

As funções dos Restos Epiteliais de Malassez, o EGF e o movimento ortodôntico

OU

*Por que o movimento ortodôntico não
promove a anquilose alveolodentária?*

Alberto Consolaro*, Maria Fernanda M-O. Consolaro**

O movimento ortodôntico pode induzir anquilose alveolodentária? Essa pergunta é muito frequente! A resposta passa necessariamente por um questionamento: *por que os dentes naturalmente não evoluem para a anquilose alveolodentária se estão separados do osso por apenas 0,2 a 0,4mm correspondentes à espessura mínima e máxima do ligamento periodontal?*

O ligamento periodontal apresenta-se ricamente celularizado e vascularizado, e tem muitas fibras colágenas, elásticas e reticulares, próprias dos tecidos conjuntivos (Fig. 1, 2, 3). De permeio a essas estruturas, tem-se um “gel” ou matriz extracelular. Entremeio às fibras, fibroblastos, vasos e nervos do ligamento periodontal encontra-se uma rede de cordões e ilhotas epiteliais que, continuamente, liberam mediadores, especialmente o EGF ou *Fator de Crescimento Epitelial ou Epidérmico* (Fig. 2). Em áreas com EGF, na superfície do tecido ósseo estimula-se a reabsorção, sem formação de

novas camadas superficiais. Essa rede de epitélio interposta entre o osso e o dente no tecido ligamentar é conhecida como Restos Epiteliais de Malassez e deriva da apoptose da Bainha Epitelial de Hertwig. Os desenhos originais de Malassez (Fig. 4) representaram esses cordões e ilhotas epiteliais periodontais tal qual os analisamos microscopicamente nos dias de hoje.

Por muito tempo, acreditou-se que os Restos Epiteliais de Malassez eram células latentes ou quiescentes, uma estrutura sem função e frequentemente associada à gênese de cistos e tumores. No entanto, esse componente periodontal epitelial é ativo, produz mediadores e tem importantes funções na manutenção da normalidade periodontal e radicular, inclusive durante o movimento ortodôntico.

Neste trabalho, discutiremos sobre essas maravilhosas estruturas e suas funções para colaborar na compreensão das respostas pertinentes às duas perguntas inicialmente apresentadas.

* Professor titular de Patologia da FOB-USP e da pós-graduação da FORP-USP.

** Professora doutora de Ortodontia e da pós-graduação em Biologia Oral da USC.

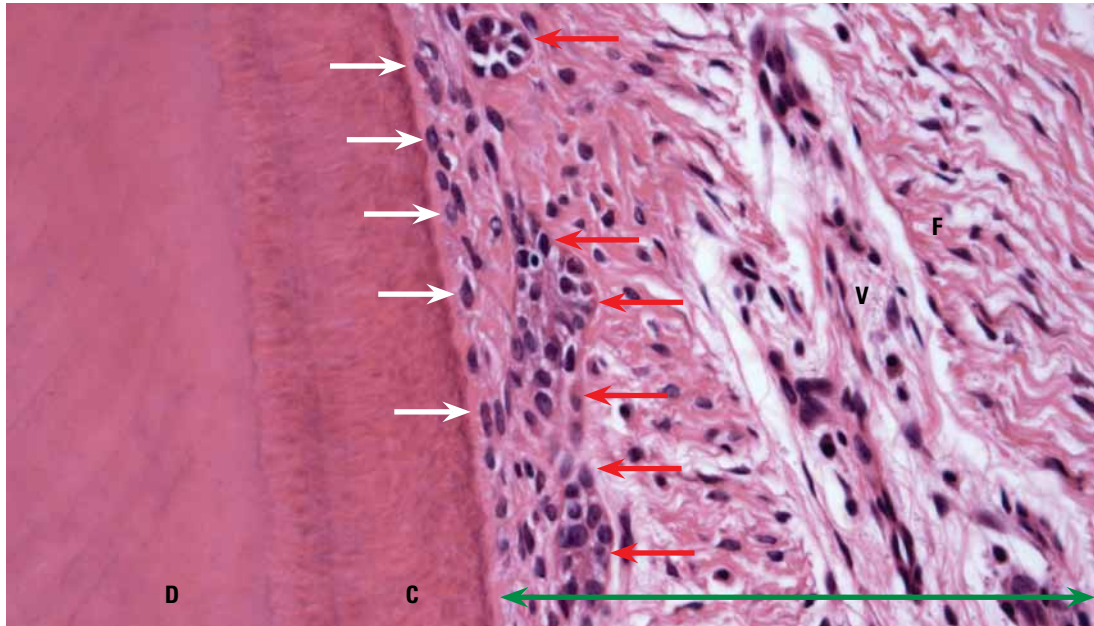


FIGURA 1 - Na superfície radicular, o cimento acha-se recoberto pelos cementoblastos (**setas brancas**). Entre essas células, penetram fibras colágenas que se inserem no cimento (**C**) e são denominadas fibras de Sharpey. No ligamento periodontal (**seta verde**) observam-se ilhotas e cordões de células epiteliais (**setas vermelhas**) que, tridimensionalmente, formam uma rede em volta do raiz, como um cesto de basquetebol. Esse componente epitelial do ligamento periodontal denomina-se Restos Epiteliais de Malassez (**setas vermelhas**) e libera constantemente o EGF ou Fator de Crescimento Epitelial ou Epidérmico, cujas moléculas se difundem por entre as células na matriz extracelular e estimulam a osteoclasia na superfície óssea periodontal, promovendo a manutenção do espaço periodontal (**D** = dentina; **F** = fibroblastos; **V** = vasos sanguíneos. HE; X25).

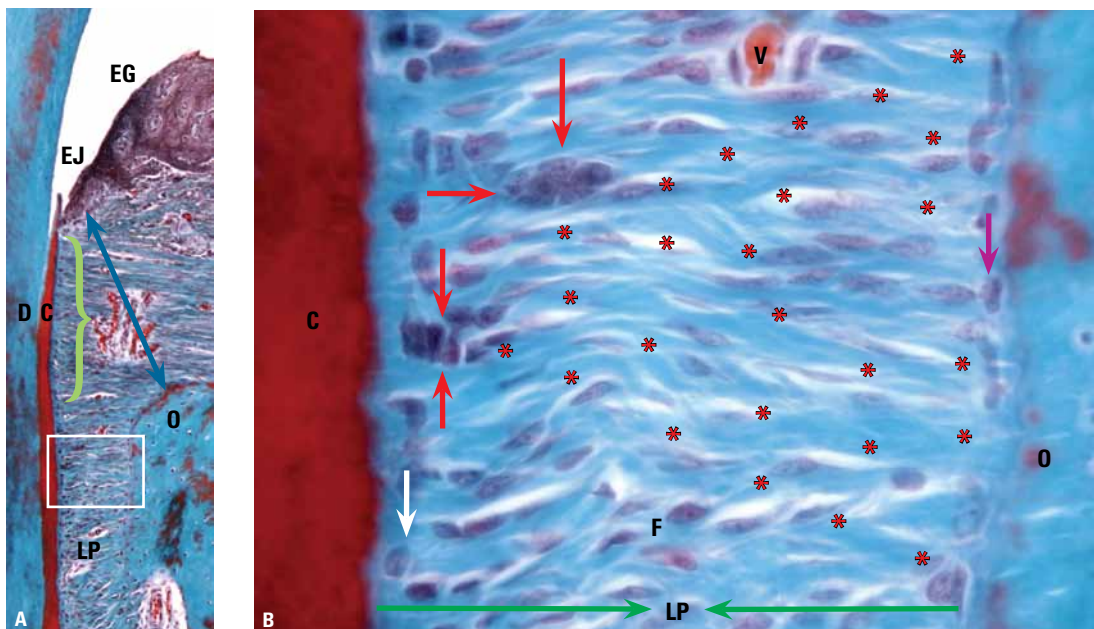


FIGURA 2 - Os Restos Epiteliais de Malassez (**setas vermelhas**) liberam constantemente, para sua manutenção e função, moléculas de EGF (**asteriscos**) que se difundem na matriz extracelular entre os fibroblastos (**F**) e, quando chegam à superfície óssea (**O**), estimulam a osteoclasia para a manutenção do espaço do ligamento periodontal (**LP**). Em **A**, destaca-se a distância do epitélio gengival (**EG**) e juncional (**EJ**) da crista óssea alveolar (**seta azul**), um espaço suficiente para que as moléculas de EGF se difundam e sejam metabolizadas sem promover reabsorção óssea subjacente. A **chave em verde** corresponde à inserção conjuntiva (**seta branca** = cementoblasto; **seta lilás** = osteoblastos; **C** = cimento; **D** = dentina; **V** = vaso sanguíneo. Coloração Tricrômico de Masson; X10).



FIGURA 3 - Os Restos Epiteliais de Malassez (**setas vermelhas**) apresentam-se mais evidentes nos processos de reorganização do ligamento periodontal (LP) durante a movimentação dentária induzida e geralmente associado à reparação das áreas reabsorvidas e à cementsogênese. Este dente assim se apresentou depois de 7 dias de movimentação dentária induzida experimental em murino (**setas brancas** = cementoblastos; **seta lilás** = osteoblasto; **C** = cimento; **D** = dentina; **O** = osso alveolar; **P** = polpa. HE; X10).

O Fator de Crescimento Epidérmico ou EGF: histórico e funções

As células liberam o mediador EGF para regular e estimular a proliferação e a diferenciação, em especial nos epitélios^{10,11,15}. A sua presença é vasta no organismo e em vários fluidos corporais como: urina (100µg/ml), leite (80µg/ml), saliva (12µg/ml), plasma (2µg/ml) e líquido amniótico (1µg/ml). O gene que controla a produção do EGF no homem está no cromossomo 4, e sua molécula contém 53 aminoácidos com peso molecular de 6.045 daltons. Sua molécula é estável, inclusive no calor.

Os receptores específicos para esse polipeptídeo (EGFr) constituem-se de proteína transmembrana dividida em três partes: extracelular,

transmembrana e intracelular^{15,16}. Quando o EGF se liga à parte extracelular do receptor, na porção intracelular ativa-se a tirosina-cinase e iniciam-se eventos em cascata que culminam com a mitose^{10,11,12}. O EGFr está presente em células epiteliais de locais com alto ou baixo índice de proliferação celular, com alto ou baixo grau de diferenciação²⁵. Outros mediadores também se ligam aos EGFr, mas induzem efeitos diferentes do EGF como, por exemplo, o fator de crescimento α -transformador ou TGF- α . O “receptor EGF” representa uma família dos receptores de membrana, sendo referidos mais comumente como EGFR1 ou ERB B1. O receptor ERB B2, também conhecido como HER-2/Neu, recebe grande atenção porque

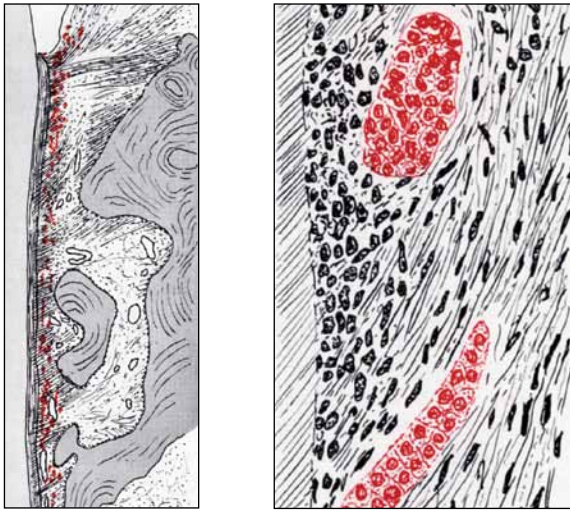


FIGURA 4 - Restos Epiteliais de Malassez (em vermelho) no ligamento periodontal, redesenhadados a partir dos originais de L. Malassez (publicados no Arch Physiol Norm Pathol. 1885;5:309-340 6:379-449) e republicados por Racadot e Weill³⁷, em 1966.

está superexpressado no câncer de mama constituindo-se em alvo terapêutico⁴¹.

Nos tecidos bucais, os receptores para EGF estão presentes em todos os epitélios⁵⁸, inclusive no epitélio juncional⁴⁵. Em outras células, como nos fibroblastos e nas células endoteliais, o EGF parece também atuar como mitógeno, no entanto, não foram detectados EGFr nos tecidos pulpare e periodontais⁵⁸, mas moléculas de EGF foram detectadas no interstício do tecido conjuntivo submucoso bucal⁴².

Desde o seu primeiro relato, em 1962, o EGF está envolvido na regulação do desenvolvimento e da erupção dentária^{34,35,49,51}. A primeira descrição do EGF foi feita por Cohen¹⁵, identificando-o nas glândulas submandibulares de ratos e envolvendo-o na aceleração da erupção dos incisivos e na abertura dos olhos dos recém-nascidos. O autor desse trabalho foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1986²⁰. Em 1989, Greg Brown patenteou o EGF para fins de uso cosmético^{8,53}.

A importância fisiológica do EGF na manutenção da integridade dos tecidos bucal, esofágico e gástrico¹⁹ é muito grande. Por via salivar,

atua no reparo de úlceras gástricas e esofágicas, na inibição da secreção ácida gástrica e ainda estimula a síntese de DNA, bem como atua na proteção da mucosa contra fatores agressivos como ácidos gástricos, biliares, pepsina e tripsina, assim como contra agentes físicos e bacterianos⁵⁴. O EGF estimula a mitose em várias linhagens celulares como o epitélio, fibroblastos, condrócitos, endotélio, músculo liso e hepatócito. Os fibroblastos têm 40.000 a 100.000 receptores por célula para o EGF e sua estimulação requer, no mínimo, 25% de ocupação dos mesmos.

Na reparação, o EGF tem revelado importante participação. Nos seres humanos, a maior parte dessa substância está associada com as plaquetas, sintetizada pelos megacariócitos na medula óssea³ e liberada no processo da coagulação sanguínea²⁹. Grande quantidade de EGF pode ser recuperada da urina, mas é quase todo produzido no próprio rim.

A presença do EGF na saliva e suas propriedades talvez explique alguns procedimentos adotados há 2.000 anos na Grécia Antiga, quando se aplicava saliva de serpentes nas feridas abertas para se favorecer e acelerar o reparo². O EGF, quando produzido nas glândulas salivares⁵⁰, é excretado diretamente na saliva^{28,36}. Nas superfícies epiteliais, estimula a proliferação, diferenciação, organização e queratinização das camadas superficiais no processo regenerativo em ulcerações cutâneas e mucosas^{8,31}.

Um *boom* de EGF apresenta-se na saliva logo após cirurgias periodontais e para remoção de terceiros molares impactados^{32,33}. Provavelmente esse aumento de EGF esteja relacionado com a necessidade de aumentar a proliferação e diferenciação celular, fenômenos próprios da reparação e da regeneração. Ohshima et al.³¹ destacaram ainda que o EGF salivar estimula as células epiteliais a proliferar e a migrar em superfícies com o objetivo de revestimento.

O EGF está relacionado com etiopatogenia do câncer pela sua capacidade de aumentar a

síntese de DNA e estimular a proliferação celular²⁴. Dessa forma, algumas medicações têm como objetivo inibir principalmente os receptores de EGF no tratamento oncológico de certas neoplasias. Os anticorpos monoclonais são substâncias utilizadas com essa finalidade.

Em especial, o EGF tem revelado uma potente atividade na indução à reabsorção óssea^{38,47}, inclusive na osteoclastogênese⁶⁰. Em ratos deficientes em receptores para EGF, a ossificação endocondral mostrou-se severamente alterada pela deficiência no recrutamento de osteoclastos⁵⁷.

EGF e as distâncias biológicas

Em nenhuma parte do corpo humano, o epitélio está como vizinho direto do tecido ósseo. Entre os epitélios e o tecido ósseo sempre ocorre a interposição de tecido conjuntivo em espessura e grau de fibrosamento diferentes conforme a parte do corpo analisada (Fig. 1, 2).

O tecido conjuntivo de interposição entre o epitélio e o tecido ósseo serve de local para a diluição e metabolização do EGF, para que não chegue em alta ou média concentração nos receptores das células ósseas e consiga estimular a osteoclastogênese e a consequente reabsorção óssea^{38,47,60} (Fig. 2). Toda molécula tem uma vida média e tende a ser metabolizada pelas enzimas e demais produtos do metabolismo celular e tecidual. Cada molécula permanece íntegra, sendo capaz de interagir com seus receptores, por alguns segundos ou minutos. Desta forma podemos explicar porque os espaços entre epitélio e osso são normalmente constantes ou estáveis no corpo humano, como acontece entre o epitélio juncional e a crista óssea alveolar ou entre a mucosa gengival e a cortical óssea alveolar (Fig. 2).

Na vertente interna do tecido gengival marginal voltado para a porção cervical do dente existem três estruturas cujas dimensões verticais são conhecidas como “distâncias biológicas”: (a) o epitélio do sulco; (b) o epitélio juncional,

e (c) a área de inserção conjuntiva situada na porção da raiz localizada coronalmente à crista óssea alveolar²¹ (Fig. 2).

O epitélio juncional e a inserção conjuntiva formam o *complexo dentogengival*⁴³. Essas estruturas têm uma dimensão vertical média constante e foram apresentadas por Gargiulo et al.²¹, que divulgaram uma análise microscópica das dimensões e características da junção dentogengival em humanos durante as quatro fases da erupção dentária passiva. As 325 superfícies sadias analisadas e obtidas de cadáveres humanos apresentaram as dimensões das estruturas periodontais constantes:

- extensão média do sulco = 0,69mm;
- extensão média do epitélio juncional = 0,97mm;
- extensão média da inserção conjuntiva supra-alveolar = 1,07mm (a extensão média da inserção conjuntiva é a mais constante das medidas).

Quando acidentalmente, em procedimentos operatórios e restauradores, ocorre uma “invasão” da inserção conjuntiva – distância biológica entre o epitélio juncional e a crista óssea alveolar – após alguns dias, ou semanas, nota-se uma reabsorção e perda de nível cervical ósseo em direção apical. Nessa invasão operatória do espaço biológico, o epitélio juncional é induzido a proliferar e hiperplasiar-se para manter a junção dentogengival em um nível cervical mais apical. Em outras palavras, o epitélio juncional vai se aproximar da crista óssea e, como constantemente produz EGF para manter sua estrutura em constante renovação celular, a concentração desse polipeptídeo aumenta, em limites muito próximos do osso, estimulando a reabsorção óssea e promovendo o rebaixamento da crista óssea alveolar. Esse mecanismo também protagoniza a perda óssea durante a periodontite, juntamente com outros mediadores do estresse celular e da inflamação envolvidos.

As funções dos Restos Epiteliais de Malassez e o EGF

A capacidade do EGF estimular a formação de clastos, a reabsorção óssea e a proliferação epitelial leva-nos a compreender a função dos cordões e ilhotas epiteliais que persistem no ligamento periodontal (Fig. 1, 2), mesmo após a completa formação da raiz. Esse componente do ligamento periodontal denomina-se Restos Epiteliais de Malassez.

A configuração espacial tridimensional dos Restos Epiteliais de Malassez assemelha-se a um cesto de basquetebol, abraçando toda a porção radicular do dente localizado no seu interior (Fig. 1). São cordões e ilhotas com 4 a 8 células de largura por 20 células de comprimento, em média, que liberam EGF para que suas células se autoestimulem a proliferar para manter sua estrutura^{18,21,52}. As células dos Restos Epiteliais de Malassez liberam, ainda, prostaglandinas^{5,6,9,26,56}.

Quando as células liberam mediadores para atuar nas suas vizinhas semelhantes e de mesma linhagem chama-se efeito autócrino. Quando os mediadores liberados atuam nas células vizinhas de linhagem diferente, o efeito é denominado de parácrino. O EGF tem efeito autócrino e parácrino, ou seja, atua nas células epiteliais iguais e vizinhas e nas demais células próximas de diferentes linhagens.

No ligamento periodontal, ocorre constantemente a liberação de EGF por parte dos Restos Epiteliais de Malassez que, por proximidade, induzirá a reabsorção da superfície óssea alveolar periodontal, mantendo o espaço periodontal humano com medidas que variam entre 0,20 e 0,40mm de espessura (0,25mm, ou 250µm, em média).

Os Restos Epiteliais de Malassez são derivados da bainha epitelial de Hertwig que origina-se do órgão do esmalte quando cessou a sua produção na região cervical do germe e futuro dente. À medida que a bainha epitelial de Hertwig – uma verdadeira saia epitelial pendurada na coroa formada – se fragmenta por apoptose, tem-se a persistência

programada de algumas células, que permanecem em forma de ilhotas e cordões epiteliais.

Essas ilhotas e cordões epiteliais no ligamento periodontal foram descritas inicialmente por Serres, em 1809, que acreditava no seu desaparecimento na fase adulta^{26,27,37,43,55}. Porém, em 1885, Malassez insistia que permaneciam pelo resto da vida^{26,27,37,43,55}, como se mostrou posteriormente.

Os Restos Epiteliais de Malassez, por muitos anos, estavam apenas envolvidos em mecanismos geradores de doença, como a bolsa periodontal e os cistos periodontais. Receptores para EGF também foram detectados nos Restos Epiteliais de Malassez⁴⁸, denotando atividade dessas estruturas no ligamento periodontal.

Durante muitas décadas, não se conhecia nenhuma função dos Restos Epiteliais de Malassez, mas atualmente sabe-se que:

1. Atuam na manutenção do espaço periodontal, evitando a anquilose alveolodentária^{26,27,56} pela liberação continuada de EGF (Fig. 2). Nos traumatismos dentários, a evolução para anquilose é comum e ocorre pela destruição dos Restos Epiteliais de Malassez. Durante o tratamento ortodôntico, não ocorre anquilose alveolodentária, pois os restos epiteliais de Malassez não são destruídos durante o deslocamento dentário induzido^{21,46,52}.

2. Participam do processo de reorganização do ligamento periodontal (Fig. 3), inclusive protegendo a raiz nas áreas onde ocorreram reabsorções e influenciando positivamente na cementogênese^{4,7,30,39,55}.

3. Participam da movimentação dentária induzida, pois promovem um aumento de EGF nos tecidos periodontais, auxiliando na reparação das áreas radiculares reabsorvidas e na cementogênese^{4,7,18,21,30,52,55} (Fig. 3). Na superfície óssea periodontal, durante o movimento dentário induzido, participam da osteoclasia em decorrência do estímulo dado pela liberação do EGF e prostaglandinas. Estudos revelam, ainda, que o EGF estimula a osteoclastogênese.

4. Contêm, em sua estrutura, células de Merkel (Friedrich Sigmund Merkel, 1845-1919, um anatomista germânico. O anatomista germânico que deu o nome à Cartilagem de Meckel foi Johann Friedrich Meckel, 1781-1833) e podem liberar neuropeptídeos com funções neurosensoriais^{44,59}.

Os Restos Epiteliais de Malassez não são formados por células quiescentes, pois, em culturas, secretam vários tipos de proteínas, peptídeos⁹ e prostaglandinas^{5,9} – essas últimas importantes mediadores da reabsorção óssea. Os experimentos revelam que, quando em culturas, as células epiteliais continuam a secretar mediadores que induzem a reabsorção óssea, mesmo que no ambiente seja colocada indometacina, um inibidor da produção de prostaglandinas. Esses resultados sugerem que outros fatores são responsáveis pelos efeitos de induzir reabsorções ósseas por parte das células epiteliais dos Restos de Malassez⁵, especialmente o EGF ou Fator de Crescimento Epidérmico, como demonstraram, *in vivo* Lindskog, Blomlöf e Hammarström²⁶, em 1988.

Na camada basal dos epitélios da pele e das mucosas, estão presentes células neuroendócrinas isoladas conhecidas como Células de Merkel, com capacidade de secretar mediadores específicos como o neuropeptídeo relacionado à calcitonina (CGRP), a substância P (SP) e o peptídeo vasoativo intestinal (VIP). Estudos imunocitoquímicos têm revelado que nos Restos Epiteliais de Malassez também se apresentam células de Merkel que podem secretar esses mediadores localmente⁴⁴.

Os Restos Epiteliais de Malassez, o EGF e o movimento ortodôntico

Durante o movimento ortodôntico, ocorre intensa atividade óssea reabsortiva e o EGF revela-se aumentado nessa situação, inclusive nos Restos Epiteliais de Malassez¹⁸. Durante o movimento ortodôntico, no fluido gengival observa-se uma aumento de secreção de mediadores

como citocinas e fatores de crescimento, em especial também de EGF, provavelmente para facilitar o deslocamento dentário^{23,52}.

A movimentação dentária induzida estimula a proliferação dos Restos Epiteliais de Malassez, aumentando sua capacidade proliferativa e seu tamanho, favorecendo a renovação tecidual do ligamento periodontal (Fig. 3) e o deslocamento dentário^{22,46}, em função de estimular a reabsorção óssea. Os Restos Epiteliais de Malassez, no movimento ortodôntico em humanos, estão presentes e participam do processo de reorganização do ligamento periodontal, inclusive nas áreas onde ocorreram reabsorções radiculares^{7,30}. A participação do EGF na movimentação dentária induzida tem sido confirmada em alguns estudos que promovem um aumento desse fator de crescimento nos tecidos periodontais, carreando-o a partir de lipossomos^{1,40}.

Nos cementoblastos maduros, ficou demonstrado que não há receptores para o EGF¹⁴. As evidências sugerem que as células progenitoras no ligamento periodontal, quando evoluem para dar origem a fibroblastos, mantêm os receptores para o EGF. Porém, quando evoluem para cementoblastos maduros, não manifestam tais estruturas em suas membranas¹³.

Na movimentação ortodôntica, os Restos Epiteliais de Malassez não morrem ou desaparecem, eles continuam ativos e estimulados a proliferar e produzir mediadores para colaborar na reorganização tecidual, cementogênese e reparação da superfície radicular que, por ventura, tenha sofrido reabsorção (Fig. 3). Em outras palavras, na movimentação ortodôntica não há fundamentos que sustentem a possibilidade de ocorrer anquilose alveolodentária.

Considerações finais

Os cementoblastos “escondem” a raiz do *turnover* por apresentarem receptores aos mediadores envolvidos no *turnover* ósseo. Os Restos Epiteliais de Malassez deixam o tecido ósseo

periodontal distante da raiz por liberarem mediadores – como o EGF – indutores da osteoclasia. Esse mecanismo de manutenção e funcionamento do periodonto humano pode ser rompido nos casos de traumatismos, quando extensas áreas de cementoblastos e boa parte da rede epitelial de Malassez desaparecem por necrose. Se isso ocorrer, pode-se ter a anquilose alveolodentária.

Mas, na movimentação ortodôntica, os danos à camada cementoblástica e aos Restos Epiteliais de Malassez são incomparavelmente menores, em extensão e severidade, do que no traumatismo dentário. Nos traumatismos moderados e severos, relata-se perda extensa de componente epitelial, enquanto, na movimentação dentária induzida, os estudos revelam estímulo à proliferação dos Restos de Malassez e aumento de sua capacidade secretora. A exuberante e rápida capacidade de proliferação dos

tecidos epiteliais e a configuração espacial da rede epitelial periodontal permitem uma rápida reconstituição estrutural, e podem explicar a importante função dos Restos de Malassez no processo de reorganização periodontal após os traumatismos menores – em especial durante a movimentação dentária induzida.

Na prática clínica, se algum dente apresentar-se com anquilose alveolodentária durante ou após o tratamento ortodôntico, parece mais lógico e bem fundamentado na literatura optar pelo diagnóstico de traumatismo dentário como causa – ainda que o paciente não o relate na anamnese – e não como consequência da movimentação dentária induzida. O movimento ortodôntico não promove a necrose dos Restos Epiteliais de Malassez, pelo contrário: as evidências indicam que suas células são estimuladas nessa situação clínica!

REFERÊNCIAS

- Alves JB, Ferreira CL, Martins AF, Silva GA, Alves GD, Paulino TP, et al. Local delivery of EGF-liposome mediated bone modeling in orthodontic tooth movement by increasing RANKL expression. *Life Sci.* 2009 Nov 4;85(19-20):693-9.
- Angeletti LR, Agrimi U, Curia C, French D, Mariani-Costantini R. Healing rituals and sacred serpents. *Lancet.* 1992 Jul 25;340(8813):223-5.
- Ben-Ezra J, Sheibani K, Hwang DL, Lev-Ran A. Megakaryocyte synthesis is the source of epidermal growth factor in human platelets. *Am J Pathol.* 1990 Oct;137(4):755-9.
- Bille ML, Nolting D, Kjær I. Immunohistochemical studies of the periodontal membrane in primary teeth. *Acta Odontol Scand.* 2009 Aug;21:1-6.
- Birek C, Heersche JN, Jez D, Brunette DM. Secretion of a bone resorbing factor by epithelial cells cultured from porcine rests of Malassez. *J Periodontol Res.* 1983 Jan;18(1):75-81.
- Birek C, Brunette DM, Heersche JN, Wang HM, Johnston MG. A reverse hemolytic plaque assay for the detection of prostaglandin production by individual cells in vitro. *Exp Cell Res.* 1980 Sep;129(1):95-101.
- Hasegawa N, Kawaguchi H, Ogawa T, Uchida T, Kurihara H. Immunohistochemical characteristics of epithelial cell rests of Malassez during cementum repair. *J Periodontol Res.* 2003 Feb;38(1):51-6.
- Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curtsinger LJ 3rd, et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med.* 1989 Jul 13;321(2):76-9.
- Brunette DM, Heersche JN, Purdon AD, Sodek J, Moe HK, Assuras JN. In vitro cultural parameters and protein and prostaglandin secretion of epithelial cells derived from porcine rests of Malassez. *Arch Oral Biol.* 1979;24(3):199-203.
- Carpenter, G. Epidermal growth factor: biology and receptor metabolism. *J Cell Sci Suppl.* 1985;3:1-9.
- Carpenter G. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Annu Rev Biochem.* 1987;56:881-914.
- Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chemistry.* 1990 May;265 (14):7709-12.
- Cho MI, Garant PR. Expression and role of epidermal growth factor receptors during differentiation of cementoblasts, osteoblasts, and periodontal ligament fibroblasts in the rat. *Anat Rec.* 1996 Jun;245(2):342-60.
- Cho MI, Lin WL, Garant PR. Occurrence of epidermal growth factor-binding sites during differentiation of cementoblasts and periodontal ligament fibroblast of the young rat: a light and electron microscopic radioautographic study. *Anat Rec.* 1991 Sep;231(1):14-24.
- Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem.* 1962 May;237:1555-62.
- Cohen S. Epidermal growth factor. *Bioscience Reports.* 1986; 6:1017-28.
- Cohen S, Ushiro H, Stoscheck C, Chinkers MA. A native 170000 epidermal growth factor receptor-kinase complex from shed plasma membrane residues. *J Biol Chem.* 1982 Feb;257(3):1523-31.
- Dolce C, Anguita J, Brinkley L, Karnam P, Humphreys-Beher M, Nakagawa Y, et al. Effects of sialoadenectomy and exogenous EGF on molar drift and orthodontic tooth movement in rats. *Am J Physiol.* 1994 May;266(5 Pt 1): e731-8.
- Eckley CA, Costa HO. Estudo da concentração salivar do fator de crescimento epidérmico em indivíduos com laringite crônica por reflexo laringofaríngeo. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003 set-out;69(5):590-7.
- The 1986 Nobel Prize for Physiology or Medicine. [Editorial]. *Science.* 1986 Oct;234(31):543-4

21. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *J Periodontol.* 1961;32(3):261-7.
22. Gilhuus-Moe O, Kvam E. Behavior of the epithelial remnants of Malassez following experimental movement of rat molars. *Acta Odontol Scand.* 1972 May;30(2):139-49.
23. Guajardo G, Okamoto Y, Gogen H, Shanfeldt JL, Dobeck J, Herring AH, et al. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in cat paradental tissues during tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000 Aug;118(2):210-9.
24. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 Suppl):21-6.
25. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cyst. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;423(2):137-44.
26. Lindskog S, Blomlöf L, Hammarström L. Evidence for a role of odontogenic epithelium in maintaining the periodontal space. *J Clin Periodontol.* 1988 Jul;15(6):371-3.
27. Loe H, Waerhaug J. Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. *Arch Oral Biol.* 1961 Apr;3:176-84.
28. Mattila AL, Perheentupa J, Salmi J, Viinikka L. Human epidermal growth factor concentrations in urine but not in saliva and serum depend on thyroid state. *Life Sci.* 1987 Dec 21;41(25):2739-47.
29. Mattila AL, Viinikka L, Saario I, Perheentupa J. Human epidermal growth: renal production and absence from plasma. *Regul Pept.* 1988 Oct;23(1):89-93.
30. Hasegawa N, Kawaguchi H, Ogawa T, Uchida T, Kurihara H. Immunohistochemical characteristics of epithelial cell rests of Malassez during cementum repair. *J Periodontol Res.* 2003 Feb;38(1):51-6.
31. Ohshima M, Sato M, Ishikawa M, Maeno M, Otsuka K. Physiologic levels of epidermal growth factor in saliva stimulate cell migration of an oral epithelial cell line, HO-1-N-1. *Eur J Oral Sci.* 2002 Apr;110(2):130-6.
32. Oxford GE, Nguyen KH, Alford CE, Tanaka Y, Humphreys-Beher MG. Elevated salivary EGF levels stimulated by periodontal surgery. *J Periodontol.* 1998 Apr;69(4):479-84.
33. Oxford GE, Jonsson R, Olofsson J, Zelles T, Humphreys-Beher MG. Elevated levels of human salivary epidermal growth factor after oral and juxtaoral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Feb;57(2):154-8.
34. Partanen AM, Thesleff I. Localization and quantization of I125-epidermal growth factor binding in mouse embryonic tooth and other embryonic tissues at different developmental stages. *Dev Biol.* 1987;120:186-97.
35. Partanen AM, Thesleff I. Growth factor and tooth development. *Int J Dev Biol.* 1989; 33:165-72.
36. Pesonen K, Viinikka L, Koskimies A, Banks AR, Nicolson M, Perheentupa J. Size heterogeneity of epidermal growth factor in human body fluids. *Life Sci.* 1987 Jun 29;40(26):2489-94.
37. Racadot J, Weill R. *Histologie dentaire: structure et développement de l'organe dentaire.* Paris: Masson; 1966.
38. Raisz LG, Simmons HA, Sandberg AL, Canalis E. Direct stimulation of bone resorption by epidermal growth factor. *Endocrinology.* 1980 Jul;107(1):270-3.
39. Rincon JC, Young WG, Bartold PM. The epithelial cell rests of Malassez: a role in periodontal regeneration? *J Periodontol Res.* 2006 Aug;41(4):245-52.
40. Saddi KR, Alves GD, Paulino TP, Ciancaglini P, Alves JB. Epidermal growth factor in liposomes may enhance osteoclast recruitment during tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 2008 Jul;78(4):604-9.
41. Schneider MR, Sibilia M, Erben RG. The EGFR network in bone biology and pathology. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Dec;20(10):517-24.
42. Shirasuna K, Hayashido Y, Sugiyama M, Yoshioka H, Matsuya T. Immunohistochemical localization of EGF and EGF receptor in human oral mucosa and its malignancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991;418(4):349-53.
43. Sicher, H. Changing concepts of the supporting dental structure. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1959 Jan;12(1):31-5.
44. Tadokoro O, Maeda T, Heyeraas KJ, Vandevska-Radunovic V, Kozawa Y, Hals Kvinnsland I. Merkel-like cells in Malassez epithelium in the periodontal ligament of cat: an immunohistochemical, confocal-laser scanning and immunoelectron-microscopic investigation. *J Periodont Res.* 2002 Dec;37(6):456.
45. Tajima Y, Yokose S, Kashimata M, Hiramatsu M, Minami N, Utsumi N. Epidermal growth factor expression in junctional epithelium of rat gingiva. *J Periodontol Res.* 1992 Jul;27(4 Pt 1):299-300.
46. Talic NF, Evans CA, Daniel JC, Zaki AEM. Proliferation of epithelial rest of Malassez during experimental tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003 May;123(5):527-33.
47. Tashjian AH Jr, Levine L. Epidermal growth factor stimulates prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria. *Biochem Biophys Res Commun.* 1978 Dec 14;85(3):966-75.
48. Thesleff I. Epithelial cell rests of Malassez bind epidermal growth factor intensely. *J Periodontol Res.* 1987 Sep;22(5):419-21.
49. Thesleff I, Partanen AM, Rihtniemi L. Localization of epidermal growth factor receptors in mouse incisors and human premolars during eruption. *Eur J Orthod.* 1987 Feb;9(1):24-32.
50. Thesleff I, Viinikka L, Saxén L, Lehtonen E, Perheentupa J. The parotid gland is the main source of human salivary epidermal growth factor. *Life Sci.* 1988;43(1):13-8.
51. Topham RT, Chiego DJ Jr, Smith AJ, Hinton DA, Gattone II VH, Klein RM. Effects of epidermal growth factor on tooth differentiation and eruption. In: Davidovitch A, editor. *The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption.* Birmingham: Ebsco; 1988. p. 117-31.
52. Uematsu S, Mgi M, Deguchi T. Interleukin-1 beta, IL-6, tumor necrosis factor-alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 1996;75(1):562-7.
53. Brown B, inventor. *Dermatologics Inc. Method of decreasing cutaneous senescence.* US patent 5618544: Method of decreasing cutaneous senescence.
54. Venturi S, Venturi M. Iodine in evolution of salivary glands and in oral health. *Nutr Health.* 2009;20(2):119-34.
55. Waerhaug, J. Effect of C-avitaminosis on the supporting structures of teeth. *J Periodontol.* 1958;29:87-97.
56. Wallace JA, Vergona K. Epithelial rest's function in replantation: is splinting necessary in replantation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 Nov;70(5):644-9.
57. Wang K, Yamamoto H, Chin JR, Werb Z, Vu TH. Epidermal growth factor receptor-deficient mice have delayed primary endochondral ossification because of defective osteoclast recruitment. *J Biol Chem.* 2004 Dec 17;279(51):53848-56.
58. Whitcomb SS, Eversole LR, Lindemann RA. Immunohistochemical mapping of epidermal growth-factor receptors in normal human oral soft tissue. *Arch Oral Biol.* 1993 Sep;38(9):823-6.
59. Yamashiro T, Fujiyama K, Fukunaga T, Wang Y, Takano-Yamamoto T. Epithelial Rests of Malassez express immunoreactivity of TrkA and its distribution is regulated by sensory nerve innervation. *J Histochem Cytochem.* 2000 Jul;48(7):979-84.
60. Yi T, Lee HL, Cha JH, Ko SI, Kim HJ, Shin HI, et al. Epidermal growth factor receptor regulates osteoclast differentiation and survival through cross-talking with RANK signaling. *J Cell Physiol.* 2008 Nov;217(2):409-22.

Endereço para correspondência

Alberto Consolaro
E-mail: consolaro@uol.com.br