

Marta Romana Martins Pereira de Abreu*

* Estudante do 5º ano do Mestrado Integrado da FMDUP

**“Regeneração periodontal utilizando células
estaminais na prática clínica – Revisão
sistemática”**

Monografia de revisão sistemática submetida à Faculdade de Medicina
Dentária da Universidade do Porto para obtenção do grau de Mestre
em Medicina Dentária

Orientadora: Professora Doutora Marta dos Santos Resende
Professora Auxiliar da FMDUP



Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
Porto 2015

**Regeneração periodontal utilizando células estaminais
na prática clínica -Revisão Sistemática**

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Marta dos Santos Resende, pelo apoio, disponibilidade e palavras de encorajamento que sempre me transmitiu.

À Professora Luzia da Conceição Martins Mendes Gonçalves, pelo apoio que me deu na realização da metodologia.

À Dona Delfina Alves, responsável pelo Gabinete de Documentação e Biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, pela disponibilidade e apoio que me concedeu. O seu contributo foi fundamental na obtenção dos artigos para esta monografia.

À minha família pelo carinho, apoio e ensinamentos que me transmitiram e que fazem de mim aquilo que sou hoje.

Por fim, a todos os colegas, professores e amigos que ao longo destes cinco anos tornaram o meu percurso mais rico em experiências e conhecimentos.

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Resumo e Palavras-chave

Introdução: A doença periodontal é uma doença inflamatória globalmente prevalente, levando em casos extremos à perda dentária precoce. O principal objetivo do tratamento periodontal é a regeneração dos tecidos perdidos. Diversos materiais e técnicas cirúrgicas têm sido estudadas com o intuito de obter a regeneração do periodonto. Contudo, estas têm pouca previsibilidade clínica sendo necessário mais investigação nesta área. Estudos pré-clínicos com células estaminais têm mostrado resultados significativos no tratamento de regeneração periodontal.

Objetivo: Esta monografia tem como objetivo analisar os avanços do tratamento de regeneração periodontal com células estaminais, na prática clínica.

Material e Métodos: Seguindo uma rigorosa metodologia de seleção e avaliação científica de artigos, foi conduzida uma pesquisa nas bases de dados Medline, Scopus e Thomson Reuters (ISI) e foram selecionados inicialmente 36 artigos, que após análise crítica reduziu-se para seis artigos. A qualidade científica de cada artigo incluído foi averiguada através de uma grelha de avaliação científica que conduziu à inclusão de cinco artigos para análise e comparação.

Resultados / Discussão: Os cinco artigos incluídos são todos *case report*. Apresentam como objetivo comum o tratamento de regeneração periodontal utilizando células estaminais, contudo a fonte destas células e os materiais combinados com estas diferem entre eles. A definição e avaliação da doença periodontal nos vários estudos foi conseguida através de parâmetros clínicos e interpretação radiográfica. Foram analisados parâmetros pré-cirúrgicos e cirúrgicos com o intuito de encontrar um protocolo padrão de tratamento. No entanto, a heterogeneidade entre os estudos não possibilitou uma comparação dos resultados obtidos nos diversos estudos.

Conclusões: Os resultados clínicos apresentados nos estudos parecem indicar a existência de regeneração periodontal. Contudo, como se tratam de *case reports*, a amostra é extremamente reduzida e por isso o grau de evidência científica e de força de recomendação são ainda baixos. São necessários mais estudos com amostras de maior dimensão e metodologia rigorosa e padronizada, para que a eficácia do uso de células estaminais no tratamento de regeneração periodontal seja comprovada.

Palavras-Chave: “Regeneração periodontal”; “Células estaminais”; “Engenharia de tecidos”; “Células estaminais mesenquimais”

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Abstract

Introduction: Periodontal disease is a globally prevalent inflammatory disease, leading in extreme cases to early tooth loss. The main goal of periodontal treatment is regeneration of lost tissue. Various materials and surgical techniques have been studied in order to obtain regeneration of periodontium. However, its little clinical predictability requires more research in this area. Recent studies have shown the potential regeneration from stem cells in periodontal treatment.

Objective: The aim of this monograph is to analyze the progress, in clinical practice, of periodontal regeneration treatment using stem cells.

Methods: Following a rigorous method of selection and evaluation of scientific articles, a survey was conducted in Medline, Scopus and Thomson Reuters (ISI) and were initially selected 36 articles, that after reading were reduced to six. Their scientific quality were determined through a scientific evaluation grid that led us to include only five for analysis and comparisons.

Results / Development: All five articles included are all case report. Their common goal were the treatment of periodontal disease using stem cells, the stem cells source and the scaffold combined were different from each other. The definition and evaluation of periodontal disease in several studies have been achieved through clinical and radiographic interpretation. Non-surgical and surgical parameters were analysed in order to find a standard treatment protocol. However the heterogeneity among studies did not allow a comparison of results obtained in the different studies.

Conclusions: The clinical results presented in this studies seem to indicate that there is periodontal regeneration. However, these are case reports and the sample is very small, therefore the degree of scientific evidence and recommendation strength are low. It's necessary to do more studies with larger samples and standard methods in order to make the use of stem cells a reality in the periodontal regeneration.

Keywords: "Periodontal Regeneration"; "Stem Cells"; "Tissue engineering"; "Mesenchymal stem cells"

Índice de abreviaturas

AMM – Associação Médica Mundial

CAL – Nível de aderência clínica

CE – Células estaminais

CELP – Células estaminais do ligamento periodontal

CEPD – Células estaminais da polpa dentária

MIST – Técnica minimamente invasiva

M-MIST – Técnica minimamente invasiva modificada

MSC – Células estaminais mesenquimais (*Mesenchymal stem cells*)

PS – Profundidade de sondagem

RS – Recessão gengival

**Regeneração periodontal utilizando células estaminais
na prática clínica -Revisão Sistemática**

Índice

| | |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| Introdução..... | 2 |
| Material e Métodos..... | 9 |
| Resultados..... | 14 |
| Discussão | 17 |
| 1. Considerações Éticas..... | 17 |
| 2. População Alvo..... | 18 |
| 3. Diagnóstico da Doença Periodontal..... | 19 |
| 4. Células estaminais | 21 |
| 5. Tratamento pré-cirúrgico | 23 |
| 6. Tratamento Cirúrgico de Regeneração Periodontal..... | 24 |
| 7. Conclusões | 26 |
| Conclusão | 29 |
| Bibliografia | 30 |
| Anexos | 34 |
| Anexo 1 - Características gerais dos estudos | 34 |
| DECLARAÇÃO | 35 |
| PARECER..... | 36 |

Introdução

Introdução

A doença periodontal é uma doença que atinge os tecidos de suporte dentários. Numa fase inicial, a gengivite, há apenas inflamação dos tecidos e numa fase posterior, a periodontite, já existe reabsorção óssea com formação de bolsas e/ou recessão gengival. A perda destes tecidos de suporte, de forma permanente, poderá levar a mobilidade dentária e/ou perda dentária, constituindo a periodontite uma das principais causas de perda dentária.(1-3) A perda dentária prematura compromete ainda funções básicas como a alimentação e comunicação, podendo afetar a componente psicossocial do indivíduo.

Apesar de globalmente prevalente, a doença periodontal é mais prevalente nos países em desenvolvimento que nos países desenvolvidos, o que não quer dizer que seja mais grave ou extensa nestes países.(4) Nos países desenvolvidos a prevalência da doença periodontal na idade adulta é cerca de 15-50%. A doença é mais prevalente na idade adulta, no entanto a sua incidência aumenta com o avançar da idade da população.(5)

Estudos recentes sugerem a existência de relação entre a prevalência de periodontite e problemas sistémicos como diabetes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, osteoarticulares e ainda eventos adversos da gravidez como parto pré-termo, recém nascidos de baixo peso e morbidade neonatal.(3, 6)

Atualmente os tratamentos periodontais convencionais permitem reduzir a inflamação e a infeção travando a progressão da doença periodontal. Porém, estes não permitem regenerar completamente os tecidos perdidos.(7)

A regeneração dos tecidos tem sido parcialmente conseguida através de técnicas cirúrgicas que incluem membranas de regeneração, enxertos ósseos e fatores de crescimento. No entanto, estas têm resultados clínicos inconsistentes devido à

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

discrepância entre técnicas e características intrínsecas a cada paciente (por exemplo: tamanho do defeito, higiene oral, hábitos e tipo de infecção).(2) O aumento global da incidência da doença periodontal e a fraca capacidade regenerativa dos tratamentos existentes demonstraram a necessidade em desenvolver procedimentos clínicos que permitam a regeneração completa dos tecidos periodontais.

Regeneração Periodontal

O tratamento periodontal tem como objetivo principal a regeneração do periodonto. Contudo, este é um processo complexo e multifatorial envolvendo interações moleculares entre diferentes linhagens celulares , incluindo células do ligamento periodontal, osteoblastos e fibroblastos.(8)

Desde o início da década de 1970, várias terapias e materiais têm sido estudados com o objetivo de alcançar uma regeneração periodontal previsível. (9) Sabe-se hoje que técnicas como enxertos ósseos ou materiais sintéticos não atingem a complexidade da estrutura periodontal levando muitas vezes a anquilose dentária. (10)

A regeneração periodontal distingue-se de outros processos de regeneração pela fraca capacidade regenerativa do periodonto e ainda pela sua complexidade de estrutura que deve incluir pelo menos três tecidos únicos: cemento, ligamento periodontal e tecido ósseo. (10) Neste sentido diversos materiais têm sido introduzidos no tratamento de regeneração, isolados ou em conjunto. Fazem parte destes, as membranas de Regeneração Tecidual Guiada (GTR), o Esmalte Derivado da matriz (EMD) (11), os fosfatos beta tricálcio(12), os fatores de crescimento(13) e os enxertos endógenos(2). Porém, estudos distintos demonstraram algumas limitações essencialmente associadas à fraca previsibilidade clínica, o que conduziu à investigação da utilização de células estaminais para o tratamento de regeneração periodontal. (11, 12, 14)

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

O entendimento da engenharia de tecidos compreende o conhecimento de três componentes: *scaffolds*, células estaminais e moléculas de sinalização.(15) Os *scaffold* são o alicerce para que ocorra regeneração dos tecidos. Neste componente estão incluídos os enxertos ósseos, as membranas de regeneração guiada e cristais de hidroxiapatite. Estes dão estrutura e suporte necessário para que não só as CE, mas também as células do periodonto, possam proliferar reconstruindo os tecidos perdidos. As CE têm a capacidade de se diferenciar em várias linhagens de células dependendo do seu potencial de diferenciação e estímulo recebido. Nas moléculas de sinalização estão compreendidas as citocinas e a EMD, comercialmente conhecida como *Emdogain*. Estas vão estimular as células dos tecidos a diferenciar-se e multiplicar-se. Na figura 1 está representada esta tríade.

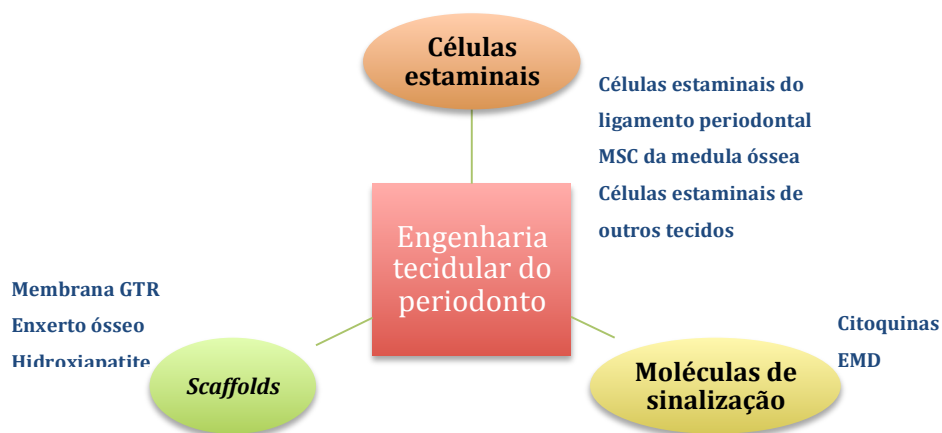


Figura 1: Tríade de engenharia tecidual do periodonto. Adaptado sem autorização do autor. Shinya Murakami 2011.(15)

Vários materiais têm sido desenvolvidos e estudados com o intuito de regenerar o periodonto, contudo poucos são os que conseguem uma verdadeira regeneração periodontal. Na maioria dos casos o que se obtêm é uma reparação do periodonto, não havendo recuperação da forma e arquitetura original necessária para se considerar como regeneração.(16)

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Estudos *in vivo* têm vindo a comprovar a eficácia do uso de células estaminais no tratamento de regeneração periodontal. Em 2004 Kawaguchi *et al.* obtiveram resultados positivos na regeneração periodontal com células estaminais da medula óssea (CEMO) em cães. (17) Em 2008 Flores *et al.* obtiveram resultados semelhantes mas desta vez com células estaminais do ligamento periodontal (CELP) em ratos imunocomprometidos. (18) Em 2011, Tobita *et al.* demonstraram que a mesma regeneração era possível com células estaminais adiposas (CEA).(19)

Células estaminais

Definem-se como células estaminais, as células com capacidade de se replicar, autorregenerar e diferenciar em múltiplas linhagens celulares.(8, 20) Independentemente da sua origem, estas células apresentam três propriedades gerais: capacidade de divisão e autorregeneração por longos períodos de tempo, expressão de antigénios de superfície específicos e capacidade de diferenciação originando tipos celulares especializados.(8) (2)

Estas células são classificadas em embrionárias ou adultas dependendo da sua fonte. As células estaminais embrionárias podem ser isoladas de blastocistos ou fetos até aos três meses de gestação e têm como principal vantagem a capacidade se diferenciar em qualquer tipo de células ou tecido. Contudo, está descrito na literatura que estas também podem levar à formação de teratomas e a sua utilização tem várias implicações éticas.(8, 21)

As células estaminais adultas podem ser hematopoéticas ou não-hematopoéticas. As células hematopoéticas foram as primeiras a ser isoladas e têm capacidade de formar qualquer tipo de célula da linhagem sanguínea enquanto que as não-hematopoéticas ou células estaminais mesenquimais (MSC) têm capacidade de se

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

diferenciar em linhagens mesodérmicas e dar origem por exemplo a osso e cartilagem. Estudos recentes mostraram que as MSC podem ser geneticamente modificadas em células estaminais embrionárias, tomando o nome de células estaminais pluripotentes induzidas (iPS).(8, 21)

Dependendo da sua capacidade de diferenciação as células estaminais podem ainda ser classificadas como: totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes ou unipotentes.(8) (Tabela 1)

Atualmente sabe-se que a medula óssea, o tecido adiposo, o sangue do cordão umbilical, o fluido amniótico, os dentes decíduos exfoliados, a polpa dentária, o ligamento periodontal e os folículos dentários são possíveis fontes de MSC.(21-24)

Tabela 1: Categorização do potencial das células estaminais. Adaptado sem autorização do autor. Hynes K et al. 2012. (8)

| Tipo de célula estaminal | Definição | Exemplo |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Totipotente | Tem a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de célula, incluindo tecido extraembrionário. | Ovo |
| Pluripotente | Tem a habilidade de se diferenciar em quase todos os tipos de células, porém não têm a capacidade de contribuir para a formação de tecido extraembrionário, logo não são capazes de formar um feto ou um animal adulto. | Célula estaminal embrionária |
| Multipotente | Tem o potencial de originar várias células mas em número limitado de linhagens. | MSC |
| Oligopotente | Têm a capacidade de se diferenciar apenas em alguns tipos limitados de células. Dentro da mesma linhagem. | CE epiteliais |
| Unipotente | Têm a habilidade de se diferenciar apenas num tipo de células. | Pele |

**Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática
clínica -Revisão Sistemática**

Nos últimos anos, o tema do tratamento de regeneração com células estaminais tem sido vastamente explorado resultando em várias publicações de revisão bibliográfica sobre os estudos em modelo animal.(10, 20, 24)

Nesta monografia pretendemos fazer uma revisão sistemática sobre estudos clínicos realizados até janeiro de 2015 e identificar os padrões na literatura existente para explicar as diferenças entre os estudos clínicos, bem como verificar a segurança e eficácia do uso de CE no tratamento de regeneração periodontal.

Material e Métodos

Material e Métodos

1) Formulamos uma questão clínica

A utilização de CE no tratamento de regeneração periodontal é uma técnica clinicamente eficaz?

2) Procuramos e selecionamos a melhor evidência científica disponível

Para a pesquisa foram utilizadas as bases de dados Medline, Scopus e Thomson Reuters (ISI) entre os dias 04/11/2014 e 31/01/2015 utilizando os seguintes filtros: Tipo de artigo - *Case Report, Clinical Trial, Controlled clinical trial e Randomized controlled trial*; Palavras-chave - “Stem Cells”, “Mesenchymal Stromal Cells”, “Regeneration”, “Periodontics”, “Periodontal Regeneration” e “Tissue engineering”. As palavra-chave foram combinadas da seguinte maneira: “Mesenchymal Stromal Cells” OR “Stem Cells” AND “Periodontal Regeneration”; “Stem Cells” AND “Periodontics” AND “Regeneration”; “Stem Cells” AND “Tissue engineering”. Todas as palavras chave utilizadas são termos MeSH exceto o termo “Periodontal Regeneration” por não fazer parte dos termos MeSH disponíveis. As definições dos vários termos científicos foram obtidas através de pesquisa na base de dados Medical Subject Headings (MeSH).

Foram incluídos todos os artigos clínicos que tinham como objetivo o estudo da regeneração periodontal com células estaminais em humanos. Excluiu-se os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, apesar dos filtros utilizados, pela leitura do título, resumo e/ou texto integral.

A tabela 2 descreve os critérios de inclusão utilizados enquanto que a figura 2 esquematiza o processo de seleção. Foi ainda comparada a bibliografia obtida com as bibliografias de alguns artigos de revisão.

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

| Tabela 2 - Critérios de inclusão | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de artigo | <i>Case Report; Clinical trial; controlled clinical trial; randomized controlled trial</i> |
| Período de publicação | Entre os anos de 2000 a 2015 |
| Língua | Inglês, português, francês |
| População | Humanos adultos |
| Follow-up | Pelo menos até 6 meses; |
| Tratamento | Regeneração periodontal: regeneração de estrutura complexa que deve incluir pelo menos três tecidos únicos: cimento, ligamento periodontal e tecido ósseo. |
| Definição da doença | <p>Periodontite: doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes causada por grupos específicos de microrganismos, resultando na destruição desses mesmos tecidos.</p> <p>Crônica <u>Localizada:</u> <30% de locais envolvidos; <u>Generalizada:</u> >30% de locais envolvidos; <u>Ligeira:</u> 1-2mm de perda de aderência; <u>Moderada:</u> 3-4 mm de perda de aderência; <u>Severa:</u> ≥ 5 mm de perda de aderência</p> <p>Agressiva <u>Localizada:</u> perda de aderência em pelo menos 2 dentes permanentes sendo que um deles é o primeiro molar.</p> <p><u>Generalizada:</u> perda de aderência em pelo menos 3 dentes permanentes sem ser os primeiros molares e incisivos;</p> |
| Diagnóstico da doença: Compreende a avaliação periodontal de um destes indicadores | Profundidade de sondagem (PS) Retração gengival (RG) Perda de aderência clínica (CAL) calculada através PS+RG Lesões de Furca Mobilidade dentária Índice de sangramento gengival (HPS) |

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

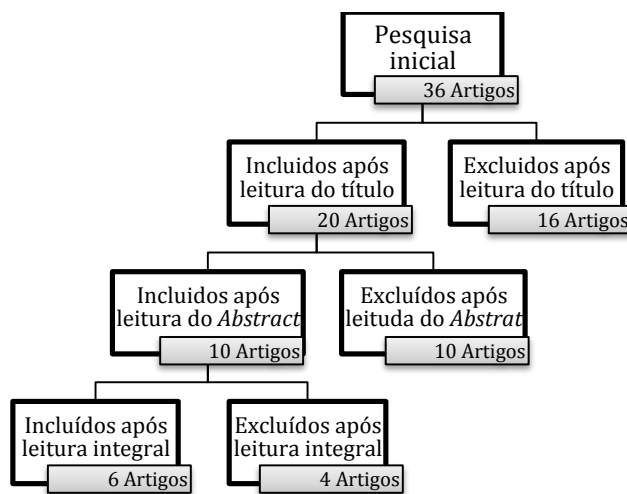


Figura 2: Esquema de seleção dos artigos

3) Avaliamos criticamente a evidência selecionada e refinamos qualitativamente a seleção

Foi feita uma análise prévia por um observador aos resumos de forma a selecionar os artigos a incluir utilizando os critérios apresentados na tabela 2.

| Tabela 3: Grelha de avaliação | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| Caraterização do estudo | S | ? | N |
| 1. Descreve com clareza o objetivo do estudo? | 2 | 1 | 0 |
| 2. A amostra é bem definida? | 2 | 1 | 0 |
| 3. Identifica e caracteriza a doença? | 2 | 1 | 0 |
| Metodologia | | | |
| 4. Descreve com clareza o método de tratamento utilizado? | 2 | 1 | 0 |
| 5. Foram aplicadas medidas pré-cirúrgicas? | 2 | 1 | 0 |
| 6. Presença de <i>follow-up</i> bem definido? | 2 | 1 | 0 |
| 7. Medidas de avaliação bem definidas? | 2 | 1 | 0 |
| Aplicabilidade dos resultados | | | |
| 8. Descreve com clareza as principais conclusões do estudo? | 2 | 1 | 0 |
| 9. Os doente do estudo são semelhantes aos da prática clínica médica individual? | 2 | 1 | 0 |
| 10. Os resultados clínicos foram considerados importantes? | 2 | 1 | 0 |

Legenda: Resposta positiva (Sim): código 2; Pouco claro / possivelmente: código 1; Resposta negativa (Não): código 0

**Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática
clínica -Revisão Sistemática**

Posteriormente o observador analisou os artigos incluídos utilizando a grelha de avaliação (Tabela 3) que permite atribuir um *score* a cada artigo e avaliar a sua validade científica. Os artigos com um *score* acima de 75% foram considerados fiáveis e passíveis de entrar na revisão.(25) (tabela I)

Foram ainda incluídos artigos de relevância científica para a discussão dos artigos selecionados.

Resultados

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Resultados

Os artigos selecionados foram avaliados por um observador obtendo se o *score* descrito na tabela I, levando à inclusão ou exclusão do artigo.

| Tabela I: Resultado da avaliação da qualidade científica dos artigos selecionados após a leitura do <i>abstract</i> | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | Artigos | Avaliação Observador 1 | Avaliação Final |
| A | Autologous dental pulp stem cells in periodontal regeneration- a case report. | 95% | Incluído |
| B | A Case Report On Combination Therapy Using A Composite Allograft Containing Mesenchymal Cells With An Amnion-Chorion Barrier To Treat A Mandibular Class III Furcation | 60% | Excluído |
| C | A Novel Approach to Periodontal Tissue Regeneration with Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma Using Tissue Engineering Technology | 90% | Incluído |
| D | Periodontal regeneration by autologous bone marrow mononuclear cells embedded in a novel thermo reversible gelation polymer | 80% | Incluído |
| E | Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration- a report of 3 cases | 80% | Incluído |
| F | Stem Cell-Containing Allograft Matrix Enhances Periodontal Regeneration - Case Presentations | 75% | Incluído |

Após o processo de seleção acima descrito, foram identificados e selecionados cinco *case reports* (um total de oito pacientes), nos quais foram descritas terapias de regeneração utilizando células estaminais. A tabela do anexo 1 sistematiza as características gerais dos casos estudados.

Dos estudos identificados todos apresentam como objetivo a regeneração dos tecidos periodontais recorrendo a preparados de células estaminais. Apesar de todos os autores utilizarem células estaminais multipotentes as fontes destas variam entre os autores. Em todos os estudos as células utilizadas eram recolhidas do próprio paciente, com exceção de McAllister que utilizou um preparado de MSC recolhidas de cadáveres. Entre os autores que optaram por

**Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática
clínica -Revisão Sistemática**

células autólogas foram utilizadas células da polpa dentária(26) de terceiros molares, células progenitoras do ligamento periodontal(27) e ainda células estaminais ósseas(28) recolhidas da crista ílíaca do paciente.

Discussão

Discussão

Esta secção está subdividida em tópicos que se considerou fulcral no estudo desta temática: Considerações Éticas; População Alvo; Diagnóstico periodontal; Células estaminais, Tratamento pré-cirúrgico; Tratamento cirúrgico; Conclusões.

1. Considerações Éticas

Em todos os estudos foi obtido o consentimento escrito e/ou verbal dos pacientes em questão.

Apenas Aimetti *et al.* e Sankaranarayanan *et al.* referem ter submetido um protocolo cirúrgico guiado pelos princípios da Declaração de Helsínquia. No entanto, Feng *et al.* e Yamada *et al.* obtiveram a aprovação dos Comitês de Ética respetivos à sua instituição, o que subentende o cumprimento dos princípios da mesma Declaração. McAllister apenas obteve o consentimento informado prévio dos pacientes, não referindo nenhuma comissão de ética.

A Declaração de Helsínquia é um conjunto de princípios éticos redigido em 1964, pela Associação Médica Mundial (AMM), que regulamenta os estudos clínicos de modo a que sejam assegurados tratamentos e condutas eticamente corretas.(29)

A utilização de CE embrionárias para fins científicos e comerciais tem sido um tema polémico pelas implicações éticas que acarreta. Contudo, a utilização de CE adultas é melhor aceite em termos éticos, uma vez que é consentida a sua recolha e utilização por parte de um dador adulto. Em todos os estudos foram utilizadas CE adultas pelo que não se discutiu com profundidade este tema.

2. População Alvo

Na análise e comparação de estudos é importante a existência de homogeneidade da população alvo afim de reduzir o enviesamento dos resultados e possibilitar a comparação dos diversos estudos. Assim, é essencial descrever e analisar a amostra de cada estudo selecionado. (Tabela II)

De modo a minimizar os fatores extrínsecos ao tratamento, a amostra deverá apresentar características semelhantes. Fatores como idade, sexo, patologias sistémicas, gravidez e consumo tabágico têm influencia no prognóstico do tratamento cirúrgico.(30) Neste sentido, Feng *et al.* excluiu todos os pacientes que fossem fumadores, grávidas, portadores de alguma patologia sistémica ou medicados. Os restantes autores não referem critérios de inclusão ou exclusão relacionados com estes fatores, contudo descrevem algumas características dos pacientes selecionados. Aimetti *et al.* menciona que o paciente não apresenta qualquer patologia relevante para o estudo, não fuma e não está a tomar qualquer medicação. Yamada *et al.* e McAllister apenas referem a idade e o sexo.

No caso reportado por McAllister, a paciente iniciou a terapia de cessação tabágica mas não cumpriu o objetivo, uma vez que quando iniciou o tratamento cirúrgico ainda fumava regularmente. Seria expectável a presença de complicações pós-operatórias associadas ao consumo tabágico (31, 32), contudo tal não se verificou.

Em suma, pode-se verificar que os oito casos registados apresentaram uma proporção de quatro indivíduos do sexo masculino para quatro do sexo feminino. A média de idades da amostra é de 41 anos de idade ($\frac{\sum idades}{total amostra}$), sendo o limite inferior 23 anos e o limite superior 56 anos, compreendendo assim a faixa etária adulta.

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Nenhum paciente apresentou as condições gravidez, asma ou medicação potenciadora de resposta inflamatória exacerbada, fatores importantes na definição do risco de doença periodontal.(30)

| Tabela II - Descrição da Amostra | | | | | | |
|----------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------|-------|------|
| Estudo / nº ref. | Perio- dontite | Fatores sistémicos | | | | |
| | | Medicação | Consumo tabágico | Doenças | Idade | Sexo |
| Aimetti <i>et al.</i> (26) | PCG | Não | Não | Não | 56 | M |
| Yamada <i>et al.</i> (33) | PCG | ? | ? | ? | 54 | F |
| Sankaranarayanan <i>et al.</i> (28) | PCG | ? | ? | ? | 23 | F |
| McAllister <i>et al.</i> (34) | PCG | ? | Sim | ? | 48 | F |
| | PCL | ? | Não | ? | 55 | F |
| Feng <i>et al.</i> (27) | PCG | Não | Não | Não | 25 | M |
| | | | | | 25 | M |
| | | | | | 42 | M |

Legenda: Periodontite crónica generalizada (PCG); Periodontite crónica localizada (PCL); Hidroclorotiazida (HZA); Hipertensão arterial (HTA); Sexo masculino (M) e feminino (F); (?) não refere ou não está claro na literatura.

3. Diagnóstico da Doença Periodontal

A doença periodontal é definida como o conjunto de doenças inflamatórias, com diferentes características clínicas, que afecta o periodonto (gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cemento radicular) e resulta da interação do biofilme dentário e do sistema de defesa do organismo de cada indivíduo.(3)

Tradicionalmente o diagnóstico da doença periodontal é feito com base na avaliação de sinais e sintomas clínicos: alteração da cor, textura e contorno gengival (gengivite) e ainda redução da resistência dos tecidos à sondagem periodontal, traduzindo-se em “bolsas” que refletem a perda de inserção periodontal (periodontite).(3)

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

São ferramentas que possibilitam a avaliação da doença periodontal: perda de aderência clínica (CAL), profundidade de sondagem (PS), retração gengival (RG), hemorragia após sondagem, mobilidade dentária e ainda a evidência radiográfica de perda óssea.(3, 35)

Em todos os casos foi utilizado o exame radiográfico para medir volume ósseo pré e pós tratamento cirúrgico. Este exame deve ser interpretado de forma crítica pois a inclinação do feixe de incidência, a posição da película, a intensidade e voltagem do aparelho produzem imagens que nem sempre são comparáveis. Assim como, a interpretação de cada individuo pode fazer variar os valores medidos. A utilização do exame radiográfico em conjunto com a tomografia computadorizada parece ser uma ferramenta mais fidedigna.(36)

É também essencial, em simultâneo com estes exames radiográficos, uma avaliação clínica calibrada / padronizada pois utiliza uma referencia fixa (por exemplo a junção amelocementária) permitindo ao investigador avaliar com mais segurança os resultados obtidos. Nos estudos analisados, os componentes de avaliação clínica utilizados foram a CAL, PS, RG, mobilidade dentária e a classificação de lesão de furca. Na tabela III estão resumidos os componentes utilizados por cada autor para caracterizar a doença periodontal.

Dos oito casos identificados apenas um apresentava periodontite crónica localizada e os restantes apresentavam periodontite crónica generalizada, manifestando-se em todos os casos algumas lesões de perda óssea localizada como lesões de furca(34) e perdas ósseas verticais. Nos diversos casos não se verificou melhorias significativas após a tratamento inicial, pelo que foi proposto o tratamento cirúrgico respetivo.

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

| Tabela III - Diagnóstico da Doença Periodontal | | |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| Autor e Ano | Diagnóstico | Avaliação clínica |
| Aimetti M. <i>et al.</i> 2014 | Periodontite crónica generalizada | PS = 9mm RG = 3mm CAL = 12mm |
| Yamada Y. <i>et al.</i> 2006 | Periodontite crónica generalizada | PS = 5mm CAL = 6mm |
| Sankaranarayanan S. <i>et al.</i> 2013 | Periodontite crónica generalizada | PS = 6mm CAL = 13mm MD = grau III |
| McAllister BS. 2011 | Periodontite crónica generalizada | PS = 9mm |
| | Periodontite crónica localizada | PS = 9mm Lesão furca II |
| Feng F. <i>et al.</i> 2010 | Periodontite crónica generalizada | 6mm < PS < 10mm |

Legenda: Profundidade de sondagem (PS); Recessão gengival (RG); Perda de aderência clínica (CAL); Mobilidade dentária (MD).

4. Células estaminais

A aplicação de CE no tratamento de regeneração periodontal tem sido amplamente estudada nas últimas décadas. As células mais estudadas têm sido as MSC da medula óssea, no entanto, outras fontes têm sido analisadas como alternativa para a regeneração do periodonto.(24, 37)

Nos estudos selecionados é feita a identificação das CE através da expressão de anticorpos específicos que as caracterizam. Para tal, foram utilizados testes de imunofluorescência(34) e análise de citometria de fluxo.(27, 28)

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Dos cinco autores apenas Sankaranarayanan *et al.*, Aimetti *et al.* e Feng *et al.* fizeram referencia aos marcadores para células estaminais. A identificação das células através de marcadores permite quantificar a percentagem de células que manifestam determinada característica.

McAllister reconheceu o perfil de MSC pela expressão positiva do marcador CD105 e CD166, bem como expressão negativa do marcador CD45.(34) Sankaranarayanan *et al.* avaliou a proporção entre a expressão de CD34+ e CD45- concluindo que as células utilizadas apresentavam características de células hematopoiéticas e de MSC.(28) Feng *et al.* utilizou a análise de citometria de fluxo para avaliar a analogia entre as células do ligamento periodontal e as células estaminais isoladas do ligamento periodontal. Esta analogia foi confirmada pela expressão positiva de marcadores de MSC (CD166, CD146 e STRO-1) em ambos os grupos de células.(27)

Nos estudos seleccionados foram utilizadas células estaminais adultas, contudo a fonte destas foi heterogénea entre os estudos, tendo sido analisadas as células do ligamento periodontal, da polpa dentária e da medula óssea. As células estaminais foram aplicadas isoladamente e em combinação com outros materiais anteriormente estudados, tais como, as membranas de regeneração guiada, esponja de colagénio, polímero de gelificação térmica e plasma rico em plaquetas. Este facto torna a comparação dos estudos menos fidedigna derivado da heterogeneidade entre os estudos.

5. Tratamento pré-cirúrgico

O tratamento periodontal compreende três fases: a fase de suporte, a fase dirigida à causa (não-cirúrgica) e a fase cirúrgica.

O tratamento pré-cirúrgico é importante para que o tratamento cirúrgico seja bem sucedido. Este previne infecções da ferida operatória e facilita a cicatrização por primeira intenção uma vez que os tecidos moles saudáveis permitem maior precisão da incisão e melhor manipulação do retalho.(30)

É importante que sejam tomadas medidas que visem a redução da carga bacteriana na cavidade oral e conseqüentemente a redução inflamação dos tecido periodontais. Fazem parte dos tratamentos pré-cirúrgicos as instruções de higiene oral, a instrumentação periodontal, que pode ser realizada com curetas e ultra sons e ainda o tratamento químico (anti inflamatórios, antibacterianos sistêmicos e locais, como colutórios de clorhexidina ou triclosan).(30)

| Tabela IV - Tratamento pré cirúrgico | | | | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| | Autores (nº referencia) | | | | |
| | Aimetti M. <i>et al</i> (26) | Yamada Y. <i>et al</i> (33) | Sankarana rayanan <i>et</i> <i>al</i> (28) | McAllister B.S. (34) | Feng F. <i>et</i> <i>al</i> (27) |
| Instruções HO | R | R | R | R | R |
| Instrumentação | R | R | R | R | NR |
| Ajuste oclusal | R | R | NR | R | NR |
| Ferulização | NR | NR | R | NR | NR |
| Antibiótico | NR | NR | NR | NR | NR |
| Antiinflamatório | NR | NR | NR | NR | NR |
| Colotório | R | R | NR | NR | NR |

Legenda: Refere (R), Não refere (NR)

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Nos estudos selecionados, em todos os casos foram reforçadas as instruções de higiene oral e efetuado tratamento periodontal não-cirúrgico, incluindo instrumentação com curetas e ultra sons, e ajuste oclusal nos casos em que se verificou presença de trauma oclusal. A tabela IV sumariza os tratamentos pré cirúrgicos preconizados por cada autor.

6. Tratamento Cirúrgico de Regeneração Periodontal

Recentemente alguns autores introduziram o termo “verdadeira regeneração periodontal”. Este foi definido como cicatrização após tratamento periodontal que resulta na recuperação de tecidos de suporte perdidos, incluindo um novo cemento aderido à dentina, um novo ligamento periodontal com fibras de colagénio, inseridas perpendicularmente ao cemento, e novo osso alveolar com ligação ao ligamento periodontal.(33) A regeneração implica que haja recuperação da forma, arquitetura e função originais do periodonto.

Em 2015, Sculean A. *et al.* referiu que, segundo a *American Academy of Periodontology*, na avaliação dos procedimentos de regeneração periodontal deve ser demonstrada a presença de características histológicas humanas na formação de cemento, ligamento periodontal e osso alveolar em lesões periodontais. Mais ainda, estes resultados devem advir de ensaios clínicos randomizados, contudo ainda é escassa a literatura que cumpra todos estes parâmetros.(9)

Os meios utilizados para quantificar a regeneração periodontal foram distintos, desde exames imagiológicos a exames clínicos. Em nenhum dos estudos foi utilizado exames histológicos, à semelhança de estudos previamente realizados em animais, pois o procedimento de biópsia em estudos humanos ainda apresenta questões éticas controversas.(9, 38) No entanto, os resultados dos estudos histológicos devem ser criticamente interpretados pelo facto de o próprio

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

procedimento de biópsia desempenhar um fator de coerção na avaliação imparcial dos resultados.

Para considerar que o tratamento teve sucesso não deverá ocorrer complicações subjacentes à terapia. São exemplo de complicações descritas em estudos anteriores: neoplasias, teratomas, reabsorção externa da raiz ou anquilose.(38)

Em nenhum caso foi reportado complicações pós-operatórias ou outras complicações adjacentes à terapia utilizada, como descrito em estudos anteriores.

Na escolha da abordagem cirúrgica devemos considerar alguns fatores comuns às várias terapias. A escolha do tipo de retalho, sutura e terapia pós-operatórias deve ser previamente planeada, adequando-se a cada caso (tipo de defeito periodontal, material regenerador a utilizar e características do paciente). O retalho deverá ser o mais atraumático possível, no entanto deve permitir um bom acesso à área de trabalho e disponibilizar vascularização necessária para que não ocorra necrose do retalho. O retalho preferencial neste tipo de cirurgias é o retalho mucoperiosseo com ou sem inclusão da papila. No entanto, investigações nesta área levaram a que atualmente alguns autores defendam as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas (MIST).(30) Em 2009 esta técnica foi modificada acrescentando lhe os princípios da técnica de preservação da papila dando origem à técnica cirúrgica minimamente invasiva modificada (M-MIST).(39)

Em todos os estudos a técnica de retalho utilizada foi o retalho mucoperiosseo, apenas Aimetti *et al.* referiu ter utilizado a M-MIST. No que diz respeito à técnica de sutura selecionada, todos os autores referem ter suturado a ferida operatória com o intuito de promover cicatrização de primeira intenção, no entanto apenas Aimetti *et al.* descreve a técnica de sutura utilizada. Na tabela V estão resumidas as características acima descritas.

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

| Tabela V – Tratamento Cirúrgico | | | | |
|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|---------------|
| Autor (nºRef) | Fonte de CE | Combinação de material | Retalho | Sutura |
| Aimetti <i>et al</i> (26) | Polpa dentária | Esponja de colagénio | M-MIST | Sim |
| Yamada <i>et al</i> (33) | Medula óssea autogénea | Plasma rico em plaquetas | Mucoperi ósseo | Sim |
| Sankaranarayana <i>et al</i> (28) | Medula óssea autogénea | polímero de gelificação térmica | Mucoperi ósseo | Sim |
| McAllister(34) | Células ósseas alógenas | Enxerto ósseo | Mucoperi ósseo | Sim |
| Feng <i>et al</i> (27) | Ligamento periodontal | Enxerto ósseo (CALCITITE 4060-2) | Mucoperi ósseo | sim |

7. Conclusões

Os resultados obtidos com a terapia celular nos estudos selecionados apresentam valores de ganho de aderência superiores a qualquer outro biomaterial. No entanto, estes dados devem ser interpretados com alguma reticência devido a pequena amostra de casos e elevada heterogeneidade da mesma.(26) Na tabela VI estão sintetizados os valores médios obtidos através da diferença entre os valores de PS e CAL iniciais e finais.

| Tabela VI - Regeneração Periodontal | | | |
|--------------------------------------------|----------------|-----------------|---------------------------------------|
| Autor e Ano | PS (mm) | CAL (mm) | Conclusão |
| Aimetti M. 2014 | 6 | 6 | Clinicamente relevante |
| Yamada Y. 2006 | 2,75 | 3 | Apresenta potencial clínico |
| Sankaranarayanan S. 2013 | 4 | 6 | Clinicamente relevante |
| McAllister BS. 2011 | 4 6 | - - | Apresenta potencial clínico |
| Feng F. 2010 | 4,7 | 3 | Apresenta potencial clínico relevante |

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Todos os casos apresentaram um ou mais resultados positivos para possível regeneração periodontal: diminuição dos valores de PS e CAL, encerramento de furca, diminuição de mobilidade dentária e aparente aumento de volume ósseo no exame radiográfico. Todavia, nenhum estudo comprova que existe verdadeira regeneração periodontal. São necessários estudos complementares que evidenciem a presença das três camadas tecidulares devidamente organizadas e consequentemente uma “verdadeira regeneração” periodontal.

Apesar das conclusões enumeradas na tabela VI, todos os autores citam a necessidade de mais investigação sobre o tema, afim de esclarecer a eficácia clínica deste tratamento. Para que isto ocorra é necessário a realização ensaios clínicos, preferencialmente randomizados, de modo a conseguir evidência científica que suporte este novo tratamento.

Durante a pesquisa realizada para nesta monografia foram identificados quatro ensaios clínicos em diferentes fases de estudo que poderão vir a comprovar a eficácia do tratamento de regeneração periodontal com células estaminais.(38)

Conclusão

Conclusão

Vários estudos em animais têm vindo a comprovar que a regeneração completa do periodonto é possível através da combinação de células estaminais e outros materiais de regeneração.

A exposição de casos pontuais de sucesso ou insucesso da terapia de regeneração periodontal é importante para que novos estudos possam vir a ser desenvolvidos. Atualmente, existem apenas *case reports* em humanos sobre esta temática. Apesar dos seus resultados clínicos parecerem indicar a existência de regeneração periodontal, são necessários mais estudos e de maiores dimensões.

Os estudos analisados, por se tratar apenas de *case reports*, apresentam baixo valor científico, não servindo de suporte para a utilização eficaz e segura deste tratamento na prática clínica regular. Contudo, são base de apoio para a construção de novos estudos, permitindo padronizar e testar protocolos que possibilitem uma comparação de resultados entre os novos estudos. Existe portanto necessidade de realizar estudos controlados para que no futuro se possa considerar este tratamento como uma opção de tratamento avançado da periodontite.

Bibliografia

1. Requicha JF, Viegas CA, Munoz F, Reis RL, Gomes ME. Periodontal tissue engineering strategies based on nonoral stem cells. *Anatomical record*. 2014;297(1):6-15.
2. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials*. 2012;33(27):6320-44.
3. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian dental journal*. 2009;54 Suppl 1:S11-26.
4. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.
5. Albandar JM. Periodontal disease surveillance. *Journal of periodontology*. 2007;78(7):1179-81.
6. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontology 2000*. 2013;62(1):271-86.
7. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL. Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts. *Dental clinics of North America*. 2010;54(1):55-71.
8. Hynes K, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. *Periodontology 2000*. 2012;59(1):203-27.
9. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple IL, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontology 2000*. 2015;68(1):182-216.
10. Chen FM, Zhang J, Zhang M, An Y, Chen F, Wu ZF. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. *Biomaterials*. 2010;31(31):7892-927.
11. Sculean A, Kiss A, Miliauskaitė A, Schwarz F, Arweiler NB, Hannig M. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(9):817-24.
12. Stavropoulos A, Windisch P, Szendroi-Kiss D, Peter R, Gera I, Sculean A. Clinical and histologic evaluation of granular Beta-tricalcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects: a report on five cases. *Journal of periodontology*. 2010;81(2):325-34.
13. Stavropoulos A, Windisch P, Gera I, Capsius B, Sculean A, Wikesjö UM. A phase IIa randomized controlled clinical and histological pilot study evaluating rhGDF-5/beta-TCP for periodontal regeneration. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(11):1044-54.
14. Iwata T, Washio K, Yoshida T, Ishikawa I, Ando T, Yamato M, et al. Cell sheet engineering and its application for periodontal regeneration. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2013.

**Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática
clínica -Revisão Sistemática**

15. Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? *Periodontology* 2000. 2011;56(1):188-208.
16. Trombelli L. Which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect? *Periodontology* 2000. 2005;37:88-105.
17. Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Journal of periodontology*. 2004;75(9):1281-7.
18. Flores MG, Yashiro R, Washio K, Yamato M, Okano T, Ishikawa I. Periodontal ligament cell sheet promotes periodontal regeneration in athymic rats. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(12):1066-72.
19. Tobita M, Mizuno H. Adipose-derived stem cells for periodontal tissue regeneration. *Methods in molecular biology*. 2011;702:461-70.
20. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Australian dental journal*. 2014;59 Suppl 1:117-30.
21. Jeeva Rekha M, Kavitha P MK. Stem Cells an Overview. *Journal of dental research*. 2014;2(2).
22. Mudda JA, Bajaj M. Stem cell therapy: a challenge to periodontist. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*. 2011;22(1):132-9.
23. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Umemura E, Hara K, Nagasaka T, et al. Injectable bone tissue engineering using expanded mesenchymal stem cells. *Stem cells*. 2013;31(3):572-80.
24. Tobita M, Mizuno H. Adipose-derived stem cells and periodontal tissue engineering. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(6):e487-93.
25. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996;17(1):1-12.
26. Aimetti M, Ferrarotti F, Cricenti L, Mariani GM, Romano F. Autologous dental pulp stem cells in periodontal regeneration: a case report. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2014;34 Suppl 3:s27-33.
27. Feng F, Akiyama K, Liu Y, Yamaza T, Wang TM, Chen JH, et al. Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration: a report of 3 cases. *Oral diseases*. 2010;16(1):20-8.
28. Sankaranarayanan S, Jetty N, Gadagi JS, Preethy S, Abraham SJ. Periodontal regeneration by autologous bone marrow mononuclear cells embedded in a novel thermo reversible gelation polymer. *Journal of stem cells*. 2013;8(2):99-103.
29. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191-4.
30. Burkhardt R, Lang NP. Fundamental principles in periodontal plastic surgery and mucosal augmentation--a narrative review. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41 Suppl 15:S98-107.

**Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática
clínica -Revisão Sistemática**

31. Chambrone L, Preshaw PM, Rosa EF, Heasman PA, Romito GA, Pannuti CM, et al. Effects of smoking cessation on the outcomes of non-surgical periodontal therapy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(6):607-15.
32. Chambrone L, Chambrone D, Pustiglioni FE, Chambrone LA, Lima LA. The influence of tobacco smoking on the outcomes achieved by root-coverage procedures: a systematic review. *Journal of the American Dental Association*. 2009;140(3):294-306.
33. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2006;26(4):363-9.
34. McAllister BS. Stem cell-containing allograft matrix enhances periodontal regeneration: case presentations. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2011;31(2):149-55.
35. Nibali L, Pometti D, Tu YK, Donos N. Clinical and radiographic outcomes following non-surgical therapy of periodontal infrabony defects: a retrospective study. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(1):50-7.
36. K de Faria Vasconcelos KE, CD Rodrigues, C Estrela, TO de Sousa, and MAG Silva. Detection of periodontal bone loss using cone beam CT and intraoral radiography. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2012;41(1):64-9.
37. Graziano A, d'Aquino R, Laino G, Papaccio G. Dental pulp stem cells: a promising tool for bone regeneration. *Stem cell reviews*. 2008;4(1):21-6.
38. Monsarrat P, Vergnes JN, Nabet C, Sixou M, Snead ML, Planat-Benard V, et al. Concise review: mesenchymal stromal cells used for periodontal regeneration: a systematic review. *Stem cells translational medicine*. 2014;3(6):768-74.
39. Cortellini P, Tonetti MS. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(2):157-63.

Anexos

Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica -Revisão Sistemática

Anexos

Anexo 1 - Características gerais dos estudos

| Autor e Ano | Local | Tipo de artigo | Amostra | Lesão | Tratamento | Avaliação |
|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------|---------|----------------------------------|------------------|---------------------------|
| Mario Aimetti 2014 | University of Turin, Italy | Case Report | 1 | PS = 9mm RG = 3mm | CEPD autologo | Clinica, Rx, cirúrgica |
| Yoichi Yamada 2006 | University Hospital, Japan | Case Report | 1 | PS = 5mm CAL = 6mm | MSC autologa | Clinica, Rx |
| Sankaranaray anan S. 2013 | India | Case Report | 1 | PS = 6mm CAL= 13mm | CEMO autologo | Clinica, Rx |
| Bradley S. McAllister 2011 | Oregon Health and Science University | Case Report | 1 1 | PS = 9mm Lesão de furca II | MSC alogénico | Clinica, Rx, TC |
| F Feng 2010 | California Institute | Case Report | 3 | PS > 6 mm | CELP autologo | Clinica, Rx |

DECLARAÇÃO

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

29/05/2015

O / A investigador(a)



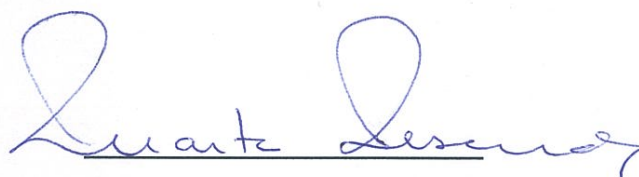
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marta Abreu', is written over a horizontal line.

PARECER

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela Estudante Marta Romana Martins Pereira de Abreu com o título: “Regeneração periodontal utilizando células estaminais na prática clínica - Revisão Sistemática”, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

28/05/2015

A Orientadora



Luiza Desenc