagem e alisamento radicular. Essa modalidade, no entanto, apenas interrompe a progressão da doença e não promove assim a regeneração do ligamento periodontal, osso alveolar e dos tecidos moles adjacentes (Kinane et al., 2017).

A reabilitação tecidual das estruturas periodontais perdidas ou lesadas, ainda se torna um grande desafio no tratamento periodontal. Nos dias de hoje, existem vários materiais e técnicas cirúrgicas regenerativas, tais como: regeneração tecidual guiada, enxertos ósseos e as proteínas derivadas de matriz de esmalte. Além disso, esses derivados de matriz de esmalte apontam benefícios significativos para tecidos moles e duros, devido aos estudos que vêm destacando um ganho clínico significativo de inserção, redução da doença periodontal e ganho ósseo radiográfico (Sousa, 2014). Dessa forma, devemos lançar mão de uma terapia combinada que consiste na utilização simultânea de várias abordagens de tratamento destinadas à reconstrução de tecidos periodontais, visando a obtenção de efeitos aditivos, essa abordagem pode resultar na incorporação de diversos princípios regenerativos (Nemcovsky; Beitlitum, 2018).

As proteínas derivadas de matriz de esmalte são disponibilizadas no mercado sob a marca comercial “Emdogain”. Durante o processo de cicatrização ele é absorvido, deixando apenas as proteínas residuais de matriz de esmalte na superfície radicular, fazendo com que as células formadoras de cimento se movam em direção aos tecidos adjacentes, promovendo a regeneração. O objetivo desse tratamento é reproduzir e restaurar uma zona anatômica perdida ou danificada, preservando a arquitetura e funcionalidade dos tecidos (Maycock et al., 2002; Ohana et al., 2010).

Portanto, este trabalho consiste em uma revisão de literatura que versará sobre o papel das proteínas derivadas de matriz de esmalte no processo regenerativo e, principalmente, seus efeitos de cicatrização e regeneração dos tecidos periodontais perdidos por conta da doença inflamatória.

1.1 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com a finalidade de evidenciar o potencial regenerativo de proteínas derivadas da matriz de esmalte (Emdogain). A construção deste trabalho passou pelas seguintes etapas: definição do tema, definição da problemática (“Proteínas derivadas da matriz de esmalte são capazes de propor uma reestruturação significativa da forma e função da estrutura periodontal?”). As bases de dados utilizadas para a pesquisa dos artigos foram: Medline/PubMed, SciELO e Wiley.

Para a busca nessas plataformas foram indicados os seguintes descritores (Meshterms) na língua inglesa. “Periodontal Disease”; “Effect of Enamel Matrix”; “Periodontal regeneration”; “Enamel matrix protein derivate” e “Emdogain”.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos científicos publicados em revistas e periódicos de 2001 a 2022 e revisões sistemáticas, foram definidos inicialmente por meio da leitura dos títulos, ordem prévia dos resumos e posteriormente do texto. Foram incluídos artigos analisados por especialistas, acessíveis na íntegra, que descrevessem a temática referente ao tema da revisão; em inglês ou espanhol. Foram excluídos artigos que não correspondiam aos objetivos de estudo, assim como os que não respeitassem os critérios de inclusão.

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

1.3 Periodonto

O periodonto é formado por unidades de desenvolvimento biológicas e funcionais, sendo assim sua principal função é a inserção e proteção dos dentes no tecido ósseo maxilar e mandibular. É um organismo complexo, servindo como aparelho de sustentação e suporte dos dentes, tratando-se de função e relação oclusal (Ivanovskl, 2009).

O ligamento periodontal é formado por tecido conjuntivo rico em fibras de colágeno que sustentam o dente no alvéolo, permitindo dessa forma a distribuição de forças ao osso alveolar durante a mastigação e função oclusal. Os elementos mais importantes do ligamento periodontal são as fibras principais feitas de colágeno, que em porções terminais, quando inseridas no cimento e no osso, são denominadas fibras de Sharpey. Em grande parte, o volume do ligamento é ocupado por tecido conjuntivo

denso e em menor parte por tecido conjuntivo frouxo. As células constituintes neste tecido incluem osteoblastos, cementoblastos, osteoclastos, células mesenquimatosas multipotenciais, restos epiteliais e fibroblastos. O periodonto é composto pela gengiva, ligamento periodontal, cimento radicular e osso alveolar (De Jong, 2017).

1.4 Doença Periodontal

A doença periodontal é uma doença inflamatória crônica dos tecidos que sustentam e fixam os dentes na cavidade oral. Essa patologia é causada por bactérias que colonizam a superfície dos dentes e é uma condição caracterizada por inflamação gengival, formação de bolsa periodontal, perda de inserção do tecido conjuntivo e reabsorção do osso alveolar. Essa condição inclui, principalmente, a gengivite que é uma inflamação da gengiva na qual o tecido conjuntivo permanece fixado ao dente no seu nível original, e a periodontite, uma inflamação dos tecidos de suporte dos dentes, caracterizada pela perda progressiva de inserção e destruição óssea (Stanko et al., 2014; Botero et al., 2015).

Na literatura atual a doença periodontal está associada a uma maior predisposição para determinadas doenças sistêmicas, em destaque a Diabetes Mellitus. Em contrapartida, a diabetes descompensada também traz um risco maior de severidade na doença periodontal, aterosclerose e doenças cardio e cerebrovasculares (Dentino, 2013).

2. Recessão gengival

A recessão gengival é um deslocamento da margem gengival em sentido apical, ou seja, a gengiva se desloca da sua posição normal, próxima do dente, para os níveis da raiz. Histologicamente esse quadro está associado a perda de fibras do tecido conjuntivo periodontal, como também a perda de osso alveolar. Essa condição pode resultar em hipersensibilidade dentinária, cáries em região de raiz e inflamações gengivais. Além disso, pode afetar adversamente a estética, dependendo da área acometida, sendo mais frequente nos dentes mandibulares do que nos maxilares, e nas superfícies vestibulares do que linguais. Patologias associadas à doença periodontal podem levar à recessão gengival devido à inflamação e infecção do periodonto (Gebistorf et al., 2018; Renkema et al., 2014).

2.1 Técnicas Cirúrgicas

As cirurgias plásticas periodontais são procedimentos realizados para corrigir ou eliminar deformidades anatômicas. A reabilitação dessas estruturas periodontais lesadas ou danificadas continua sendo um grande desafio no tratamento periodontal, tanto em abordagens preventivas, quanto corretivas. Dentre elas, estão inclusos procedimentos de recobrimento radicular em áreas estéticas, visando tratar também, em alguns casos, lesões cervicais não cariosas, quantidade de gengiva queratinizada apical à recessão e espessura gengival. Atualmente existem vários materiais e técnicas cirúrgicas regenerativas, como regeneração tecidual guiada, enxertos ósseos, fatores de crescimento e proteínas derivadas de matriz de esmalte, sendo indicado, na maioria das vezes, a utilização de uma combinação de técnicas visando uma abordagem multifatorial para essas condições (Cortelli E Bissada; 2018).

A terapia combinada refere-se à utilização simultânea de várias abordagens de tratamento destinadas à reconstrução de tecidos periodontais, visando a obtenção de efeitos aditivos. Essa abordagem pode resultar na incorporação de diversos princípios regenerativos. O uso de retalho posicionado coronalmente, por exemplo, quando combinado com enxerto de tecido conjuntivo, pode ser potencializado pelo uso das proteínas derivadas de esmalte, gerando assim um novo estímulo aos tecidos, ativando processos e mecanismos essenciais para a regeneração periodontal, incluindo a formação de cimento, ligamento periodontal e osso alveolar, possibilitando uma nova inserção e ganho de nível clínico de inserção (Mcguire et al., 2016; Miron et al., 2016; Nemcovsky; Beitlitum, 2018).

2.2 Proteínas Derivadas de matriz de esmalte

As proteínas derivadas de matriz de esmalte foram adotadas pela primeira vez em cirurgias periodontais por volta de 15 anos atrás. O Emdogain (nome comercial), desenvolvido originalmente pela BIORA AB, em Malmo na Suíça e atualmente comercializado pela Straumann está disponível em seringas de 0,3ml para defeitos únicos e 0,7ml para defeitos múltiplos. O produto é apresentado em forma de gel e é extraído diretamente de germes dentários de suínos jovens, que possuem uma excelente compatibilidade com o organismo humano, prevenindo assim reações imunológicas indesejadas (Migralia, 2010).

As proteínas derivadas de matriz de esmalte são compostas principalmente por amelogenina, que são uma família de proteínas hidrofóbicas que constituem

aproximadamente 90% de toda matéria orgânica da matriz de esmalte. Elas se organizam em agregados macromoleculares, formando uma matriz extracelular solúvel. Essa matriz desempenha um papel crucial no controle da organização de cristais de hidroxiapatita no desenvolvimento de esmalte dentário (amelogênese). A ideia de que as proteínas da matriz de esmalte produzidas pela bainha epitelial de Hertwing, estimulam o fenômeno da diferenciação cementoblástica foi inicialmente proposta por Slavkin e posteriormente confirmada por estudos subsequentes. Essas proteínas de matriz extracelular do esmalte estão igualmente envolvidas na formação do ligamento periodontal e osso alveolar na fase embrionária do folículo dentário (Silva et al., 2017).

Comercialmente apresentada na forma de Emdogain, ela é reabsorvida durante o processo de cicatrização, deixando apenas proteínas residuais da matriz de esmalte na superfície radicular. Essas proteínas residuais provocam o repovoamento por células formadoras de cimento ao redor dos tecidos adjacentes. O objetivo desse tratamento regenerativo é restaurar uma zona anatômica perdida ou danificada, visando assim reproduzir e reconstruir a arquitetura e funcionalidade dos tecidos afetados.

As proteínas derivadas de matriz de esmalte são aplicadas em uma formulação de gel. Uma questão relevante tem sido se essas proteínas permaneceriam aderidas à superfície da raiz após a cirurgia regenerativa ou se deslocariam do local após o fechamento do retalho. Por meio de um anticorpo, foi evidenciado em biópsias de dentes humanos que ela permanece na superfície da raiz por até 4 semanas. Além disso, observou-se que em um período curto de apenas 2 a 6 semanas após aplicação, foram notados tecidos periodontais recém-formados depositados nas superfícies radiculares tratadas. Esses tecidos pareciam ser espessos, colados e desprovidos de fibras extrínsecas (Maycock et al. 2002; Renata Abou El Ohana et al., 2010).

Os resultados clínicos observados nos períodos pós-operatórios incluem menos sintomas dolorosos, inchaços, sangramentos e sensibilidade radicular. Um estudo identificou uma maior densidade de tecido mole, melhor cicatrização, formação de vasos sanguíneos e fibras colágenas no tecido conjuntivo. Esses resultados podem ser atribuídos a rápida organização e maturação das estruturas (Fernandes et al., 2021).

2.3 Mecanismos de ação das proteínas derivadas de matriz de esmalte

A proteína da matriz de esmalte aplicada à superfície radicular raspada e alisada, une-se ao colágeno da raiz exposta, estimulando as células indiferenciadas do ligamento periodontal a se transformarem sequencialmente em cementoblastos, formando um novo cemento sobre a raiz, novos fibroblastos que espalham para formar um novo ligamento periodontal e os odontoblastos um novo cemento radicular. A camada de cemento recém-formada aumenta de espessura, expandindo o ligamento periodontal. Ao longo de alguns meses, a área lesada é preenchida com ligamento periodontal recém-formado e concomitantemente ao desenvolvimento do novo ligamento periodontal, há uma formação de novo osso alveolar (Alves, 2011).

Alguns autores realizaram um estudo *in vitro*, para avaliar o impacto das proteínas derivadas da matriz de esmalte (Emdogain) na migração, adesão, proliferação, atividade biológica e mineralização de células do ligamento periodontal, como fibroblastos gengivais e células epiteliais. Concluíram que as proteínas derivadas de matriz de esmalte estimulam a atividade celular dos fibroblastos gengivais e a mineralização, induzindo a formação de nódulos minerais por estas células. Além disso, observou-se que a proteína derivada de matriz de esmalte promove a proliferação dos fibroblastos, mas não das células epiteliais (Migralia, 2010).

2.4 INDICAÇÕES

O Emdogain foi formulado para aplicações tópicas durante cirurgias periodontais, para estabelecer a regeneração dos tecidos de suporte dentário perdidos devido a doença periodontal ou trauma. Este produto mostrou ser eficaz em locais com bolsas periodontais com uma profundidade superior a 6mm, associados à perda óssea vertical de 3mm (em radiografias), e em envoltimentos de furca que excedam os 2mm, mas não em defeitos totais. O Emdogain também demonstrou eficácia em defeitos de recessão gengival, revelando seu potencial de recobrimento radicular, oferecendo resultados estéticos satisfatórios, aumentando a quantidade de tecido queratinizado e potencial para a união dos tecidos (InstitutStraumann AG, Waldenberg, Switzerland).

Atualmente os derivados de matriz de esmalte estão sendo utilizados com objetivos variados. Seus novos usos incluem sua aplicação em tecidos moles durante procedimentos periodontais, com enxertos de tecido conjuntivo subepitelial retalhos posicionados coronalmente. Mais recentemente, as proteínas de matriz de esmalte têm

sido empregadas em conjunto com outros tratamentos para casos de periimplantite. Isso se deve às suas características descontamiantes e potencial regenerativo (Aydinyurt et al., 2019; Kashefimehr et al., 2017).

3. Modo de aplicação das proteínas derivadas da Matriz de esmalte

O fabricante da proteína derivada de matriz de esmalte (Emdogain) preconizou um protocolo para a técnica de aplicação. A área deve ser anestesiada e um acesso cirúrgico deve ser realizado nas superfícies vestibular e lingual (ou palatina) da região afetada; as incisões devem ser preferencialmente intrasulculares e durante o procedimento é essencial que o retalho seja hidratado constantemente com solução salina. Devem ser realizados raspagem e alisamento radicular, remoção total do tecido de granulação e condicionamento radicular com EDTA (Pref Gel) para remover o “ smearlayer” e algumas fibras de colágeno. Antes de aplicar o produto, a área deve ser irrigada e evitar a contaminação de sangue e/ou saliva. A proteína derivada de matriz de esmalte deve ser aplicada cobrindo a raiz do dente e o retalho deve ser suturado cobrindo completamente as áreas interproximais para assegurar uma adequada regeneração dos tecidos periodontais e promover uma cicatrização eficaz após o procedimento (Tobias et al., 2004; Esposito et al, 2009).

Para um procedimento regenerativo bem sucedido, precisamos respeitar algumas condições sobre a aplicação clínica de materiais e técnicas cirúrgicas, como: a remoção das toxinas das superfícies radiculares (superfície deve estar lisa e limpa), provisão de espaço de modo a permitir a migração coronal das células do ligamento periodontal ao longo da superfície radicular, estabilização da ferida como forma de proteção do coágulo sanguíneo (desenho do retalho e técnicas adequadas), e a cicatrização primária da ferida pela adaptação passiva do retalho (Tobias et al., 2004).

A maioria dos autores, antes da aplicação da proteína derivada de matriz de esmalte e após o desbridamento mecânico da superfície radicular, realizam o condicionamento da superfície da raiz dentária com os objetivos da remoção de smearlayer e exposição de algumas fibras de colágeno, esse condicionamento é designado por Pref Gel, que é composto por 24% de ácido etileno diaminotetra acético (ETDA) de pH neutro. No entanto ainda não há evidência deste procedimento até o momento (Esposito., 2009).

3.1 DISCUSSÃO

O presente estudo aborda sobre a eficácia das proteínas derivadas da matriz do esmalte (Emdogain) nos tratamentos cirúrgicos periodontais, evidenciando o seu potencial regenerativo.

Migralia (2010) diz que as proteínas derivadas de matriz de esmalte são capazes de influenciar propriedades específicas das células do ligamento periodontal como migração, proliferação e adesão de uma maneira que favoreça a regeneração periodontal. Fernandes et al.(2021) mostra que as proteínas derivadas de matriz de esmalte (Emdogain) possuem uma propriedade de melhor cicatrização auxiliando no pós operatório aumentando a densidade do tecido mole e resultando em melhorias significativas o tratamento periodontal.

No que diz respeito sobre a eficácia das proteínas derivadas de esmalte Aydinyurt et al. 2019 e Kashfimehr et al.2017 trazem novas formas de utilização do emdogain, apresentando resultados consideráveis devido as propriedades regenerativas que as proteínas derivadas da matriz de esmalte contém.

Todos os estudos mencionados acima destacam que as incisões menos invasivas são a melhor escolha cirúrgica. Preservando tecidos moles e duros ao máximo, contribuindo para um resultado regenerativo eficaz, ou seja, quanto mais tecido saudável for mantido, maior será o sucesso na regeneração.

No contexto regenerativo o InstitutStraumann AG, Waldenberg, Switzerlan diz que as proteínas derivadas da matriz do esmalte estimulam vários outros tipos de células e processos celulares cruciais para a cicatrização dos tecidos orais, sendo eficazes em locais com bolsas periodontais com uma profundidade acima de 6mm, associados à perda óssea vertical de 3mm (radiograficamente), e em casos de envolvimento de furca que excedam os 2mm, exceto em defeitos totais.

O produto utilizado para o condicionamento do local exposto é comercializado como “Pref Gel”, ainda não tem estudos comprovando a sua eficácia. Dessa forma, ainda se faz necessário mais estudos científicos para comprovação da sua eficácia. Contudo também não houve nenhum dado que mostre a sua ineficácia.

Corroborando os autores Maycock et al. 2002 e Renata Abou et al. 2010, as proteínas derivadas da matriz do esmalte agem na raiz em direção ao defeito. Sendo aplicada na raiz, unindo-se ao colágeno da raiz exposta, permanecendo lá no período

de 2 a 4 semanas, possibilitando a organização do ligamento e o preenchimento do espaço devido com as células do ligamento periodontal.

CONCLUSÃO

Embora a regeneração periodontal das estruturas lesadas ou perdidas ainda seja um dos maiores desafios da periodontia, as pesquisas científicas vêm mostrando cada vez mais a eficácia desse método de regeneração dos tecidos de suporte dos dentes.

Nesta revisão de literatura podemos observar que as propriedades das proteínas derivadas da matriz de esmalte têm acrescentado muito nos casos de tratamentos periodontais que fazem uso desse biomaterial.

Apesar de ter um custo elevado, o seu custo-benefício é favorável à escolha do uso das proteínas derivadas de matriz de esmalte nos tratamentos periodontais.

REFERÊNCIAS

ALVES, Célia C. Regeneração Periodontal. *Revista Dentistry*, n. 66, p. 20–22, 2011

BOTERO JE, Rösing CK, Duque A, Jaramillo A, Contreras A. Periodontal disease in children and adolescentsofLatinAmerica. *Periodontol 2000*. 2015 Feb;67(1):34-57. doi: 10.1111/prd.12072. PMID: 25494597.

CORTELLINI P, Bissada NF. Mucogingivalconditions in the natural dentition: Narrativereview, case definitions, anddiagnosticconsiderations. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl1:S204-S213. doi: 10.1002/JPER.16-0671. PMID: 29926948.

DE JONG , T., Bakker, A. D., Everts, V., &Smit, T. H. (2017). The intricateanatomyofthe periodontal ligamentand its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journalof Periodontal Research*, 52(6), 965–974. doi:10.1111/jre.12477

DENTINO, Andrew et al. Principlesofperiodontology. *Periodontology 2000*, v. 61, n. 1, p. 16-53, 2013.

ESPOSITO M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamelmatrixderivative (Emdogain(R)) for periodontal tissuregeneration in intrabonydefects. *Cochrane DatabaseSyst Rev*. 2009 Oct 7;2009(4):CD003875. doi: 10.1002/14651858.CD003875.pub3. PMID: 19821315; PMCID: PMC6786880.

FERNANDES, T. C. DE M. et al. Associação de retalho reposicionado coronário, proteína derivada da matriz do esmalte e enxerto de tecido conjuntivo subepitelial como tratamento de recessões gengivais múltiplas: Relato de caso. *Research, SocietyandDevelopment*, v. 10, n. 3, p. e17510313190, 11 mar. 2021

GEBISTORF M, Mijuskovic M, Pandis N, Fudalej PS, Katsaros C. Gingival recession in orthodontic patients 10 to 15 years posttreatment: A retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018 May;153(5):645-655. doi: 10.1016/j.ajodo.2017.08.020. PMID: 29706212.

IVANOVSKI S. Periodontal regeneration. *Aust Dent J.* 2009 Sep;54 Suppl1:S118-28. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01150.x. PMID: 19737264.

KASHEFIMEHR A, Pourabbas R, Faramarzi M, Zarandi A, Moradi A, Tenenbaum HC, Azarpazhooh A. Effects of enamel matrix derivative on non-surgical management of peri-implant mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2017 Sep;21(7):2379-2388. doi: 10.1007/s00784-016-2033-7. Epub 2016 Dec 30. Erratum in: *Clin Oral Investig.* 2017 Mar;21(2):725. PMID: 28039545.

KINANE DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Jun 23;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38. PMID: 28805207.

MAYCOCK J, Wood SR, Brookes SJ, Shore RC, Robinson C, Kirkham J. Characterization of a porcine amelogenin preparation, EMDOGAIN, a biological treatment for periodontal disease. *Connect Tissue Res.* 2002;43(2-3):472-6. doi: 10.1080/03008200290000880. PMID: 12489200.

MCGUIRE MK, Scheyer ET, Schupbach P. A Prospective, Case-Controlled Study Evaluating the Use of Enamel Matrix Derivative on Human Buccal Recession Defects: A Human Histologic Examination. *J Periodontol.* 2016 Jun;87(6):645-53. doi: 10.1902/jop.2016.150459. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26832834.

MIRON RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt DD. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* 2016 Aug;43(8):668-83. doi: 10.1111/jcpe.12546. Epub 2016 May 28. PMID: 26987551.

NEMCOVSKY CE, Beitlitum I. Combination Therapy for Reconstructive Periodontal Treatment in the Lower Anterior Area: Clinical Evaluation of a Case Series. *Dent J (Basel).* 2018 Oct 1;6(4):50. doi: 10.3390/dj6040050. PMID: 30275349; PMCID: PMC6313804.

OHANA, R. A. E. H. et al. Proteína da Matriz do Esmalte como Recurso Coadjuvante na Terapia Periodontal Regenerativa - Revisão de Literatura. *revista periodontia*, v. 20, n. 1, p. 7-13, 16 out. 2010b

RENKEMA AM, Navratilova Z, Mazurova K, Katsaros C, Fudalej PS. Gingival labial recessions and the post-treatment proclination of mandibular incisors. *Eur J Orthod.* 2015 Oct;37(5):508-13. doi: 10.1093/ejo/cju073. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25481921.

SOUSA, A. B. M. A. DE. Utilização das Proteínas derivadas da Matriz de Esmalte (Emdogain®) na Regeneração Periodontal. Porto: [s.n.].

STANKO P, IzakovicovaHolla L. Bidirectionalassociationbetween diabetes mellitus andinflammatory periodontal disease. A review. BiomedPapMedFacUnivPalacky Olomouc CzechRepub. 2014;158(1):35-8. doi: 10.5507/bp.2014.005. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24509898.

STRAUMANN. Regeneração tecidual. [Em linha]. Disponível em <<http://www.straumann.com.br/pt/profissionais/produtosesolucoes/solucoesregenerativas/re regeneração tecidual.html>> Acessado em: 21/06/2022