

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PERIODONTIA

**PRINCÍPIOS BIOLÓGICOS DA
REGENERAÇÃO PERIODONTAL**

Thaís Bacellar de Faria

Salvador

-2008-

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PERIODONTIA

**PRINCÍPIOS BIOLÓGICOS DA
REGENERAÇÃO PERIODONTAL**

Thaís Bacellar de Faria

Orientadora: Profa. Sylvia Correia Todescan

*Trabalho apresentado ao curso de
Especialização em Periodontia da
Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública como parte dos
requisitos para obtenção do título
de especialista.*

Salvador

-2008-

RESUMO

O periodonto íntegro é constituído por cemento, ligamento periodontal, osso alveolar e gengiva. Os tecidos destruídos pela doença periodontal, após sofrerem tratamento periodontal cirúrgico ou não cirúrgico, irão cicatrizar. Os tipos de células que povoam o defeito periodontal e os sinais necessários para estimular e recrutar estas células determinam o tipo de cicatrização da ferida. A cicatrização, na regeneração periodontal, é um processo que envolve uma cascata de eventos moleculares e celulares, relações entre células, células e moléculas, células e matriz extracelular. O objetivo do presente estudo é fazer uma revisão na literatura da biologia e potencial regenerativo dos tecidos periodontais, apresentando sequencialmente os eventos biológicos envolvidos no processo de cicatrização da ferida periodontal.

Unitermos: Regeneração periodontal, cicatrização, ferida.

ABSTRACT

The healthy periodontium is constituted by cement, periodontal ligament, alveolar bone and gingiva. The tissues destroyed by periodontal disease, after suffering surgical or not surgical periodontal treatment, will heal. The types of cells that populate the periodontal defect and the signals necessary to stimulate and to enlist these cells determine the type of heal of the wound. The healing in periodontal regeneration, is a process that involves a cascade of molecular and cellular events, relations between cells, cells and molecules, cells and extracellular matrix. The aim of the present study is to make a revision in the literature of biology and regenerative potential of periodontal tissues, presenting sequentially the involved biological events in the process of periodontal wound healing.\

Uniterms: Periodontal Regeneration, healing, wound.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Formação do epitélio juncional longo.....	8
Figura 2 - Cicatrização desfavorável: reabsorção radicular.	8
Figura 3 – Cicatrização desfavorável: anquilose.....	9
Figura 4 – Regeneração total.....	9

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	6
REVISÃO DA LITERATURA.....	7
DISCUSSÃO.....	14
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
REFERÊNCIAS.....	16

INTRODUÇÃO

O periodonto íntegro é constituído por cemento, ligamento periodontal, osso alveolar e gengiva. Tecidos epitelial, conjuntivos frouxo e mineralizados, formam a junção dentogengival. A manutenção do epitélio juncional é importante para a preservação do osso alveolar e ligamento periodontal subjacentes. Trauma e inflamação crônica associados às doenças periodontais levam à destruição destes tecidos originais. Os tecidos destruídos pela doença periodontal, após sofrerem tratamento periodontal cirúrgico ou não cirúrgico, irão cicatrizar. Os tipos de células que povoam o defeito periodontal e os sinais necessários para estimular e recrutar estas células determinam o tipo de cicatrização da ferida. O padrão de cicatrização da ferida periodontal mais frequente é o reparo, com a formação de epitélio juncional longo. O reparo do tecido conjuntivo é representado por inserção de fibras colágenas, orientadas paralelamente ou perpendicularmente à raiz. A regeneração do periodonto é a formação de cemento, ligamento periodontal, osso alveolar e gengiva com arquitetura, forma e funções originais. (1, 3, 5, 13).

O conhecimento da biologia dos tecidos periodontais e da cicatrização tecidual permite maior previsibilidade nos procedimentos cirúrgicos regenerativos e uma avaliação crítica das técnicas regenerativas. (3).

O objetivo do presente estudo é fazer uma revisão na literatura da biologia e potencial regenerativo dos tecidos periodontais, apresentando sequencialmente os eventos biológicos envolvidos no processo de cicatrização da ferida periodontal.

REVISÃO DA LITERATURA

A regeneração dos tecidos periodontais é o grande objetivo da periodontia. Fibras do ligamento periodontal e gengivais, osso alveolar e cemento radicular são destruídos pela progressão da doença periodontal ou resultante de traumas. A terapia básica periodontal consiste em raspagem e alisamento radicular das áreas infectadas, com remoção do cemento contaminado e debridamento da raiz. A cicatrização após este tipo de procedimento, na maioria das vezes, é o reparo dos tecidos periodontais, ou seja, restituição da função dos tecidos de suporte dos dentes, mas sem forma e arquitetura originais. Histologicamente, o reparo tecidual pode ser caracterizado pela migração apical do epitélio juncional, formando o epitélio juncional longo. (1,13). Reparos periodontais desfavoráveis são a anquilose e a reabsorção radicular. A anquilose é caracterizada por regeneração óssea e preenchimento ósseo de segmentos da dentina radicular reabsorvida. A reabsorção radicular é caracterizada por reparação do tecido conjuntivo e preenchimento com tecido conjuntivo as áreas de reabsorção radicular. A cicatrização ideal das feridas periodontais é a regeneração dos tecidos, com formação de cemento acelular de fibras extrínsecas, ligamento periodontal, gengiva e osso alveolar, com arquitetura, forma e funções originais. Os princípios gerais da cicatrização e os eventos moleculares e celulares das feridas periodontais assemelham-se com os processos de cicatrização que ocorrem fora da boca, pois tecidos conjuntivos e epiteliais estão envolvidos. Porém a cicatrização das feridas periodontais é um processo mais complexo, pois envolve tecidos especializados mineralizados como o cemento periodontal, de origens diferentes sobrepostos sobre um tecido duro avascular, a raiz dentária. (1, 3).

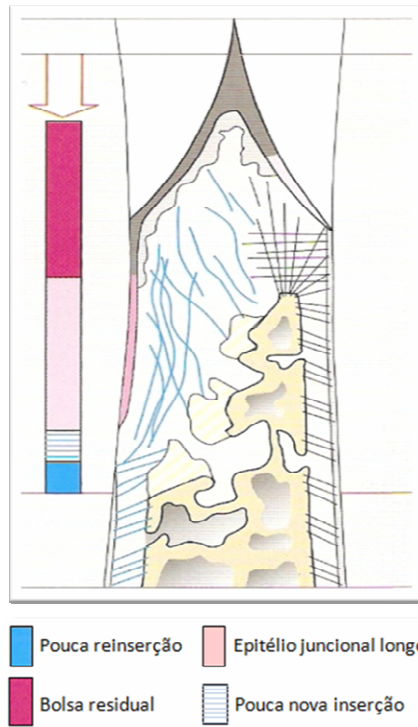


Figura 1 – Formação do epitélio juncional longo.

Fonte: Adaptada de Rateitschak, 2006.

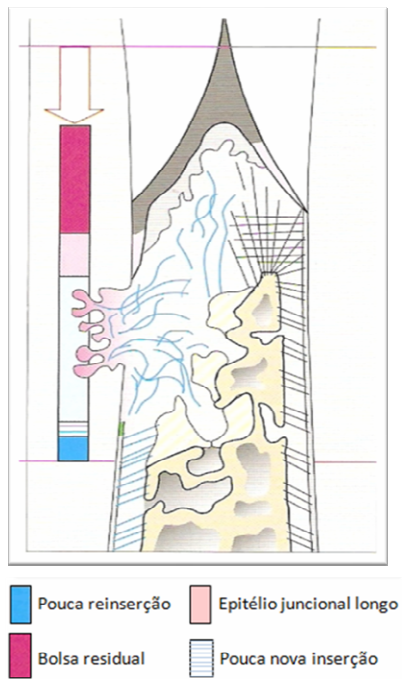


Figura 2 - Cicatrização desfavorável: reabsorção radicular.

Fonte: Adaptada de Rateitschak, 2006.

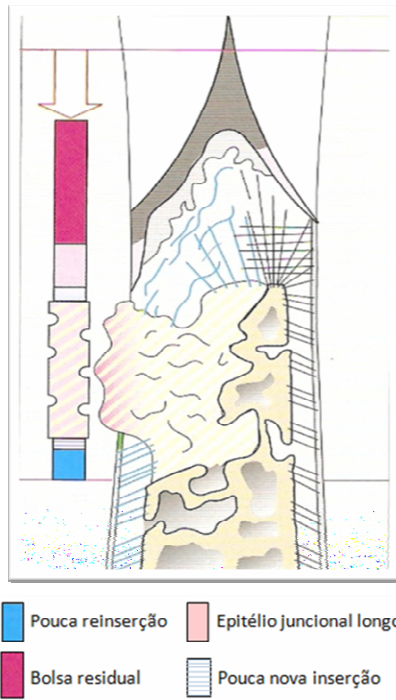


Figura 3 – Cicatrização desfavorável: anquilose.
 Fonte: Adaptada de Rateitschak, 2006.

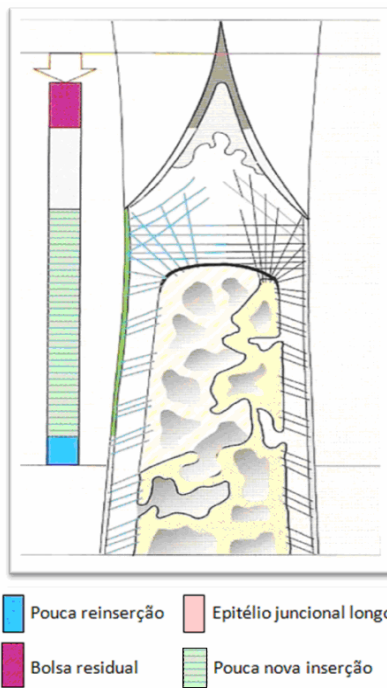


Figura 4 – Regeneração total.
 Fonte: Adaptada de Rateitschak, 2006.

A cicatrização, na regeneração periodontal, é um processo que envolve uma cascata de eventos moleculares e celulares, relações entre células, células e moléculas, células e matriz extracelular. Estas relações são mediadas por citocinas e fatores de crescimento, sinais necessários para diversas funções celulares, como proliferação, diferenciação, quimiotaxia. Basicamente, os tipos de células que povoam a ferida e os mediadores envolvidos neste processo, determinam o tipo de cicatrização que ocorrerá. (1,3, 12, 13).

O processo de cicatrização da ferida periodontal envolve hemostasia da ferida, formação do tecido de granulação, re-epitelização da ferida, angiogênese, migração e proliferação dos fibroblastos (fibroplasia), deposição e remodelamento da matriz extracelular. (1, 3).

O dano tecidual causa ruptura de vasos sanguíneos e hemorragia. O coágulo então é formado, com a função de proteger temporariamente os tecidos desnudos, servir como uma matriz para migração celular e reservatório de fatores de crescimento e citocinas. O coágulo é composto por células brancas e vermelhas do sangue e plaquetas, numa matriz de fibrina, plasma fibronectina, vitronectina e trombospondina (1, 3, 5).

Células inflamatórias, inicialmente neutrófilos e macrófagos, são recrutadas para a área do coágulo. Os neutrófilos são responsáveis pela limpeza da ferida, com remoção dos debrís e bactéria. Participam também como fonte de citocinas pró – inflamatórias, que servirão de sinal para ativação de queratinócitos e fibroblastos adjacentes. A infiltração de neutrófilos cessa com poucos dias, e monócitos e fibroblastos continuam a povoar a matriz provisória. Os macrófagos além de fagocitar debrís e bactérias, sintetizam e secretam fatores de crescimento e citocinas na área da ferida (1, 3, 5).

Paralelamente a esses eventos descritos anteriormente, tem-se a re-epitelização da ferida. Queratinócitos presentes no epitélio gengival, através de seus receptores de superfície, as integrinas, migram através da ferida. As integrinas têm seus ligantes biológicos específicos, como por exemplo, a laminina, fibronectina, vitronectina, fibrinogênio. Esta interação entre integrinas e proteínas da matriz extracelular é responsável pela re-epitelização marginal da ferida periodontal. Fatores de crescimento, como fator de crescimento epidermal, fator de crescimento transformador α , fator de crescimento do queratinócito, estimulam a proliferação de células epiteliais (1, 3, 5, 6).

Na regeneração periodontal, é importante que ocorra o selamento epitelial funcional na porção mais coronal da ferida e este, não deve ter mais que dois milímetros de profundidade (18).

A matriz extracelular provisória precisa ser degradada para a re-epitelização ocorrer. A degradação da matriz ocorre com a dissolução da barreira de fibrina pela enzima fibrinolítica, plasmina. Outras proteases são ativadas, como a MMP – 1 (colagenase intersticial), MMP – 9 (gelatinase B) e MMP – 10 (estromelisina – 2). (1, 3, 5).

O tecido de granulação começa a ser formado por volta do quarto dia, e consiste basicamente de novos capilares, macrófagos, fibroblastos e tecido conjuntivo degradado. Neste momento, as citocinas são produzidas principalmente pelos macrófagos, e têm funções quimiotáticas, mitogênicas e outras atividades regulatórias. Os fibroblastos sintetizam a matriz extracelular, estimulados por citocinas produzidas pelos macrófagos e pelos próprios fibroblastos. Os fibroblastos migram pela matriz extracelular, através dos receptores integrinas, e aderem a componentes da matriz provisória, como fibrina, fibronectina e vitronectina. À medida que a cicatrização da ferida progride, a matriz provisória é substituída por uma nova matriz rica em colágeno, sintetizada pelos fibroblastos. Aproximadamente 7 a 10 dias após o início da cicatrização, há a transformação de aproximadamente 70% dos fibroblastos em miofibroblastos. Os miofibroblastos são responsáveis pela contração da ferida. Ao final deste processo, o número de fibroblastos e miofibroblastos é diminuído pois estas células sofrem apoptose.(1, 3, 5).

A angiogênese da ferida é um evento muito importante, no qual células endoteliais se comportam de maneira muito similar a queratinócitos e fibroblastos, expressam receptores integrinas específicos em sua superfície e migram através da matriz provisória. Células endoteliais envolvidas na angiogênese, ao final da maturação da matriz extracelular, sofrem apoptose. (1, 3, 5).

A origem embriológica dos tecidos periodontais são células do folículo dentário, de origem ectomesenquimal. Os cementoblastos originados a partir de células progenitoras provenientes do folículo dental, são responsáveis pela formação do cemento celular. Já os cementoblastos originados a partir da transformação fenotípica das células epiteliais de Hertwig, são responsáveis pela formação do cemento acelular. (9, 15, 17).

Na parte mais apical da ferida, o coágulo formado deve ser povoado por células viáveis, com potencial regenerativo, ou seja, células do ligamento periodontal e células originadas do osso alveolar. (1,3). Muitas células estão presentes no ligamento periodontal incluindo cementoblastos, osteoblastos, fibroblastos, miofibroblastos, células endoteliais, células nervosas e células epiteliais. Além disso, células provenientes do ligamento periodontal têm sido sugeridas pluripotentes, ou seja, com capacidade de se diferenciar em cementoblastos, fibroblastos e osteoblastos (14). Estas células progenitoras residem no ligamento periodontal adulto em espaços perivasculares, exibem características clássicas de células tronco, incluindo tamanho pequeno, responsividade a fatores estimulatórios e ciclo celular lento. Os restos epiteliais de Malassez, originados das células epiteliais de Hertwig, têm potencial de reparo e regeneração pois são células que estão presentes no ligamento periodontal já desenvolvido. (17).

Outra população de células tronco, bem distintas das células tronco hematopoiéticas, são células tronco encontradas na parte medular dos ossos. Estas células têm a capacidade de formar unidades formadoras de colônias de fibroblastos, auto regeneração e potencial para se diferenciar em outras linhagens de células como osteoblastos, condrócitos, adipócitos, cardiomiócitos, mioblastos e células neurais. Estas células tronco pós natais, têm sido identificadas em nichos putativos perivasculares. Existe um grande potencial no uso das células tronco medulares para o reparo da destruição óssea alveolar causada pela doença periodontal, mas dúvidas permanecem a respeito de populações distintas de células tronco apresentarem as mesmas características, independente dos tecidos de que foram extraídas. (9).

Conceitos baseados na engenharia tecidual têm sido estudados para a regeneração de defeitos periodontais. A engenharia tecidual é uma ciência que tem como objetivo o desenvolvimento de técnicas para a fabricação de novos tecidos a fim de substituir tecidos danificados e é baseada em princípios da biologia e desenvolvimento celular e ciência dos biomateriais. Os requisitos para a produção de novos tecidos são: níveis e sequência apropriadas dos sinais regulatórios, presença de células progenitoras responsivas e uma apropriada matriz extracelular ou arcabouço. (12, 16, 18).

Os princípios da engenharia tecidual são: manutenção do espaço da ferida e barreira ou artefatos que excluam a migração epitelial em direção apical. (12,16, 18).

Alguns critérios têm sido sugeridos como fundamentais para a regeneração periodontal ocorrer : selamento epitelial funcional deve ser re – estabelecido na porção mais coronal dos tecidos e não deve ter mais que dois milímetros de profundidade; novas fibras de tecido conjuntivo (fibras de Sharpey) devem estar inseridas na superfície radicular previamente exposta, reproduzindo o ligamento peridontal e o complexo de fibras dentogengivais; formação de novo cemento acelular de fibras extrínsecas e restauração do osso alveolar , com distância de dois milímetros da junção cimento – esmalte. (18).

DISCUSSÃO

A regeneração periodontal requer a participação de células epiteliais para a formação de um epitélio juncional funcional com o objetivo de selar a ferida periodontal coronalmente e proteger a regeneração dos tecidos periodontais subjacentes. A formação do epitélio juncional não deve ser um epitélio juncional longo. Outras células necessárias são os fibroblastos para a formação do tecido conjuntivo gengival e ligamento periodontal; as células osteoblásticas que são os osteoblastos e células do osso alveolar para a osteogênese; cementoblastos para a cementogênese e células endoteliais para a angiogênese. As moléculas necessárias são os fatores de crescimento, as moléculas de adesão e as proteínas estruturais da matriz extracelular.

O sucesso na regeneração periodontal depende da chegada de células viáveis e moléculas sinalizadoras à ferida periodontal, e da manutenção do selamento coronário da ferida.

O desafio microbiano constante requer um controle de placa adequado pelo paciente, evitando a recolonização bacteriana na porção mais coronal da ferida. É importante a manutenção do coágulo sanguíneo nos defeitos, o coágulo sanguíneo é formado na cirurgia e depois com o fechamento da ferida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A regeneração periodontal é um processo de cicatrização complexo, e o conhecimento da biologia deste processo facilita o entendimento e cuidados na técnica cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1. Aukhil, I. (2000) Biology of wound healing. *Periodontology 2000*; **22**, 44-50.
2. Bartold, P.M; McCulloch, C.A.G; Narayanan, A.S. & Pitaru, S. (2000) Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontology 2000*; **24**, 253 – 269.
3. Bartold, P. M. & Narayanan, S. (2006) Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology 2000*; **40**, 26 – 49.
4. Bartold, P. M; Xiao, Y; Lyngstaadas, S.P; Paine, M.L. & Snead, M.L. (2006) Principles and applications of cell delivery systems for periodontal regeneration. *Periodontology 2000*; **41**, 123 – 135.
5. Bartold, P. M; Shi, Songtao. & Gronthos, S. (2006) Stem cells and periodontal regeneration. *Periodontology 2000*; **40**, 164-172.
6. Beertsen, W; McCulloch, Christopher A.G. & Sodek, J. (1997) The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontology 2000*; **13**, 20 – 40.
7. Bosshardt, D.D. & Selvig, K.A. (1997) Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontology 2000*; **13**, 41 – 75
8. Gronthos, S; Akintoye, S.O; Wang, Cun – Yu. & Shi, S. (2006) Bone marrow stromal stem cells for tissue engineering. *Periodontology 2000*; **41**, 188 – 195.
9. Hakkinen, L; Uitto, V.J. & Larjava, H. (2000) Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology 2000*; **24**, 127 – 152.
10. Melcher, A.H. (1976) On the repair potential of periodontal tissues. *Journal of Periodontology* **47**, 256 – 260.
11. Needleman, I; Tucker, R; Giedrys – Leeper, E. & Worthington, H. (2005) Guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects – a Cochrane Systematic Review. *Periodontology 2000*; **37**, 106 – 123.
12. Polimeni, G; Xiropaidis, A.V. & Wikesjo, Ulf. M. E. (2006) Biology and principles of periodontal wound healing / regeneration. *Periodontology 2000*; **41**, 30-47.
13. Position Paper. (2005) Periodontal regeneration. *J Periodontology*.
14. Rateitschak et al. Coleção Artmed de Atlas de odontologia – Periodontia. Porto Alegre Thieme; 2006.
15. Ripamonti, U. & Renton, L. (2006) Bone morphogenetic proteins and the induction of periodontal tissue regeneration. *Periodontology 2000*; **41**, 73 – 87.
16. Saygin, N.E; Giannobile, W.V. & Somerman, M.J. (2000) Molecular and cell biology of cementum. *Periodontology 2000*; **24**, 73 – 98.
17. Slavkin, H.C. & Bartold, P.M. (2006) Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontology 2000*; **41**, 9 – 15.
18. Smith, R.S; Smith, T.J; Blieden, T.M. & Phipps, R.P. (1997) Fibroblasts as sentinel cells: Synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *American Journal of Pathology* **151**, 317 – 322.
19. Sodek, J. & McKee, M.D. (2000) Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000*; **24**, 99 – 126.
20. Srisuwan, T; Tilkorn, D.J; Wilson, J.L; Morrison, W.A; Messer, H.M; Thompson, E.W. & Abberton, K.M. (2006) Molecular aspects of tissue engineering in the dental field. *Periodontology 2000*; **41**, 88 – 108.
21. Zeichner – David, M. (2006) Regeneration of periodontal tissues: cementogenesis revisited. *Periodontology 2000*; **41**, 196 – 217.