



MONOGRAFIA DE INVESTIGAÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO

BASES QUÍMICAS DA FORMAÇÃO E ERUPÇÃO DENTÁRIA

Sofia Cristina Coelho Garcia

Orientador:

João Miguel Silva e Costa Rodrigues



MONOGRAFIA DE INVESTIGAÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO

BASES QUÍMICAS DA FORMAÇÃO E ERUPÇÃO DENTÁRIA

Sofia Cristina Coelho Garcia

Aluna no Mestrado Integrado em Medicina Dentária

081301006

Correio eletrónico: mimd08006@fmd.up.pt

Orientador:

João Miguel Silva e Costa Rodrigues

Professor auxiliar convidado da FMDUP

Correio eletrónico: jrodrigues@fmd.up.pt

Agradecimentos

Queria primeiramente agradecer aos meus pais pois sem eles nada disto era possível. O meu muito obrigada do fundo do coração pela educação maravilhosa que me deram e por todo o carinho, todo o apoio e todo o amor. Sei que têm muito orgulho em mim mas vocês são também o meu orgulho. Um obrigado especial ao professor João Rodrigues, meu orientador, por toda a ajuda e orientação necessárias à realização desta monografia. Foi um gosto ser sua aluna logo no primeiro ano e agora ter voltado a usufruir dos seus conhecimentos.

Um agradecimento muito especial às duas pessoas que tornaram este ano letivo suportável: a minha Bia e o meu Fábio. Bia, obrigada pelo ano maravilhoso como colegas de casa e pela amizade que sei que nada abalará. Fábio, obrigada por me fazeres voltar a acreditar no amor e por me tornares melhor pessoa. És um ser incrível e sinto-me uma sortuda por te ter na minha vida.

À minha Isabelinha e à minha Filipa, obrigada por terem estado sempre comigo desde há muitos anos e por não me terem deixado cair nestes últimos meses. Mostraram-me o que é uma amizade verdadeira e nunca o vou esquecer, acreditem.

Em geral a toda a minha família e aos meus amigos, um obrigado por fazerem parte da minha vida e dos meus sonhos. A mulher que me tornei em muito o devo a vocês. Sim, vou ser a senhora doutora mas para vocês serei sempre a Sofii e a Lokinhas que adora o vosso colinho.

Sou muito feliz e quero partilhar a minha felicidade sempre com vocês*

Índice

| | |
|---|----|
| Resumo..... | 5 |
| Abstract | 6 |
| Introdução..... | 7 |
| Formação dentária | 9 |
| Amelogénese..... | 9 |
| Fases de desenvolvimento do esmalte | 10 |
| 1. Secreção | 10 |
| 2. Transição | 12 |
| 3. Maturação | 12 |
| 4. Tecido maduro | 12 |
| A química da amelogénese | 13 |
| Influência genética | 16 |
| Dentinogénese | 17 |
| Matriz orgânica | 17 |
| Dentinogénese imperfeita | 21 |
| Formação radicular | 22 |
| Dentina, Cimento e Ligamento Peridontal..... | 22 |
| Influência genética | 23 |
| Moléculas importantes no desenvolvimento radicular: | 24 |
| Polpa Dentária..... | 25 |
| Erupção dentária | 26 |
| Patologias: | 27 |
| Conclusão | 28 |
| Bibliografia | 29 |

Resumo

Introdução: Os dentes são uma importante parte do corpo humano por participarem em funções como a mastigação, fonética e mais recentemente, devido à sua grande importância estética. Por ter um papel fundamental na vida quotidiana do ser humano, é cada vez mais exigido que se consiga uma dentição o mais próximo do considerado perfeito. É por isso importante saber como lidar com algumas anomalias dentárias antes mesmo da erupção, para evitar alterações patológicas de tratamento complexo.

Objetivos: Esta revisão bibliográfica pretende perceber as alterações químicas que o dente sofre durante a odontogénese. Percebendo-se o processo normal de formação, é possível estabelecer uma correlação causa-efeito, conseguindo-se saber qual a molécula ou ião, por exemplo, que levou à consequência clínica encontrada.

Material e métodos: Foi usada maioritariamente a base de dados *Pubmed* usando como palavras-chave os termos *dentin*, *enamel*, *histology*, *molecular*, *tooth formation* e *odontogenesis*. Não foram feitas restrições quanto às datas de publicação e só foram usados artigos disponíveis na sua totalidade. Foram ainda pesquisados alguns livros para complementar a informação encontrada nos artigos.

Desenvolvimento: São apresentadas ao longo do trabalho as várias etapas da odontogénese com os respetivos processos químicos inerentes à evolução dentária. São referidas algumas alterações patológicas (genéticas ou externas) que causam distúrbios no equilíbrio químico originando diversos Síndromes com consequências de menor ou maior gravidade.

Conclusão: Pela sua complexidade e por ocorrerem durante um longo período de tempo, os processos de formação e erupção dentárias são fortemente suscetíveis a alterações congénitas ou adquiridas. É importante perceber cada vez melhor estes processos para num futuro próximo ser possível minimizar ou idealmente eliminar alterações dentárias causadas por distúrbios químicos.

Abstract

Introduction: Teeth are an important part of the human body by participating in functions such as chewing, phonetic and more recently, due to its great aesthetic importance. By having a key role in everyday's human life, it is increasingly required to achieve the closest as possible to the considered perfect dentition. It is therefore important to know how to manage some dental anomalies even before the eruption, to prevent pathological changes of complex treatment.

Objectives: This literature review aims to understand the chemical changes that the tooth undergoes during odontogenesis. Knowing the normal process of formation, it is possible to establish a cause-effect correlation, affording to know which molecule or ion, for example, led to the clinical consequence found.

Material and methods: It was mostly used the Pubmed database using the keywords dentin, enamel, histology, molecular, tooth formation and odontogenesis. No restrictions were made regarding the dates of publication and only free full available articles were used. Some books were further screened to supplement the information found in the articles.

Development: The various stages of the odontogenesis with the respective chemical processes involved in tooth development are presented throughout the text. Some pathological changes (genetic or external) that cause disturbances in chemical equilibrium that origin various syndromes with consequences of greater or lesser severity are also mentioned.

Conclusion: Due to its complexity and because it occurs over a long period of time, the processes of formation and tooth eruption are highly susceptible to congenital or acquired changes. It is important to understand more and more these processes in the near future to be able to minimize or ideally eliminate dental changes caused by chemical disturbances.

Introdução

Os dentes são uma importante parte do corpo humano que tem sofrido uma evolução ao longo dos tempos, de acordo com as necessidades básicas do ser humano. Os neandertais (antepassados dos humanos) tinham uma dentição diferente daquela que atualmente existe, principalmente devido a necessidades básicas como a alimentação e a defesa. Uma diferença notória é que há milhões de anos atrás os dentes erupcionavam mais precocemente devido à necessidade de mastigação de alimentos mais duros. Sem os dentes decíduos ou permanentes, mais resistentes, tornava-se difícil a sobrevivência. (1)

Com toda a evolução natural e seletiva, algumas características no entanto mantiveram-se, não só nos humanos, mas nos mamíferos em geral. Ao contrário de outros vertebrados, a dentição humana é muito complexa, com um desenvolvimento que envolve diversas estruturas e que pode facilmente falhar. Tem ainda outra característica que pode deixar o ser humano em desvantagem: a impossibilidade de renovação dentária. Ao contrário de outros seres que aquando de perda dentária têm reposição natural do dente em falha, o ser humano só tem duas dentições distintas. Quando algumas delas falha total ou parcialmente, ou se há perda dentária por outro motivo, não há forma de repor novamente o dente natural. (2)

Assim, é importante que durante todo o desenvolvimento dentário os processos ocorram de forma natural sem qualquer interferência interna ou externa que possa afetar a estabilidade necessária. É necessária uma interação entre estruturas mesenquimais e epiteliais regulada por diversos genes e proteínas. Como as moléculas e processos bioquímicos envolvidos são muito diversos (BMPs, FGFs, Wnt, Shh,...) qualquer mutação pode gerar consequências graves. Muitas vezes as alterações fenotípicas ocorrem apenas a nível dentário porque várias proteínas são únicas na estrutura dentária.(3)

O dente é constituído por esmalte (o componente mais duro e composto maioritariamente por hidroxiapatite), dentina (a estrutura mais abundante, constituída também por hidroxiapatite mas com maior percentagem de matéria orgânica que o esmalte), cemento (que envolve toda a raiz do dente), polpa (onde se encontram as estruturas nervosas e sensitivas) e ligamento periodontal

(rede de fibras que liga o dente ao osso alveolar e permite uma ligação forte mas com separação física entre ambas as estruturas). A coroa dentária é constituída apenas por esmalte e dentina sendo que as restantes estruturas são características da raiz. A dentina está presente em ambas as partes do dente. (4-6)

Cada estrutura do dente tem as suas especificidades sendo que o esmalte é o mais rico em termos de análise microscópica. Tem diversas estruturas como prismas, tufos, bandas, fusos, linhas incrementais, entre outras. No entanto a estrutura mais simbólica é provavelmente a linha neonatal que permite saber o desenvolvimento dentário presente aquando do nascimento. Muitas vezes é usada por patologistas para saber se o bebé nasceu morto ou morreu após o parto. (7, 8)

Dividindo o dente em duas partes distintas – coroa e raiz – pode-se considerar a segunda como mais importante. Isto deve-se ao facto de que caso a coroa se fracture ou tenha problemas que impliquem a sua remoção ou restauração complexa, é possível realizá-lo sobre uma raiz sã. O mesmo não acontece em situações em que a raiz tenha patologia pois mesmo que a coroa esteja íntegra, é muito provavelmente necessária a extração dentária.

Ao longo deste trabalho, serão caracterizados os diferentes componentes dentários, bem como os mecanismos associados à sua formação e desenvolvimento. A odontogénese é um processo complexo e apesar da formação dentária ser compartimentada é necessário manter presente que é um processo contínuo e que vários processos acontecem simultaneamente.

A influência genética é muito importante e várias mutações são referidas sendo que as suas consequências podem ir de um simples atraso na erupção até dentições completas totalmente ausentes. (9-13)

Será dado um ênfase especial à componente química da odontogénese, pois por se tratar de um processo quimicamente complexo, normalmente é dado mais destaque à componente biológica. No entanto é impossível dissociar uma área da outra.

Formação dentária

Amelogénese

O esmalte dentário tem uma constituição que o torna único dentro dos tecidos mineralizados existentes. Após a sua completa maturação é constituído por cristais altamente organizados e fortemente empacotados que compõem a maior parte do volume e do peso do esmalte (aproximadamente 87% e 95% respetivamente). Consequentemente, possui uma percentagem muito baixa, quase nula (cerca de 1%) de matéria orgânica. (14) No entanto, estas percentagens apenas são encontradas no final de todo o longo processo de formação e maturação do esmalte sendo que inicialmente a parte mineral constitui apenas cerca de 30% da sua composição e o restante corresponde à matriz orgânica e água. (15)

Os cristais que formam o esmalte são também únicos pela sua forma alongada, orientação e organização. Partem da junção amelodentinária (JAD) e seguem paralelos uns aos outros até à superfície do esmalte organizando-se em esmalte prismático e interprismático. (16) Por esta composição e organização específicas, o esmalte é o tecido mais duro do corpo vertebrado. No entanto, e apesar desta dureza (que fica entre a do ferro e a do aço), através do processo da cárie dentária ele pode ser fácil e irreversivelmente destruído. Pelo facto de os seus cristais estarem em íntimo contacto mas não serem contínuos, consegue ter alguma elasticidade, facto que é pouco comum num tecido tão duro.

Todas estas características fazem com que o esmalte dentário não seja reproduzível sinteticamente. O modelo estrutural mais próximo e que se consegue atingir é a hidroxiapatite cálcica estequiométrica, em comparação com o esmalte que é considerado uma hidroxiapatite de cálcio carbonatada não estequiométrica. Estes dois compostos distintos variam quer nas dimensões quer nos ângulos das suas células unitárias (unidade mais pequena de repetição), bem como a forma, tamanho e organização dos cristais que são completamente diferentes. Por outro lado, outra grande diferença é que contrariamente ao que acontece com a hidroxiapatite pura, aquela do esmalte substitui HPO_4^{2-} por PO_4^{3-} .

Por ter este padrão único é então importante perceber todo o processo de formação e desenvolvimento do esmalte, de forma a tentar reproduzi-lo para compensar defeitos congênitos ou adquiridos em humanos. (14, 17)

Fases de desenvolvimento do esmalte

Há diversas formas de caracterizar o processo de desenvolvimento contínuo do esmalte. No entanto a nomenclatura mais utilizada divide o processo em 4 fases distintas:

1. Secreção,
2. Transição,
3. Maturação,
4. Tecido maduro. (18)

Cada uma destas fases representa um conjunto de processos bem definidos que, a qualquer altura, pode ser afetado por fatores internos (quer eles sejam genéticos ou apenas metabólicos). A amelogenese inicia-se ao mesmo tempo que a dentinogenese e no mesmo local: numa região que posteriormente se torna a JAD.

1. Secreção

É durante esta fase que os ameloblastos iniciam a produção do esmalte. Por ser o início do processo, toda a estrutura ainda se encontra desorganizada e mais propensa à incorporação de iões estranhos na malha cristalina. Esses iões, se não forem posteriormente removidos, podem afetar o comportamento físico-químico dos dentes quando expostos à cavidade oral. Como exemplo podem-se referir os iões carbonato e o magnésio. O primeiro é mais bem compreendido e é sabido que a carbonatoapatite pode ocupar duas posições distintas: ou substituir o fosfato (o que acontece em 85-90% dos casos) ou, perante maiores pressões de CO_2 , ocupar locais hidroxilo (10-15%). No entanto, em ambos os casos, é necessário que haja outra troca de iões devido à exigência do equilíbrio de carga. Se o carbonato (CO_3^{2-}) for substituído pelo fosfato (PO_4^{3-}) esta substituição tem de ser acoplada com uma segunda substituição por exemplo, do Na^+ pelo Ca^{2+} . Se o carbonato ocupar um grupo hidroxilo, ou o ião cálcio (Ca^{2+}) for substituído por um catião de menor carga (como o sódio – Na^+), um segundo local hidroxilo tem de ser deixado

vago. De notar que a apatite resultante é mais porosa que a hidroxiapatite e mais suscetível à cárie por apresentar uma maior solubilidade e alterações nas propriedades físicas dos cristais.

Quanto à incorporação do magnésio, este é conhecido por inibir o crescimento dos cristais de hidroxiapatite e diminuir a sua cristalinidade. A condicionante da sua entrada para os cristais é o facto de competir com o cálcio por locais de adsorção na superfície destes. Existem aproximadamente 56 iões cálcio por cada ião magnésio, além da afinidade do Mg^{2+} para os cristais de esmalte ser $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{2}$ da do Ca^{2+} , o que dificulta a incorporação do magnésio.

Como o cálcio e o magnésio estão quimicamente relacionados, a relação $R = [Mg^{2+}]/[Ca^{2+}]$ avalia a razão da atividade iónica de ambos os iões, sendo que o valor varia ao longo da formação do esmalte. O valor de R para o fluido que banha o esmalte varia de 0,73 na fase secretora para 1,6 no esmalte recente e finalmente 0,37 no esmalte maduro. Como o magnésio está essencialmente em equilíbrio com as concentrações da irrigação sanguínea, pensa-se que a variação destes valores ocorre devido a alterações significativas nas concentrações de cálcio.

No entanto, nesta fase pode também ser incorporado o flúor que, contrariamente aos dois iões anteriores, melhora a qualidade do mineral, formando fluorhidroxiapatite, que tem uma estrutura ainda mais organizada. Os iões fluoreto (F^-) substituem os iões hidroxilo e hidrogénio e tornam o esmalte mais resistente à cárie. A ingestão de flúor aquando da formação dentária quer através de suplementos, quer pela ingestão de água corrente fluoretada, diminui em 10% a concentração de carbonato no esmalte. No entanto, a ingestão exagerada de flúor pode causar uma situação patológica de fluorose (Figura 1).

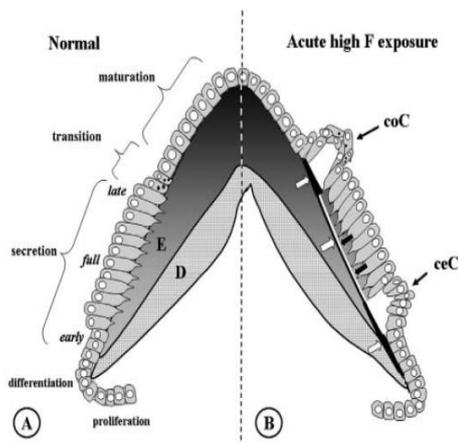


Figura 1: amelogenese normal VS amelogenese com elevadas concentrações de flúor

A: amelogenese normal

B: amelogenese 24 horas após exposição a uma elevada $[F] = 9 \text{ mg/Kg}$

D:dentina E:esmalte

O flúor induz uma camada hipermineralizada (linha preta com setas brancas) em todo o esmalte na fase secretora, que é a frente de mineralização. Há no entanto uma camada externa hipomineralizada (linha branca, setas pretas). Estas duas camadas são típicas do efeito de fluor excessivo.

(19)

Quanto à matriz extracelular, ela é constituída pelo grupo da amelogenina e seus produtos de processamento que constituem a maior parte da matriz (90%) e pelas proteínas não amelogénicas (10%) das quais se pode destacar a tuftelina e proteínas séricas como a albumina. Estas percentagens vão variando ao longo do desenvolvimento do esmalte.

No final desta fase inicia-se a remoção da matriz com a clivagem das suas proteínas e a sua substituição por água.

2. Transição

Os cristais mais velhos e mais internos apresentam maiores dimensões e os que se encontram à superfície podem nesta altura crescer para a zona da matriz que foi degradada e invadir o espaço agora ocupado por fluido. As moléculas antes existentes são degradadas por enzimas (como a MMP 20 e a KLK4 que são muito abundantes(20)), originando fragmentos de baixo peso molecular como acontece com a amelogenina e a albumina, sendo que esta segunda inibe o crescimento dos cristais e está muito presente nesta fase. É também nesta fase de transição que os iões magnésio e flúor são seletivamente incorporados mas, por terem efeitos opostos nos cristais, ainda não se sabe exatamente quais as consequências finais destes eventos. No entanto, permite-nos saber que é uma boa altura para a administração de suplementos de flúor para aumentar a resistência dos dentes à dissolução por ácidos e consequentemente ao processo de cárie.

3. Maturação

Nesta fase final, há um aumento progressivo da quantidade mineral por captação de iões. No entanto estas quantidades de cristais minerais variam de espécie para espécie e também dentro da mesma. Nos humanos os dentes decíduos contêm cerca de 95% de volume mineral enquanto que os dentes permanentes têm apenas uma percentagem de cerca de 85%. É durante esta fase que os valores iniciais aumentam até estas ordens de grandeza. Os fragmentos resultantes da degradação por enzimas sofrem um decréscimo gradual até à sua (quase) completa eliminação.

4. Tecido maduro

Acontece quando todo o processo de mineralização finaliza e o esmalte pode emergir na cavidade oral. (14, 17-19, 21-25)

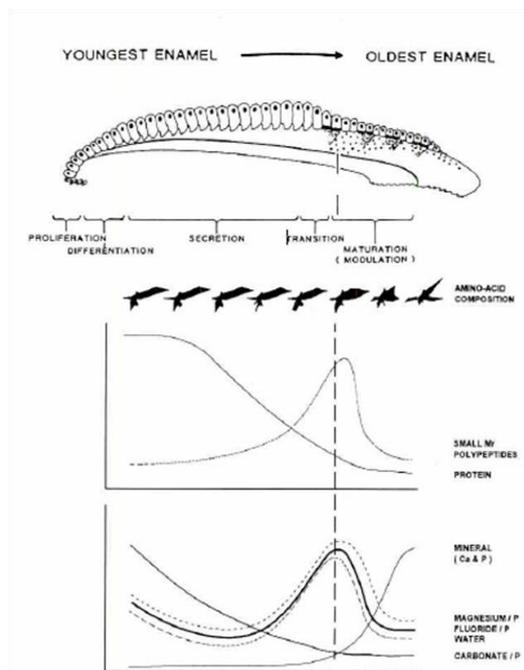


Figura 2: Resumo das mudanças químicas que ocorrem durante o desenvolvimento do esmalte. As alterações no conteúdo e na composição mineral são ilustrados conjuntamente com alterações na matriz protéica.

(15)

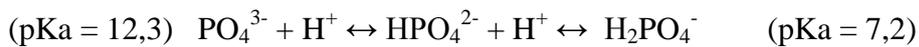
A química da amelogênese

Para se obter uma célula unitária da hidroxiapatite cálcica são necessários 10 íões cálcio, 6 fosfato e 2 hidroxilo. Consegu-se desta forma obter a seguinte reação química:

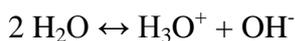


Assim, facilmente se percebe que a reação é muito mais sensível a alterações nas concentrações dos íões cálcio do que os outros íões presentes, por serem aqueles que devem estar em maior quantidade. Outra situação que os diferencia dos íões fosfato e hidroxilo é que estes dois últimos são muito raramente encontrados a um pH fisiológico. Isso significa que para que estes íões façam parte da reação, outras moléculas mais abundantes têm de ser ionizadas para gerar os íões PO_4^{3-} e OH^- .

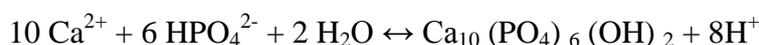
Relativamente ao íão fosfato, ele varia entre 3 espécies iónicas, de acordo com a acidez do meio presente. À medida que o pH aumenta (consequentemente diminui a acidez e aumenta o pKa), maior quantidade de fosfato está presente sob a forma de PO_4^{3-} que é a forma incorporada na reação química da formação da hidroxiapatite. Temos assim a seguinte reação:



Quanto aos iões hidroxilo, pressupõe-se que estes são gerados pela dissociação da água, através da seguinte equação:



Assim, de acordo com os dados apresentados, dever-se-ia reescrever a equação primeiramente apresentada e substituí-la por:



dado que grosseiramente, por cada molécula de hidroxiapatite formada são libertados 8 protões. Alguns dos iões HPO_4^{2-} removidos serão repostos pela desprotonação de H_2PO_4^- variando o fosfato apenas de espécie iónica.

É importante que os protões sejam removidos e não sejam deixados livres no fluido do esmalte pois eles podem inibir ou mesmo reverter o crescimento dos cristais. O mesmo acontece com os iões de hidrogénio que têm de ser encaminhados para o sistema circulatório. Nesta parte o bicarbonato (HCO_3^-) pode desempenhar um papel fundamental.

O dióxido de carbono é o principal produto de reação do metabolismo humano dissolvendo-se na água e ligando-se à hemoglobina dos eritrócitos. O CO_2 dissolvido na água reage com esta e forma ácido carbónico (H_2CO_3) que por sua vez se dissocia formando H^+ e bicarbonato. Pode-se escrever esta reação em forma de equação química da seguinte forma:



Para acelerar a formação do ácido carbónico a partir de água e dióxido de carbono, a enzima anidrase carbónica catalisa a reação.

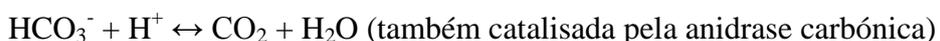
Um facto importante é que o ácido carbónico é pouco estável e dissocia-se rapidamente para formar iões hidrogénio e bicarbonato. No entanto este não consegue atravessar as membranas biológicas a menos que seja facilitado por uma proteína da membrana.

O dióxido de carbono gerado pelo organismo pode entrar na matriz de esmalte. Sob condições aeróbias é gerado na matriz mitocondrial, principalmente através da descarboxilação do piruvato para formar acetil-CoA e, pelo ciclo de Krebs no qual o grupo acetilo é completamente oxidado em CO₂.

Esta produção metabólica de dióxido de carbono faz aumentar a pressão parcial do gás que se difunde para o fluido extracelular. Algum desse gás dissolve-se e combina-se com a água para gerar um protão e bicarbonato. Este bicarbonato pode assim representar um sistema para remover os protões libertados durante a precipitação da hidroxiapatite.

Portanto, as moléculas que absorvem os protões gerados durante a amelogénese, têm de entrar na matriz de esmalte na sua forma desprotonada para depois conseguirem eliminar os protões existentes. Quanto à eliminação do bicarbonato, este circula para os tecidos onde se combina com protões e forma CO₂. Este é depois eliminado pelos pulmões durante as trocas gasosas.

Os rins secretam diariamente 4,3 mol de hidrogénio e, por cada protão secretado, um ião bicarbonato é reabsorvido para a circulação sanguínea sistémica. O HCO₃⁻ atravessa a membrana dos eritrócitos com a ajuda de uma proteína de troca aniónica que passivamente troca Cl⁻ pelo bicarbonato. Como os eritrócitos têm a capacidade de atravessar os capilares, o bicarbonato consegue deixar a célula por difusão facilitada e entra no fluido intersticial onde é protonado. Acontece então a seguinte reação:



O dióxido de carbono é transportado pelos eritrócitos onde se liga à hemoglobina, e usando a mesma enzima da reação anterior, transforma-se em ácido carbónico que rapidamente se dissocia novamente em hidrogénio e bicarbonato. Alguns destes protões ligam-se à hemoglobina (no resíduo de histidina e no grupo amino terminal da cadeia alfa). Posteriormente, aquando das trocas gasosas nos pulmões, é desta forma libertado o CO₂ e os H⁺ sendo que a hemoglobina dos eritrócitos, em substituição, liga-se ao oxigénio vindo do exterior.

O bicarbonato nos eritrócitos combina-se com prótons libertados pela hemoglobina (aqueles que não se ligaram a ela) e forma ácido carbônico. Este, com a ajuda da anidrase carbônica dá lugar a água e dióxido de carbono sendo que o primeiro é libertado pelos pulmões tal como o CO₂ anteriormente gerado.

Durante a fase secretória da amelogênese, os ameloblastos geram bicarbonato e podem eventualmente ceder carbonato para a formação da hidroxiapatite. Como vimos anteriormente, este ião prejudica a qualidade da hidroxiapatite e deve ser retirado dessa zona pelo organismo. (17, 25-32)

Influência genética

O controle genético tem grande importância no desenvolvimento da dentição e, principalmente, no desenvolvimento de patologias. Informações como a forma e tamanho da dentição e até mesmo a suscetibilidade à cárie podem ser transmitidas de pais para filhos. Sendo que o esmalte é um mineral, a forma do DNA o influenciar é através da codificação de mRNA que dá origem às proteínas necessárias para uma correta amelogênese. Como muitas das proteínas do esmalte são específicas, as manifestações geram consequências normalmente apenas a nível do esmalte como acontece na amelogênese imperfecta (AI). No entanto há outros casos em que se desenvolvem síndromes que não afetam só a dentição: displasia ectodérmica e Síndrome de Rieger. (9, 10, 12, 14, 33-35)

Dentinogênese

Tal como o esmalte, a dentina é composta por material inorgânico, orgânico e água, sendo que as suas percentagens relativas são de aproximadamente 70%, 20% e 10%. No entanto, esta percentagem varia ao longo da vida devido à mineralização crescente que o dente vai sofrendo. Tratando-se de um tecido calcificado, uma das suas características é a formação primeiramente de uma matriz orgânica que progressivamente vai sofrendo mineralização. Durante a dentinogênese, os odontoblastos são responsáveis pela síntese da pré-dentina que é composta maioritariamente por colagénio. Esta, após a deposição mineral é que vai dar origem à dentina. A dentina é também de extrema importância no dente por ser o componente mais presente na estrutura dentária. (4, 36)

Matriz orgânica

A matriz orgânica é composta maioritariamente por colagénio sendo que os outros constituintes minor são proteínas não colagénicas, proteoglicanos e alguns componentes lipídicos. Apesar de corresponderem a uma pequena parte da matriz, as macromoléculas não colagénicas são de grande importância no processo de transformação do colagénio num tecido mineralizado. O colagénio presente na pré-dentina é quase na totalidade do tipo I sendo que o tipo III está aparentemente ausente desta estrutura. Quanto ao colagénio tipo I, este é composto por 3 cadeias alfa, sendo que duas são muito semelhantes (ou seja, três cadeias juntam-se formando desta forma uma molécula de pró-colagénio). A estrutura resultante é em tripla hélice e têm genericamente a composição $[\alpha_1(I)]_2 \alpha_2$ (no entanto há uma quantidade de colagénio excretado sobre a forma de trímero tipo I – $[\alpha_1(I)]_3$). Cada uma destas cadeias tem cerca de 1000 resíduos de aminoácidos sendo que a glicina ocupa sempre as terceiras posições. É esta localização da glicina a principal responsável pelo enrolamento em tripla hélice. Após a sua formação, as cadeias alfa sofrem transformações: podem-se referir reações de hidroxilação e glicosilação. Alguns dos resíduos prolil e lisil aqui presentes são convertidos, respetivamente, em hidroxiprolina e hidroxilisina – estas reações são catalisadas pela enzima prolil hidroxilase. São ainda adicionados covalentemente alguns hidratos de carbono. (37-40)

Para que as moléculas de pró-colagénio se convertam em colagénio, é necessário que peptídeos específicos excisem as extensões amino- e carboxi-terminais. Antes disso, as moléculas fechadas em vesículas são exocitadas para a pré-dentina e é aí que se transformam em colagénio maduro.

As proteínas não colagénicas são genericamente referidas como NCPs. Aquela mais presente na dentina é a fosfoproteína da dentina. Esta, de acordo com o seu grau de fosforilação pode ser dividida em 3 diferentes grupos: fosfoproteínas altamente fosforiladas (PP-H), de fosforilação intermédia (PP-M) ou baixa (PP-L). A PP-H é a mais abundante e é constituída maioritariamente por resíduos de aminoácidos com fosfato carregado negativamente ou grupos carboxil: cerca de 50% é serina – incluindo a fosfoserina – e cerca de 40% é aspartato.

Foi demonstrado por ressonância magnética nuclear que as PP-H ligam os iões de cálcio com uma grande afinidade. No entanto, esta ligação não ocorre em locais específicos e, consequentemente, os iões Ca^{2+} têm um elevado grau de mobilidade à superfície da proteína (podendo desta forma causar uma difusão facilitada de iões cálcio que assegura uma formação rápida de fosfato de cálcio, previamente à formação de hidroxiapatite). Mas, de qualquer forma, esta situação é indicativa de que as PP-H têm influência na mineralização da pré-dentina transformando-a em dentina. Esta parece ser uma molécula única da dentina. Foi observado que quando as PP-H se encontram ligadas a um substrato sólido ou a um gel promovem a indução mineral. Se as concentrações de PP-H forem de várias ordens de grandeza maiores, promovem, pelo contrário, a inibição da formação mineral. Podem ter adicionalmente influência sobre o tamanho dos cristais.

Outro dos componentes da matriz orgânica são os proteoglicanos (PGs). Estes são proteínas extracelulares covalentemente ligadas a glucosaminoglicanos (GAGs). Estes são formados por unidades de dissacarídeos repetidas, sendo que cada uma é composta por um ácido urónico e uma N-acetil-hexosamina. É a identidade destes dois últimos que define em grande parte a identidade dos diferentes GAGs e consequentemente as características funcionais dos PGs.

Nos proteoglicanos, as cadeias laterais dos GAGs são sulfatadas e, dependendo da localização do grupo sulfato obtém-se um glucosaminoglicano diferente: condroitina-4-sulfato e condroitina-6-sulfato, por exemplo.

Os PGs da dentina, contrariamente àqueles presentes noutros tecidos como a cartilagem, são constituídos por apenas uma ou duas cadeias laterais de GAGs e têm um peso molecular de

aproximadamente 75KDa pertencendo assim à classe de pequenos proteoglicanos. No entanto, é importante referir que os PGs da pré-dentina parecem ter um tamanho consideravelmente maior àqueles encontrados na dentina.

Os PGs interagem com o colagénio servindo como núcleo e promovendo a formação de fibras de colagénio. Na pré-dentina parecem exercer alguma função reguladora na formação de fibrilas de colagénio, ao mesmo tempo que inibem a formação mineral. No entanto, se estiverem presentes após a fase inicial de nucleação, a sua função reverte-se e podem retardar significativamente a formação da dentina. (37, 41)

Ainda pertencente ao grupo das macromoléculas não colagénicas, podem-se referir dois grupos distintos de proteínas que são caracterizados por terem na sua estrutura o aminoácido pouco vulgar γ -carboxiglutamato (Gla). Esses dois grupos são as proteínas contendo Gla do tipo osteocalcina e a proteína contendo Gla da matriz (MGP). O primeiro grupo de proteínas é caracterizado por conter 3 resíduos de Gla e uma ponte dissulfureto, sendo que um resíduo de hidroxiprolina também costuma estar presente. O Gla liga catiões como o cálcio com especificidade e afinidade bastante baixas. Estas proteínas estão ausentes da pré-dentina durante a dentinogénese e aparentam inibir o crescimento da hidroxiapatite *in vitro*. Quanto à MGP, o outro grupo de proteínas que contém γ -carboxiglutamato, é constituída por 4 a 5 resíduos de Gla e, tal como as proteínas do tipo osteocalcina, por uma ponte dissulfureto.

Dentro do grupo das proteínas não colagénicas, a matriz orgânica é ainda constituída por proteínas acídicas e proteínas séricas sendo que do primeiro grupo muitas são ricas em ácido siálico, ácido glutâmico, ácido aspártico e carboidratos. Normalmente agrupam-se para formar glicoproteínas acídicas. A DMP-1 (dentin matrix protein 1) pertence a este grupo e é uma proteína acídica da matriz extracelular. Em experiências elaboradas *in vivo* com modelos animais, concluiu-se que na ausência do gene que causa a produção desta proteína, a dentina formada é muito fina mas sem quaisquer alterações ao nível do esmalte. No entanto, se a esta alteração se juntar uma deficiência no gene *klotho* (que causa consequentemente um aumento dramático dos níveis séricos de fosfato), a dentina gerada é extremamente fina com estruturas calcificadas ectópicas ao nível do canal radicular. De notar que a DMP-1 tem também um efeito regulador sobre a expressão do mRNA da dspp que origina a formação de DSP e DPP (dentin sialoprotein e dentin phosphoproteins respetivamente). A DMP-1 é assim de extrema importância na regulação da qualidade da dentina. (42, 43)

No segundo grupo, ou seja, o das proteínas séricas, pode-se referir como exemplo a albumina, a proteína sérica mais abundante. Tratando-se a dentina de um tecido em progressivo crescimento e mineralização, tem também na sua constituição fatores de crescimento que têm a capacidade de aumentar a atividade celular e a sua proliferação, bem como influenciar o recrutamento e diferenciação celular.

Tal como havia sido referido, dentro dos componentes minor da matriz orgânica da dentina referir destacam-se as proteínas não colagénicas e os proteoglicanos que já foram referidos anteriormente. Falta, por fim, uma referência aos constituintes lipídicos. Estes, apesar de corresponderem, na sua totalidade, a uma percentagem inferior a 2%, têm uma grande diversidade de constituintes que podem estar presentes. São, no entanto, lípidos não exclusivos da dentina e que estão presentes noutros locais do organismo. O conteúdo lipídico é maior na pré-dentina que na dentina e ambas têm cerca de 90% da sua constituição lipídica formada por colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos e triacilgliceróis. Ordenando os diferentes fosfolípidos por ordem decrescente de abundância relativa tem-se: fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, esfingomiéline e difosfatidil-glicerol.

Estes componentes lipídicos, como ligam os iões Ca^{2+} com afinidade e seletividade moderadas, mais quando na presença de fosfato, têm também um papel importante na mineralização do tecido.

Tal como acontece no esmalte, o mineral presente na dentina é a hidroxiapatite $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$, sendo que na dentina constitui uma parte significativamente menor da sua composição. Uma grande diferença é que os cristais estão intimamente associados às fibras de colagénio e a sua cristalinidade está também, por isso, muito longe da perfeição. A hidroxiapatite é mais ou menos pura dependendo da incorporação de magnésio e carbonato, por exemplo. O colagénio parece ser então a estrutura que orienta e serve como suporte estável para o crescimento dos minerais, sendo que as proteínas não colagénicas parecem ser as responsáveis, na sua generalidade, pela indução e regulação da formação mineral.

Um facto importante é que todas estas informações são relativas à dentina formada inicialmente. Aparentemente, pouco se sabe ainda sobre a formação e estrutura das dentinas secundária e terciária. (4, 5, 44-46)

Dentinogênese imperfeita

Esta é uma das patologias mais conhecidas que afetam o desenvolvimento dentário ao nível da formação de dentina. É uma doença genética, e mutações ao nível de genes que afetam a formação da dspp têm sido ligadas a este tipo de síndrome. Um desses genes é o Bmp2 que, aquando da sua ausência provoca a diminuição de 30-50% no volume da dentina quer radicular quer coronária. Visualmente podem-se verificar alterações como seja a falta de uma estrutura bem organizada e polarizada e áreas desmineralizadas desiguais. Os túbulos dentinários são desorganizados e os vasos sanguíneos têm um tamanho reduzido. Ao nível do esmalte os ameloblastos são aparentemente normais mas atrasam a formação do pré-esmalte.

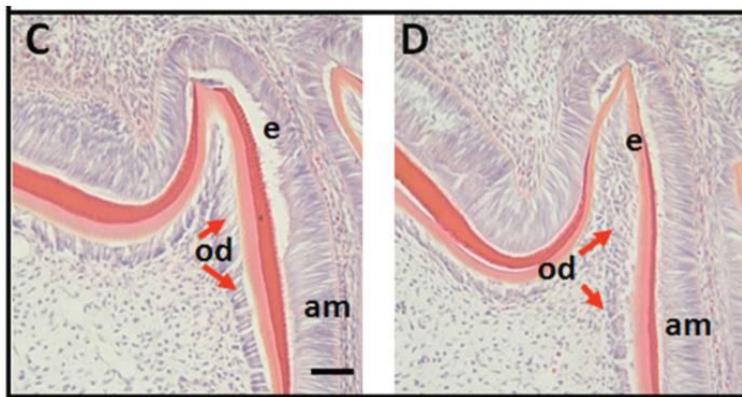


Figura 3: Imagens de hematoxilina-eosina (C e D) comparando um dente normal com um dente com dentinogênese imperfeita

C: controlo

D: pré-dentina mais fina e odontoblastos desorganizados (seta vermelha)

(48)

Tratando-se de uma patologia de considerada gravidade é importante saber com grande antecedência se está presente esta deficiência genética, para conseguir proceder o mais possível à reposição de substâncias que possam reverter ou minimizar os efeitos da deficiência consequente de diversas proteínas reguladas pelo Bmp2. (47, 48)

Formação radicular

Dentina, Cimento e Ligamento Peridontal

Foi explicado anteriormente como ocorre a amelogénese e a dentinogénese, que são os dois processos pertencentes à formação coronária do dente. Quanto à formação radicular, vai ser novamente referida a formação de dentina, por ter algumas diferenças relativamente à formação da dentina coronária (apesar da sua constituição ser basicamente a mesma). Estruturas típicas da raiz como o cimento e o ligamento periodontal serão também referidas.

Quando a formação coronária se encontra quase terminada, inicia-se o processo de formação radicular. Para que este aconteça é imprescindível a interação entre estruturas epiteliais e mesenquimais: epitélio dentário e células mesenquimais derivadas da crista neural, respetivamente. A bainha epitelial radicular de Hertwing (HERS) é uma dupla camada de revestimento epitelial que é responsável pela iniciação do desenvolvimento da raiz. Esta bainha localiza-se entre a papila dentária e o folículo dentário, que são as estruturas mesenquimais presentes a este nível. A HERS encontra-se com a papila dentária numa localização interna e com o folículo dentário externamente. Assim, para que se inicie a deposição de dentina radicular, é necessário que as células da papila dentária, juntamente com a membrana basal epitelial se diferenciem em odontoblastos (a HERS secreta TGF- β que induz esta diferenciação da papila dentária). Após a formação da dentina, a bainha epitelial que envolve a raiz torna-se interrompida e perfurada. Este é então um passo de extrema importância pois só desta forma as células do folículo dentário (localizadas na zona externa da dentina) se conseguem diferenciar em cementoblastos e iniciar a produção de cimento. A HERS é então a responsável pela transição da formação da dentina radicular para a formação de cimento. Se a bainha epitelial for interrompida demasiado cedo, a produção dos odontoblastos é afetada e a polpa e o ligamento periodontal comunicam diretamente sem a interposição da dentina, gerando um dente com morfologia anormal. O mesmo acontece se ocorrer uma falha na interrupção da HERS, pois as células mesenquimais do folículo dentário não conseguem atingir a superfície dentinária, não podendo transformar-se em cementoblastos e formar o cimento envolvente à raiz. As células do folículo conseguem ainda secretar fibras de colagénio que fazem parte da matriz do cimento. Adicionalmente, algumas células da HERS sofrem uma transição epitelial-mesenquimal e conseguem também produzir cimento por se transformarem em cementoblastos. No entanto o

cimento não é uniforme e, na maioria dos dentes, o $\frac{1}{3}$ apical é celular e os $\frac{2}{3}$ coronários são acelulares. (3, 6)

Após a formação da dentina e do cimento, é necessária a formação do ligamento periodontal que vai fazer a conexão entre o dente e o osso sem que estejam fisicamente ligados, mas de forma a que permaneçam em íntimo contacto. Sendo que o folículo dentário é a estrutura epitelial localizada na zona externa da raiz, é a partir deste que se desenvolve o ligamento periodontal. Quando a HERS se torna interrompida, os pró-fibroblastos interagem com a bainha e migram quer para a superfície da raiz quer para o osso alveolar, levando à produção de fibras de ligamento. As fibras são inicialmente desorganizadas e ligam-se à superfície radicular onde são denominadas de fibras de Sharpey. Crescem em direção ao osso alveolar ocupando o espaço periodontal existente. Com a progressiva maturação de toda a estrutura, as fibras vão-se tornando mais grossas e organizadas.

A HERS pode ajudar a determinar o número de raízes e continua presente na raiz mesmo após a completa formação radicular. Algumas das suas células separam-se e dão origem aos restos epiteliais de Malassez sendo que outras sofrem apoptose.

Tabela I: Expressão de diversos genes durante o desenvolvimento radicular

Influência genética

Tanto as estruturas epiteliais como as mesenquimais são reguladas por diversos fatores dos quais se pode referir TGF- β , FGFs, Shh, HGF, BMPs, Notch, Gli, Nf1c, Msx entre outros (Tabela 1 (49)). Estes, consequentemente, têm influência sobre a formação radicular através da ação sobre o epitélio dentário (HERS), papila dentária folículo dentário ou mesmo sobre os cementoblastos. (11)

| Items | Dental epithelium | Dental papilla | Dental follicle | Cementoblast |
|-----------|-------------------|----------------|-----------------|--------------|
| Tgf-beta1 | + | | | |
| Bmp2 | + | + | + | |
| Bmp3 | | + | | + |
| Bmp4 | + | + | | |
| Bmp7 | + | + | | + |
| Egf | | | + | |
| Egfr | + | | | |
| Fgf1 | + | | | |
| Fgf2 | + | | | |
| Fgfr1 | + | | | |
| Fgfr2 | + | | | |
| Notch1 | + | | | |
| Notch2 | + | | | |
| Notch3 | + | | | |
| Shh | + | | | |
| Ctgf | + | | + | |
| Timp1 | | + | | |
| Timp2 | + | | | |
| Timp3 | + | | | |
| IGF | + | | | |
| HGF | + | | | |
| Msx1 | | + | | |
| Msx2 | + | + | + | + |
| Runx2 | | + | + | |
| Nf1c | | + | | |
| Smad4 | + | + | + | + |

Moléculas importantes no desenvolvimento radicular:

O fator de crescimento Fgf10 é essencial para o desenvolvimento radicular. Se não for eliminado provoca o aumento do tamanho da HERS e condiciona o desenvolvimento radicular impedindo-o. Como está presente durante o desenvolvimento coronário mas desaparece para haver a formação radicular, parece estar associado a esta transição da formação dentária.

A via de sinalização mediada por TGF- β é muito importante no desenvolvimento radicular porque condiciona a expressão de diversas moléculas que vão atuar ao nível das células, quer epiteliais quer mesenquimais. Esta via envolve a ligação do TGF- β aos recetores, e este conjunto às proteínas Smad, sendo que a estrutura resultante atua sobre o núcleo regulando a expressão de vários genes-alvo. Deficiências em qualquer dos componentes desta via de sinalização causam a formação de uma raiz curta e com dentina alterada. A perda da Smad 4, por exemplo, resulta na regulação positiva da via Wnt e regulação negativa dos inibidores Dkk1 e Sfrp1 da via Wnt.

O fator nuclear 1 c (Nfc1) é o alvo final da via de sinalização ativada por TGF- β . Assim, em experiências em animais com mutação do Nfc1 verificou-se que a formação coronária se mantinha inalterada enquanto a dentina radicular era anormal causando raízes deficientes.

A Shh também faz parte da via anteriormente referida. Desta forma, a sinalização mediada por TGF- β é dependente da presença da Smad 4 que, através da sinalização por Shh na papila dentária regula a expressão do fator nuclear 1c.

O Wnt já foi anteriormente referido na via de sinalização TGF- β . Assim, se a sinalização Wnt for regulada positivamente, conseqüentemente a outra via é regulada de forma negativa. Neste caso a dentina que deveria ser formada dá lugar à formação óssea.

O Hgf (fator de crescimento dos hepatócitos) atua ao nível da bainha epitelial influenciando a sua proliferação celular. Tem conseqüentemente algum tipo de controlo sobre a formação radicular influenciada pela HERS. (6, 12, 13, 50)

Polpa Dentária

A polpa dentária é um tecido conjuntivo não mineralizado que se localiza dentro das raízes e é por isso uma estrutura rodeada na sua totalidade por dentina, com exceção para o foramen apical, que contacta com o ligamento periodontal. Como está em íntimo contacto com a dentina (os prolongamentos odontoblásticos inserem-se na dentina) e ambas têm origem na papila dentária, consideram-se uma estrutura que atua em conjunto e que se designa de complexo dentino-pulpar.

Como já foi anteriormente referido, na dentinogénese as estruturas mesenquimais e epiteliais são responsáveis pela formação da dentina radicular, cemento e ligamento periodontal. As células mesenquimais da papila dentária, após a formação do cemento são responsáveis pela formação da polpa.

Após a sua completa formação, a polpa, por ser ricamente vascularizada e enervada, fornece os nutrientes necessários aos tecidos orgânicos dentários. Controla ainda a produção de dentina durante toda a vida do dente.

O VEGF A (fator A de crescimento vascular endotelial) é uma proteína cuja expressão é regulada pela BMP2 e que apresenta grande importância na formação e manutenção da integridade da polpa dentária. Sendo que é um fator chave na formação de vasos sanguíneos e a polpa é um tecido extremamente irrigado, se falhar a produção de VEGF A ou se faltar a BMP2 que o regula, a polpa não vai ser formada corretamente. Assim, podem surgir complicações graves a nível da manutenção dentária por estar comprometida a sensibilidade dentária assim como a manutenção das estruturas orgânicas que ficam impossibilitadas de receber nutrientes. Falhas genéticas a este nível têm as mesmas consequências. (22, 40, 48, 51, 52)

Erupção dentária

Já foi anteriormente referido que o desenvolvimento radicular ocorre devido a interações complexas entre os tecidos epiteliais (bainha epitelial de Hertwing) e mesenquimais (papila dentária e folículo dentário). É esta segunda estrutura a principal responsável pela erupção dentária. O folículo dentário é um tecido conjuntivo laxo que envolve o órgão de esmalte de cada dente da arcada. É tão essencial para a erupção que estudos feitos em laboratório concluíram que sem ele a erupção não ocorre. No entanto, se o órgão de esmalte for substituído por outra estrutura, o folículo dentário causa a erupção dessa mesma estrutura exógena. Além disso, essa mesma erupção é independente da ausência ou presença de raízes. (53, 54)

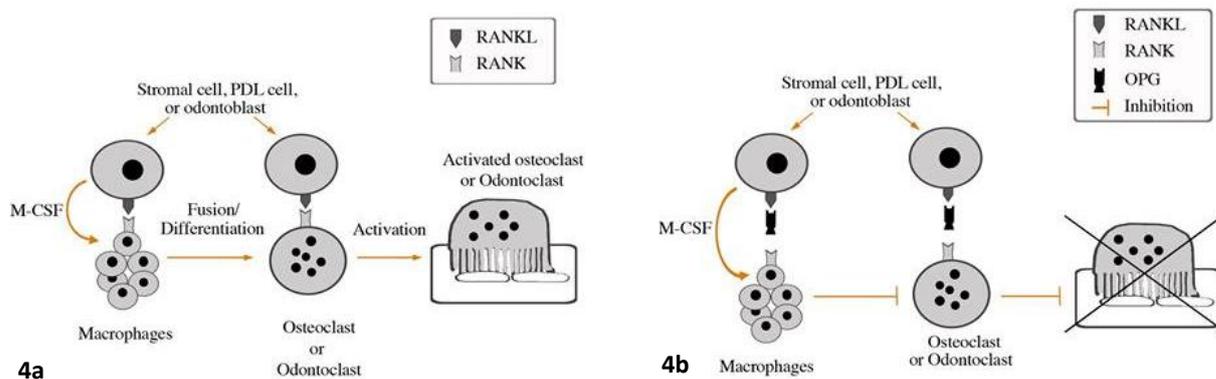
O folículo dentário atua ao nível do recrutamento de moléculas necessárias à reabsorção óssea na zona coronal ao dente em desenvolvimento, e formação e deposição óssea na zona apical. Algumas dessas moléculas estão referidas na tabela II (55).

Tabela II: Localização das moléculas responsáveis pela erupção dentária

| Molecule | DF | SR | Animal | References |
|---------------------------|----|----|------------------------|---|
| EGF | + | | Rat, Mouse, Dog, Human | Thesleff <i>et al.</i> , 1987; Topham <i>et al.</i> , 1987; Marks <i>et al.</i> , 1988; Wise <i>et al.</i> , 1992b; Shroff <i>et al.</i> , 1996 |
| EGF-R | + | | Rat, Mouse | Wise <i>et al.</i> , 1992b; Lin <i>et al.</i> , 1996; Shroff <i>et al.</i> , 1996 |
| CSF-1* | | + | Rat, Mouse | Wise and Lin, 1994; Wise <i>et al.</i> , 1995a, 1996 |
| CSF-1R | + | | Rat | Wise <i>et al.</i> , 1995a, 1997 |
| IL-1 α | + | | Rat | Wise <i>et al.</i> , 1994, 1995b |
| IL-1R* | + | | Rat | Wise <i>et al.</i> , 1995b; Wise and Zhao, 1997 |
| c-Fos* | + | | Rat, Mouse | Wise <i>et al.</i> , 1996, 1999b |
| NF κ B* | + | | Rat, Mouse | Que <i>et al.</i> , 1999; Wise <i>et al.</i> , 1999b |
| MCP-1 | + | | Rat, Mouse | Que and Wise, 1997, 1998; Wise <i>et al.</i> , 1999a,b |
| TGF- β ₁ | | + | Rat | D'Souza <i>et al.</i> , 1990; Wise and Fan, 1991; Lin and Wise, 1993 |
| PTHrP** | | + | Mouse | Philbrick <i>et al.</i> , 1998 |
| Cbfa1 | + | | Mouse | D'Souza <i>et al.</i> , 1999; Bronckers <i>et al.</i> , 2001 |
| OPG/OCIF | + | | Rat, Mouse | Wise <i>et al.</i> , 2000b |
| RANKL* | +? | | Mouse | Kong <i>et al.</i> , 1999; Nakchbandi <i>et al.</i> , 2000 |

(55)

As células responsáveis pela reabsorção óssea são os osteoclastos. No entanto, para que estes sejam recrutados e ativados, várias moléculas têm de agir em conformidade para que não haja qualquer alteração/perturbação da erupção. Os principais fatores condicionantes deste complexo processo são o RANKL e o OPG. O primeiro estimula a osteoclastogénese enquanto que a o OPG inibe a reabsorção óssea por inibição da diferenciação osteoclástica. O RANKL é assim denominado por ser o ligando do RANK – receptor activator of nuclear factor kappa B.



Figuras 4a e 4b: Representação esquemática da ação de RANK, RANKL e OPG. **Figura 4a:** representação esquemática do sistema de interação RANK/RANKL para a diferenciação e ativação dos odontoclastos/ osteoclastos. **Figura 4b:** representação esquemática da inibição mediada pelo OPG para a diferenciação e ativação dos osteoclastos/ odontoclastos. (56)

O M-CSF ou CSF-1 (referenciado na tabela II) é também muito importante por atuar a nível dos macrófagos (os osteoclastos derivam de macrófagos), promovendo a osteoclastogênese. O desenvolvimento dos osteoclastos pode ainda ser estimulado por inúmeras outras moléculas como interleucinas e o $TNF-\alpha$.

No entanto, a presença de osteoclastos não é suficiente para que a reabsorção aconteça. É necessário primeiramente que iões H^+ sejam secretados para baixar o pH do local, tornando-o mais ácido. A bomba H^+ - ATPase é essencial nesta fase da erupção dentária. Com a clivagem da ligação dos cristais de hidroxiapatite ao colagénio, o ambiente ácido facilmente dissolve os cristais e a matriz orgânica é depois digerida por proteases. Com o osso reabsorvido e não causando obstáculo mecânico ao desenvolvimento dentário, é possível iniciar-se o processo de erupção intraósseo. Esta reabsorção acontece continuamente à medida que vai acontecendo a formação coronária e radicular pois é necessário espaço para que o dente se comece a aproximar cada vez mais da zona de erupção.

Patologias:

Devido á importância do folículo dentário, alterações a este nível causam dentes que não erupcionam normalmente ou não conseguem mesmo erupcionar. Pode-se referir como exemplo a MCHDF (Multiple Calcifying Hyperplastic Dental Follicle) onde os folículos dentários são anormalmente fibrosos e a mucopolisacaridose VI ou Síndrome Maroteaux-Lamy onde os folículos são anormais causando a erupção tardia dos molares. (55-58)

Conclusão

A dentição é importante no ser humano a diversos níveis como estético, fonético e mesmo a nível da qualidade da mastigação. É por isso de extrema importância uma boa dentição quer decídua quer permanente. Como a formação dentária é um processo complexo e demorado, como foi descrito, é por isso sensível e suscetível a várias alterações que podem ter consequências ligeiras, como um simples atraso na dentição, ou mais graves, como uma dentição totalmente afetada por uma patologia que condiciona a qualidade dentária e a sua sobrevivência. (59) Assim, é importante obter-se um conhecimento cada vez mais detalhado sobre todo o processo de formação e desenvolvimento dentário, de forma a conseguir-se atuar o mais cedo possível, minimizando as consequências. Este facto é de maior importância em doenças genéticas que podem ser diagnosticadas, em alguns casos, ainda durante a gravidez. Nestas situações é importante intervir o mais precocemente possível, de forma a tentar contornar e minimizar as consequências dentárias conhecidas da patologia.

Ao longo do trabalho foram descritos os processos de formação dentária. No entanto ainda muitas questões estão por resolver e muitos dados são ainda desconhecidos. Há alguns anos que têm sido feitas pesquisas com as células estaminais dentárias numa tentativa de se conseguir gerar um dente em laboratório. A esperança é que num futuro próximo se consigam gerar dentes com as células estaminais de cada pessoa individualmente, evitando a possibilidade de rejeição do tecido e melhorando os aspetos negativos ainda existentes nas soluções protéticas atuais. (25, 43, 60, 61)

Bibliografia

1. Smith TM, Tafforeau P, Reid DJ, Pouech J, Lazzari V, Zermeno JP, et al. Dental evidence for ontogenetic differences between modern humans and Neanderthals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Dec 7;107(49):20923-8.
2. Jernvall J, Thesleff I. Tooth shape formation and tooth renewal: evolving with the same signals. *Development*. 2012 Oct;139(19):3487-97.
3. Koussoulakou DS, Margaritis LH, Koussoulakos SL. A curriculum vitae of teeth: evolution, generation, regeneration. *Int J Biol Sci*. 2009;5(3):226-43.
4. Bertassoni LE, Orgel JP, Antipova O, Swain MV. The dentin organic matrix - limitations of restorative dentistry hidden on the nanometer scale. *Acta Biomater*. 2012 Jul;8(7):2419-33.
5. Linde A, Goldberg M. Dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4(5):679-728.
6. Thomas HF. Root formation. *Int J Dev Biol*. 1995 Feb;39(1):231-7.
7. Lynch CD, O'Sullivan VR, Dockery P, McGillycuddy CT, Sloan AJ. Hunter-Schreger Band patterns in human tooth enamel. *J Anat*. 2010 Aug;217(2):106-15.
8. Antoine D, Hillson S, Dean MC. The developmental clock of dental enamel: a test for the periodicity of prism cross-striations in modern humans and an evaluation of the most likely sources of error in histological studies of this kind. *J Anat*. 2009 Jan;214(1):45-55.
9. Masuya H, Shimizu K, Sezutsu H, Sakuraba Y, Nagano J, Shimizu A, et al. Enamelin (Enam) is essential for amelogenesis: ENU-induced mouse mutants as models for different clinical subtypes of human amelogenesis imperfecta (AI). *Hum Mol Genet*. 2005 Mar 1;14(5):575-83.
10. Shimizu T, Ho B, Deeley K, Briseno-Ruiz J, Faraco IM, Jr., Schupack BI, et al. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge. *PLoS One*. 2012;7(9):e45022.
11. McKee MD, Nakano Y, Masica DL, Gray JJ, Lemire I, Heft R, et al. Enzyme replacement therapy prevents dental defects in a model of hypophosphatasia. *J Dent Res*. 2011 Apr;90(4):470-6.
12. Bei M. Molecular genetics of tooth development. *Curr Opin Genet Dev*. 2009 Oct;19(5):504-10.
13. Lin D, Huang Y, He F, Gu S, Zhang G, Chen Y, et al. Expression survey of genes critical for tooth development in the human embryonic tooth germ. *Dev Dyn*. 2007 May;236(5):1307-12.
14. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ*. 2001 Sep;65(9):896-905.
15. Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, Bonass WA, Shore RC. The chemistry of enamel development. *Int J Dev Biol*. 1995 Feb;39(1):145-52.
16. Simmer JP, Richardson AS, Hu YY, Smith CE, Ching-Chun Hu J. A post-classical theory of enamel biomineralization... and why we need one. *Int J Oral Sci*. 2012 Sep;4(3):129-34.
17. Simmer JP, Fincham AG. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6(2):84-108.
18. Lacruz RS, Smith CE, Smith SM, Hu P, Bringas P, Jr., Sahin-Toth M, et al. Chymotrypsin C (caldecrin) is associated with enamel development. *J Dent Res*. 2011 Oct;90(10):1228-33.
19. Bronckers AL, Lyaruu DM, DenBesten PK. The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis. *J Dent Res*. 2009 Oct;88(10):877-93.
20. Lu Y, Papagerakis P, Yamakoshi Y, Hu JC, Bartlett JD, Simmer JP. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. *Biol Chem*. 2008 Jun;389(6):695-700.
21. Moradian-Oldak J. Protein-mediated enamel mineralization. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:1996-2023.
22. Ye L, Le TQ, Zhu L, Butcher K, Schneider RA, Li W, et al. Amelogenins in human developing and mature dental pulp. *J Dent Res*. 2006 Sep;85(9):814-8.
23. Gorski JP, Marks SC, Jr. Current concepts of the biology of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1992;3(3):185-206.

24. Wang B, Li L, Du S, Liu C, Lin X, Chen Y, et al. Induction of human keratinocytes into enamel-secreting ameloblasts. *Dev Biol.* 2010 Aug 15;344(2):795-9.
25. Suga SE. Mechanisms of tooth enamel formation: Quintessence; 1983.
26. Simmer JP, Papagerakis P, Smith CE, Fisher DC, Rountrey AN, Zheng L, et al. Regulation of dental enamel shape and hardness. *J Dent Res.* 2010 Oct;89(10):1024-38.
27. Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):155-70.
28. Smith CE. Cellular and chemical events during enamel maturation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(2):128-61.
29. Hubbard MJ. Calcium transport across the dental enamel epithelium. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(4):437-66.
30. ten Cate JM, Featherstone JD. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2(3):283-96.
31. Bartlett JD, Simmer JP. Proteinases in developing dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(4):425-41.
32. George A, Veis A. Phosphorylated proteins and control over apatite nucleation, crystal growth, and inhibition. *Chem Rev.* 2008 Nov;108(11):4670-93.
33. Paine ML, Luo W, Wang HJ, Bringas P, Jr., Ngan AY, Miklus VG, et al. Dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein overexpression during amelogenesis. *J Biol Chem.* 2005 Sep 9;280(36):31991-8.
34. Zeichner-David M, Diekwisch T, Fincham A, Lau E, MacDougall M, Moradian-Oldak J, et al. Control of ameloblast differentiation. *Int J Dev Biol.* 1995 Feb;39(1):69-92.
35. Caufield PW, Li Y, Bromage TG. Hypoplasia-associated severe early childhood caries--a proposed definition. *J Dent Res.* 2012 Jun;91(6):544-50.
36. Ohira T, Spear D, Azimi N, Andreeva V, Yelick PC. Chemerin-ChemR23 signaling in tooth development. *J Dent Res.* 2012 Dec;91(12):1147-53.
37. Boskey AL. The role of extracellular matrix components in dentin mineralization. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2(3):369-87.
38. Abrahao IJ, Martins MD, Katayama E, Antoniazzi JH, Segmentilli A, Marques MM. Collagen analysis in human tooth germ papillae. *Braz Dent J.* 2006;17(3):208-12.
39. Guo L, Li J, Qiao X, Yu M, Tang W, Wang H, et al. Comparison of odontogenic differentiation of human dental follicle cells and human dental papilla cells. *PLoS One.* 2013;8(4):e62332.
40. Miwa Y, Shimada K, Sunohara M, Sato I. Immunohistochemically localization of vascular endothelial growth factor, vascular endothelial growth factor receptor-2, collagen I and fibronectin in the epithelia-mesenchymal junction of the human tooth germ. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 2007 Nov;84(3):107-10.
41. Embery G, Hall R, Waddington R, Septier D, Goldberg M. Proteoglycans in dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001;12(4):331-49.
42. Rangiani A, Cao ZG, Liu Y, Voisey Rodgers A, Jiang Y, Qin CL, et al. Dentin matrix protein 1 and phosphate homeostasis are critical for postnatal pulp, dentin and enamel formation. *Int J Oral Sci.* 2012 Dec;4(4):189-95.
43. Martinez EF, da Silva LA, Furuse C, de Araujo NS, de Araujo VC. Dentin matrix protein 1 (DMP1) expression in developing human teeth. *Braz Dent J.* 2009;20(5):365-9.
44. Goldberg M, Septier D, Lecolle S, Chardin H, Quintana MA, Acevedo AC, et al. Dental mineralization. *Int J Dev Biol.* 1995 Feb;39(1):93-110.
45. Zhang Y, Zhang X, Lu X, Atsawasuwan P, Luan X. Ameloblastin regulates cell attachment and proliferation through RhoA and p27. *Eur J Oral Sci.* 2011 Dec;119 Suppl 1:280-5.
46. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3:711-35.
47. Zhang YD, Chen Z, Song YQ, Liu C, Chen YP. Making a tooth: growth factors, transcription factors, and stem cells. *Cell Res.* 2005 May;15(5):301-16.

48. Yang W, Harris MA, Cui Y, Mishina Y, Harris SE, Gluhak-Heinrich J. Bmp2 is required for odontoblast differentiation and pulp vasculogenesis. *J Dent Res.* 2012 Jan;91(1):58-64.
49. Huang XF, Chai Y. Molecular regulatory mechanism of tooth root development. *Int J Oral Sci.* 2012 Dec;4(4):177-81.
50. Liu F, Millar SE. Wnt/beta-catenin signaling in oral tissue development and disease. *J Dent Res.* 2010 Apr;89(4):318-30.
51. Suh JS, Kim KS, Lee JY, Choi YJ, Chung CP, Park YJ. A cell-permeable fusion protein for the mineralization of human dental pulp stem cells. *J Dent Res.* 2012 Jan;91(1):90-6.
52. Silverio KG, Davidson KC, James RG, Adams AM, Foster BL, Nociti FH, Jr., et al. Wnt/beta-catenin pathway regulates bone morphogenetic protein (BMP2)-mediated differentiation of dental follicle cells. *J Periodontal Res.* 2012 Jun;47(3):309-19.
53. Liu J, Jin TC, Chang S, Czajka-Jakubowska A, Clarkson BH. Adhesion and growth of dental pulp stem cells on enamel-like fluorapatite surfaces. *J Biomed Mater Res A.* 2011 Mar 1;96(3):528-34.
54. Viale-Bouroncle S, Felthaus O, Schmalz G, Brockhoff G, Reichert TE, Morscheck C. The transcription factor DLX3 regulates the osteogenic differentiation of human dental follicle precursor cells. *Stem Cells Dev.* 2012 Jul 20;21(11):1936-47.
55. Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(4):323-34.
56. Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *J Oral Sci.* 2007 Mar;49(1):1-12.
57. Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *Orthod Craniofac Res.* 2009 May;12(2):67-73.
58. Marks SC, Jr., Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption--models for developmental biologists. *Int J Dev Biol.* 1995 Feb;39(1):223-30.
59. Junqueira LCUa, Carneiro J. *Basic histology : text & atlas.* 11th ed. / Luiz Carlos Junqueira, José Carneiro. ed. New York ; London: McGraw-Hill; 2005.
60. Scheid RC, Woelfel JB. *Dental anatomy : its relevance to dentistry.* 6th ed. / Rickne C. Scheid, Julian B. Woelfel. ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
61. Lewis R. *Human genetics : concepts and applications.* 7th ed. ed. Boston, [Mass.] ; London: McGraw-Hill Higher Education; 2007.

