

USO DA PROTEÍNA DE ESMALTE NA REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA: revisão de literatura

USE OF ENAMEL PROTEIN IN GUIDED TISSUE REGENERATION: literature review

Jéssica Lorrane Oliveira¹
 Lorrane Cristiny Rocha Ferreira²
 Vinícius Augusto Gonçalves³
 Juliana Nithiele Oliveira Freitas⁴
 André Rodrigues Ferreira⁵
 Eduardo Moura Mendes⁶

^{1,2}Graduado em Odontologia pela Faculdade Patos de Minas – FPM

³⁻⁶Professor adjunto no curso de Odontologia da Faculdade Patos de Minas (FPM).

Autor para correspondência:

Me Eduardo Moura Mendes - Rua Major Gote, 1408 – Centro, Patos de Minas – MG, 38700-190,
 Eduardo.mendes@faculdadepatosdeminas.edu.br., (34) 3818-2300.

RESUMO

A periodontite é uma doença comum e bastante presente na vida clínica do cirurgião-dentista. Caracteriza-se por uma infecção bacteriana crônica de alto índice de prevalência. O seu tratamento objetiva o controle do biofilme através do uso de instrumentos manuais, ultrassom e instrução de higiene oral. No entanto, em alguns casos, intervenções cirúrgicas adicionais são necessárias, como por exemplo, a Regeneração Tecidual Guiada (RTG), que objetiva a criação de um novo aparato de inserção do periodonto, perdido em consequência da doença periodontal. As proteínas procedentes da matriz do esmalte (PDME) são biomateriais utilizados na RTG que induzem o reparo de defeitos periodontais. **Objetivo e metodologia:** abordar através de uma revisão narrativa da literatura, por meio de artigos encontrados nas bases de dados específicas da área da saúde, sobre a efetividade das proteínas derivadas da matriz do esmalte na RTG. **Conclusão:** Podemos considerar as PDME como uma opção válida na restauração funcional do ligamento periodontal, cimento e osso alveolar, em pacientes com grande perda de inserção clínica.

Descritores: *Periodontite. Regeneração Tecidual Guiada. Proteínas do Esmalte Dentário.*

ABSTRACT

Periodontitis is a common disease and very present in the clinical life of the dentist. It is characterized by a chronic bacterial infection of high prevalence. Its treatment aims to control the biofilm through the use of manual instruments, ultrasound and oral hygiene instruction. However, in some cases, additional surgical interventions are required, such as Guided Tissue Regeneration (RTG), which aims to create a new periodontal insertion apparatus, lost as a result of periodontal disease. Enamel matrix proteins (PDME) are biomaterials used in RTG that induce the repair of periodontal defects. **Objective and methodology:** to approach through a narrative literature review, through articles found in specific health databases, on the effectiveness of proteins derived from the enamel matrix in RTG. **Conclusion:** we can consider PDME as a valid option in the functional restoration of the periodontal ligament, cementum and alveolar bone, in patients with great loss of clinical insertion.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é a segunda maior patologia de origem bucal do mundo caracterizada por uma infecção crônica de alto índice de prevalência, causada principalmente por bactérias gram-negativas (1). Sua patogênese relaciona-se com uma resposta imunológica e inflamatória do hospedeiro frente à presença de bactérias e seus produtos presentes no biofilme dental acumulado ao longo da margem gengival, atingindo os periodontos de proteção e sustentação (2).

O tratamento inicial da DP objetiva o controle do biofilme através do uso de instrumentos manuais, ultrassom e instrução de higiene oral. No entanto, em alguns casos, intervenções cirúrgicas adicionais são necessárias, associadas a uma terapia antimicrobiana sistêmica (1). Dentre as modalidades de tratamento, a RTG tem como finalidade a regeneração do cemento, ligamento periodontal e osso alveolar perdidos devido à doença periodontal, de modo que a estrutura e funcionalidade destes tecidos sejam restauradas (3).

Na técnica de RTG são utilizados biomateriais, principalmente as membranas, que mantêm o espaço do defeito e funcionam como barreiras físicas, além de estimular uma resposta biológica específica (4). As proteínas procedentes da matriz do esmalte (PDME) são biomateriais utilizados na RTG que detêm o poder de simular as fases embrionárias da odontogênese, caracterizando-se, principalmente, pela formação de um tecido mineralizado semelhante ao cemento que serviria de matriz para repopulação das células originárias do ligamento periodontal, reedificando através de um processo bioquímico os tecidos que foram afetados pela periodontite (5).

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo é abordar o uso da proteína procedente da matriz do esmalte na RTG. O delineamento do presente estudo caracteriza-o como uma revisão narrativa de literatura, na qual a busca dos artigos foi realizada em bases de dados específicos da área da saúde: Pubmed, Google acadêmico, Scielo, BVS, Lilacs e Medline. Para tanto, utilizou-se os seguintes descritores: Periodontite; Regeneração Tecidual Guiada; Proteínas do Esmalte Dentário, correlacionados pelos operadores booleanos "or" e "and". Foram encontrados 30 artigos dos quais 7 foram excluídos por não se identificarem totalmente com os objetivos deste estudo.

Periodontite

A DP é uma patologia comum, de causa infecciosa e multifatorial, que resulta de uma resposta imuno-inflamatória do hospedeiro à presença das bactérias anaeróbias Gram-negativas (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* e *Eikenella corrodens*), Gram-positivas (*Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus intermedius*) e bactérias espiraladas como o *Treponema denticola* em associação ou não com outros patógenos, presentes no biofilme dental (6).

A reação inflamatória é visível clínica e microscopicamente no periodonto afetado e representa a reação do hospedeiro à microbiota do

biofilme e seus produtos (7). O processo de infecção afeta os tecidos de proteção e sustentação dos dentes como a gengiva e o osso alveolar causando sequelas no paciente que vão desde recessões e crateras gengivais, ao envolvimento de furca, perda do aparato de inserção, defeitos ósseos e perda dentária (3).

O tratamento inicial requer o controle da infecção pela instrução de higiene oral ao paciente e instrumentação da superfície dentária. Porém, em alguns casos, procedimentos cirúrgicos adicionais são necessários, associados a uma terapia antimicrobiana sistêmica (8).

Diante disso, a terapia periodontal objetiva paralisar o processo infeccioso, devolver saúde e função, favorecendo a expectativa estética do paciente e regenerando os tecidos periodontais perdidos em decorrência da doença periodontal. Em resumo, o propósito biológico que se pretende alcançar nessa fase é a obtenção de uma superfície radicular lisa e limpa, biocompatível com o tecido periodontal e preparada para receber a intervenção reparadora (3).

Regeneração tecidual guiada

Intervenções cirúrgicas têm mudado consideravelmente o conceito de regeneração com a prática clínica. A RTG objetiva a criação de um novo aparato de inserção do periodonto, perdido em consequência da doença, através do crescimento e diferenciação celular (9).

A RTG baseia-se na aplicação de membranas biocompatíveis que permitem o reparo da estrutura do tecido conjuntivo, fibras de inserção e tecidos de suporte (ligamento periodontal, cimento e osso alveolar), proporcionando melhoria na função e estética dos tecidos (10, 11). Essa técnica fundamenta-se nos princípios de Melcher, que em 1976 considerou que o tipo de cicatrização do defeito periodontal será determinado pelo primeiro tipo de célula que colonizar a superfície radicular (12).

A técnica de RTG consiste na exclusão celular seletiva e presume a aplicação de uma barreira física entreposta entre o retalho periodontal e a superfície radicular já tratada, com o objetivo de excluir o tecido conjuntivo e desviar a proliferação epitelial da superfície radicular, criando assim, um espaço protegido que poderá ser repovoado por células originárias do ligamento periodontal e do periósteo remanescentes capazes de neoformar o ligamento periodontal e o cimento (13).

A RTG está indicada para regeneração de defeitos ósseos (perda óssea proximal, marginal), lesões periapicais, recessões periodontais, lesões de furca, deiscências e desenvolvimento de sulcos. Suas contraindicações incluem higiene oral inadequada, pacientes fumantes entre outras (9).

O êxito da RTG está relacionado com as características de cada paciente, como por exemplo, o potencial de cicatrização, a profundidade das bolsas periodontais, o estresse, e o hábito de fumar. Fatores locais e cirúrgicos como a anatomia da furca, a morfologia do defeito, a espessura do tecido gengival, a mobilidade do dente, o uso de enxertos ósseos, o controle da infecção, a técnica cirúrgica e o tipo de membrana são fatores que devem ser levados em consideração uma vez que estão diretamente associados com a previsibilidade da RTG (14).

Alguns requisitos precisam ser levados em consideração no uso de membranas para a RTG, sendo eles: boa irrigação para os tecidos, bom gerenciamento clínico, facilidade de utilização e atividade biológica, possibilidade de criar espaços, ter resistência adequada e biocompatibilidade para proteger o coágulo de sangue subjacente e assim,

limitar o crescimento de tecido conjuntivo (9). Desta forma o modelo de membrana ideal, seria aquela cuja topografia superficial fosse capaz de repelir células epiteliais, de um lado, e guiar ou estimular o crescimento de células ósseas do outro (13).

Existem diversos tipos de membranas que são utilizadas na RTG, as quais podem ser classificadas como absorvível e não reabsorvível. As membranas absorvíveis apresentam algumas vantagens, como: maior conforto, menor número de implicações clínicas como dores e edemas, menor risco de exposição, não traumatiza o tecido recém-formado, não necessita de uma segunda intervenção cirúrgica, possui uma menor recessão gengival e são menos desagradáveis para o paciente. As membranas não absorvíveis preservam a sua integridade estrutural, podendo ser deixada por muito tempo nos tecidos permitindo a passagem dos vasos sanguíneos para a vascularização da área. Dentre suas desvantagens estão a adaptação incompleta da membrana, as irregularidades do tronco da raiz e furca, além do potencial de afetar os tecidos em regeneração (9).

Em um estudo realizado em 1993, foram aplicados os princípios da RTG no tratamento de defeitos intraósseos profundos em humanos. Após um ano de rigoroso tratamento e controle de placa, houve um ganho no nível de inserção clínica de aproximadamente 4,1 mm, acompanhados de 4,3 mm de ganho ósseo médio. Em outro estudo realizado em 1995, pode-se obter resultados superiores no nível clínico de inserção e no preenchimento ósseo em relação a defeitos similares tratados somente com terapia convencional, após 6 meses de avaliação. Sendo assim, pode-se constatar que a técnica da RTG é altamente eficaz e previsível (14).

Proteína derivada da matriz do esmalte

A cura da doença periodontal pode ocorrer por meio da reparação ou recuperação de um tecido perdido, ferido ou tratado cirurgicamente. A PDME é relatada como indutora do reparo de defeitos periodontais do osso alveolar, promovendo também a regeneração do ligamento periodontal e cimento, devido a mimetização do desenvolvimento normal desses tecidos (5, 15). As proteínas da matriz do esmalte são compostas principalmente por amelogenina (95%), secretadas pela bainha epitelial de Hertwig que consiste de uma extensão apical do órgão dental cuja camada interna representa uma extensão da camada de ameloblastos da coroa. Vários estudos realizados nos últimos 20 anos indicam que a bainha radicular de Hertwig tem o potencial de estimular a diferenciação de células mesenquimais do folículo dentário em cementoblastos que produzem cimento acelular devido à deposição temporária de proteínas da matriz do esmalte sobre a superfície radicular (3, 16).

A amelogenina é depositada sobre as raízes dos dentes antes da formação do cimento estimulando o reparo tecidual através da biomineralização e da formação de novos tecidos duros. A interação matriz-célula entre um agregado de amelogenina do esmalte em desenvolvimento e as células do ligamento periodontal pode influenciar de forma positiva a cicatrização das feridas periodontais através da regulação de moléculas inflamatórias. Desse modo, os tecidos obtidos através do uso dessas proteínas apresentariam uma verdadeira reparação periodontal sendo indicada para o tratamento de recessão gengival, defeitos ósseos extensos, defeitos infra ósseos, defeitos de furca, atrofia do rebordo, entre outros (5, 15).

A PDME atualmente disponível comercialmente é o *Emdogain*® (EMD), indicado para regeneração periodontal. O EMD (Figura 1) é um gel viscoso composto principalmente por amelogenina que representa a porção hidrofóbica do agregado de proteínas da matriz do esmalte. Quando o gel entra em contato com as superfícies radiculares úmidas periodontalmente comprometidas há formação de um agregado proteico que induz a regeneração periodontal (3, 16).

Comercialmente o *Emdogain*® (Straumann) é um gel disponibilizado em seringas nas quantidades de 0,3 ml, 0,7 ml e 0,15 ml, contendo em seu frasco o derivado da matriz do esmalte congeladas a seco, sendo o maior componente a amelogenina, associado a uma solução de veículo viscoso, o propilenoglicol-alginato (17).

Estudos pré-clínicos e clínicos realizados nas últimas décadas têm evidenciado a efetividade do EMD na cicatrização e regeneração periodontal. Quando aplicado nas superfícies das raízes durante a cirurgia periodontal o EMD é capaz de reproduzir o processo natural de desenvolvimento dos dentes, através da seletividade na colonização, proliferação e diferenciação das células, proporcionando assim, a regeneração de novos tecidos periodontais (18, 19).

Nos casos de tratamento de defeitos infra-ósseos realiza-se a cirurgia de levantamento de retalho muco periosteal com a intenção de remover toda a placa bacteriana, cálculo e tecido de granulação. Em seguida é realizada a aplicação do EMD cobrindo toda a superfície radicular e sutura (19).

Estudos realizados nas últimas décadas têm mostrado a efetividade do EMD na reparação dos tecidos periodontais, recessão gengival, defeitos ósseos extensos, defeitos infra-ósseos e de furca, atrofia de rebordos, pós exodontias e seios pneumatizados (16). Um estudo comparativo para tratamento de recessões radiculares utilizou o retalho coronariamente avançado associado ao enxerto de tecido conjuntivo subepitelial e o retalho coronariamente avançado associado ao uso de EMD. O estudo concluiu que o retalho coronário avançado com EMD apresentava todas as características histológicas necessárias para a regeneração: novo cemento, organização das fibras do ligamento periodontal e ilhas de condensação óssea, sugerindo que o derivado da matriz de esmalte funciona de maneira biomimética, imitando o processo natural de desenvolvimento dos dentes (18).

Uma pesquisa usou um grupo de trinta pacientes que apresentavam recessões gengivais Classe I ou II de Miller. Após seis semanas de estudos concluiu-se, através dos resultados obtidos, que a aplicação tópica do EMD é favorável no aumento dos efeitos do retalho coronário em termos de quantidade de cobertura radicular, ganho de inserção clínica e aumento da dimensão ápico-coronal do tecido queratinizado (20). O retalho coronalmente avançado isoladamente ou em combinação com membranas e EMD, o enxerto de tecido conjuntivo ou EMD em conjunto com o retalho coronalmente avançado aumentam a probabilidade de obtenção de cobertura de raiz completa em recessões gengivais individuais Classe I e II Miller (21).

Um estudo que visava avaliar os fatores de crescimento autócrino em células do ligamento periodontal cultivadas em EMD, concluiu que o produto aumenta a taxa de adesão, taxa de crescimento e metabolismo, e subsequentemente estimula a liberação de vários fatores de crescimento. Isto sugere que o EMD favorece o crescimento celular mesenquimal ao longo do epitélio e que os fatores de crescimento autócrinos são liberados por células do ligamento periodontal expostas ao EMD, contribuindo para a cura

periodontal e regeneração em um processo que imita o desenvolvimento natural das raízes (19).

Estudos têm mostrado que o EMD também pode ser usado em conjunto com enxertos ósseos particulados em situações de grandes defeitos ósseos que não foram contidos. Após a elevação do retalho e remoção do tecido de granulação, as superfícies radiculares são livres da placa e do cálculo. Após o enxague e secagem da superfície radicular, o produto é aplicado para cobrir completamente a raiz exposta, preenchendo o espaço com partículas de substituto ósseo pré-misturadas com EMD. Diferentes tipos de enxertos podem ser usados para preencher o defeito, como enxerto ósseo bovino, grânulos alo gênicos ou material sintético. O enxerto opera como um suporte para células osteogênicas, fornecendo espaço para o processo regenerativo e suporte para os tecidos moles (22).

Em 2014 foi realizado um estudo onde os autores tinham o objetivo de reunir todas as evidências que tratavam dos efeitos do EMD na inflamação dos tecidos, com especial interesse nos mecanismos celulares envolvidos na inflamação e na resolução/cicatrização de feridas em tecidos moles. Em resumo, pode-se concluir que os estudos listados na revisão relataram que o EMD é capaz de afetar substancialmente as respostas inflamatórias e curativas, induzindo a proliferação celular, migração e formação de brotos capilares (23).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração todas essas evidências científicas encontradas acerca do uso da EMD, podemos considerar este biomaterial como uma opção válida na restauração funcional do ligamento periodontal, cimento e osso alveolar em pacientes com grande perda de inserção clínica. A utilização das PDME isoladamente ou em conjunto com materiais de regeneração é mais previsível e capaz de obter melhores resultados na regeneração periodontal. A ausência de problemas pós-operatórios apresenta grande vantagem em relação às técnicas de regeneração tecidual guiada convencionais.

REFERÊNCIAS

- Almeida RF, Pinho MM, Lima C, Faria I, Santos P, Bordalo C. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. Rev Port Clin Geral. 2006; 22, 379-90. Disponível em: rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/10250/9986
- Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Melito. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000700005
- Silva PHF, Martinez CH, Villafuerte KRV, Cardoso RS, Messoria MR, Taba M. Uso da matriz derivada do esmalte (MDE) associada ao vidro bioativo no tratamento de defeitos infra-ósseos: uma revisão de literatura. Braz J Periodontol. 2017; 27-02. Disponível em: http://www.revistasobrape.com.br/arquivos/2017/junho/REVPERTO_JUNHO_2017_PUBL_SITE_PAG-61_A_66%20-%2029-06-2017.pdf
- Simas, MP, Santos Jr, AR. Regeneração Tecidual Guiada. Centro de Ciências Naturais e Humanas - Universidade Federal do ABC. Disponível em: http://ic.ufabc.edu.br/II_SIC_UFABC/resumos/paper_5_266.pdf
- Ohana RAEH, Quaresma MC, Menezes SAF, Menezes TOA. Proteína da matriz do esmalte como recurso coadjuvante na terapia periodontal regenerativa - Revisão de literatura. R Periodontia. 2010; 20-01. Disponível em: http://www.revistasobrape.com.br/arquivos/marco_2010/artigo1.pdf
- Naiff P, Carneiro V, Guimarães, MD. Importance of Mechanical Periodontal Therapy in Patients with Diabetes Type 2 and Periodontitis. Int J Dent. 2018; 2018 (69), 1-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/6924631>

7. Raffaelli MP. Etiologia da doença periodontal: revisão de literatura. Universidade Fernando Pessoa- Faculdade de Ciências da Saúde. 2006. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5583/1/PPG_34021.pdf
8. Kikushi T, Mogi M, Okabe I, Okada K, Goto H, Sasaki Y, et al. Adjunctive Application of Antimicrobial Photodynamic Therapy in Nonsurgical Periodontal Treatment: A Review of Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 2411-2412. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms161024111>
9. Viera KB, Veloso TRL, Fontes NM, Batista MIHMB, Carvalho AAT, Paulino MR. Regeneração tecidual guiada na periodontia: uma revisão da literatura. *REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde*; 2018 (15), 1942-1950. Disponível em: <https://www.acervosaude.com.br/doc/REAS454.pdf>
10. Palmer MR, Cortellini P. Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontologia. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (8): 83-86. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01262.x>
11. McGuire MK, Scheyer ET, Schupbach P. A Prospective, Cased-Controlled Study Evaluating the use of Enamel Matrix Derivative on Human Buccal Recession Defects: A Human Histologic Examination. *Jour of Period* 2016; 10 (15):1-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26832834>
12. Deliberador MT, Nagata HMJ, Furlaneto CFA Reis Messora RM, Santos RF. Regeneração tecidual guiada no tratamento dos defeitos de furca classe II. *RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia*; 2008; 5 (3): 57-65. Disponível em: http://univille.edu.br/community/depto_odontologia/VirtualDisk.html/downloadDirect/87381
13. Moura LA. Utilização de Membranas de Poli (L-ácido láctico) em Regeneração Tecidual Guiada para Periodontia. Universidade Estadual de Campinas; 2007. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/263879/1/Moura_LucasAlves_M.pdf
14. Balata ML, Ribeiro EDP, Bittencourt S, Tunes UR. Regeneração tecidual guiada: 15 anos de acompanhamento de um caso clínico. *Int J Dent*; 2011, 10 (1); 45-49. Disponível em: <https://portal.issn.org/resource/issn/1806-146X>
15. Miron RJ, Dard M, Weinreb M. Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healin. *J Periodont Res* 2014; 10 (12): 1-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25418917>
16. Villalpando KT. Utilização de proteínas derivadas da matriz do esmalte (EMDOGAIN) no tratamento de defeitos intra-ósseos. Estudo clínico e radiográfico. Piracicaba; 2001. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4366/1/Tese%20Final.%20Ana%20Betina%20Souza.pdf>
17. Carvalho RM. Influência da matriz de esmalte dentário (Emdogain) e do fluoreto de sódio sobre o processo de reparo em reimplante mediato: análise histológica e histométrica em ratos. 2003. 198 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 2003. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/154667>
18. McGuire MK, Cochran DL. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation. *J Periodontol.* 2003; 74 (8):1126-35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14514225>
19. Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Gestrelus S: Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 2001; 28 (8): 181-188. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168744>
20. Pilloni A, Paolantonio M, Camargo PM. Root Coverage With a Coronally Positioned Flap Used in Combination With Enamel Matrix Derivative: 18-Month Clinical Evaluation. *Journal of Periodontology* 2006; 77 (12): 2031-2039. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209788>
21. Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008, 35 (8): 136-162. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724847>
22. Sculean A, Kiss A, Miliauskaitė A, Schwarz F, Arweiler NB, Hannig M. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008, 35 (9): 817-824. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647201>
23. Miron RJ, Dard M, Weinreb M. Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontal Res* 2014; 50 (5): 555-569. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25418917>