



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS VIII
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE ODONTOLOGIA

THAÍS SANTOS DE SOUZA

**CÉLULAS-TRONCO DENTÁRIAS NA REGENERAÇÃO DOS TECIDOS
PERIODONTAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Araruna-PB

2023

THAÍS SANTOS DE SOUZA

**CÉLULAS-TRONCO DENTÁRIAS NA REGENERAÇÃO DOS TECIDOS
PERIODONTAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, Campus VIII, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Área de concentração: Periodontia

Orientadora: Prof^a. Me. Faumana dos Santos Camara

Araruna-PB

2023

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S729c Souza, Thais Santos de.
Células-tronco dentárias na regeneração dos tecidos periodontais [manuscrito] : revisão integrativa da literatura / Thais Santos de Souza. - 2023.
38 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências, Tecnologia e Saúde, 2023.

"Orientação : Profa. Ma. Faumana dos Santos Camara, Coordenação do Curso de Odontologia - CCTS. "

1. Odontologia. 2. Engenharia tecidual. 3. Periondontia. I.
Título

21. ed. CDD 617.6

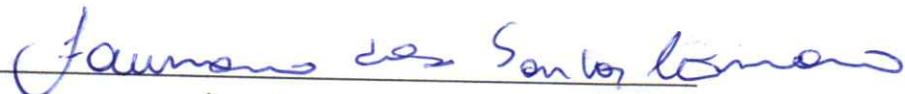
THAÍS SANTOS DE SOUZA

**CÉLULAS-TRONCO DENTÁRIAS NA REGENERAÇÃO DOS TECIDOS
PERIODONTAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento do Curso de
Odontologia da Universidade Estadual da
Paraíba, Campus VIII, como requisito
parcial à obtenção do título de Cirurgiã-
Dentista.

Aprovado em: 14/09/2023

BANCA EXAMINADORA



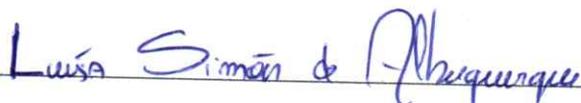
Prof.^a. Me. Faumana dos Santos Camara (Orientadora)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof.^a. Me. Maria Eliza Dantas Bezerra

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof.^a. Me. Luísa Simões de Albuquerque

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Aos meus pais Aderilzo e Elizete, a
minha irmã Tatiane, pelo incentivo,
confiança, apoio e orgulho ao longo
dessa trajetória, DEDICO.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.” (Carl Jung)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Progressão da doença periodontal.....	16
Figura 2 – Regeneração Tecidual Guiada (GTR) – A. Defeito ósseo na região mesial do dente 36. B. Tratamento com GTR, utilizando como barreira uma membrana reabsorvível.....	21
Figura 3 – Fluxograma da identificação, inclusão e exclusão dos estudos.....	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Informações extraídas dos estudos incluídos na revisão integrativa.....	30
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BC-BD	Distância linear da crista óssea ao fundo do defeito
BVS	Biblioteca virtual de saúde
CTM	Células-tronco mesenquimais
DeCS	Descritores em ciências da saúde
EDM	Derivados da matriz do esmalte
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FGFs	Fatores de crescimento de fibroblastos
FGF-1	Fatores de crescimento de fibroblastos 1
FGF-2	Fatores de crescimento de fibroblastos 2
GMSCs	Células-tronco mesenquimais gengivais
GBR	Regeneração óssea guiada
GTR	Regeneração tecidual guiada
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
MMPs	Metaloproteinases da matriz
MSC	Células-tronco mesenquimais
NIC	Nível clínico de inserção
OPN	Osteopontina
PDL	Ligamento periodontal
PDLSCs	Células-tronco do ligamento periodontal
PMNs	Neutrófilos polimorfonucleares
PPD	Profundidade de sondagem de bolsa
PRF	Fibrina rica em plaquetas
PRP	Plasma rico em plaquetas
PUBMED	<i>National library of medicine national institutes of health</i>
RANKL	Fator nuclear Kappa-B
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Estruturas do periodonto	12
<i>3.1.1 Gengiva</i>	12
<i>3.1.2 Ligamento Periodontal</i>	13
<i>3.1.3 Osso alveolar</i>	14
<i>3.1.4 Cimento</i>	14
3.2 Doença periodontal	15
3.3 Terapias periodontais	17
3.4 Engenharia Tecidual na terapia regenerativa	18
<i>3.4.1 Terapias baseadas em células</i>	20
<i>3.4.1.1 Regeneração Tecidual Guiada (GTR)</i>	21
<i>3.4.1.2 Enxertos de substituição óssea</i>	22
<i>3.4.1.3 Concentrados de Plaquetas</i>	23
<i>3.4.1.4 Derivados da Matriz do Esmalte (EDM)</i>	23
3.5 Células-tronco	24
<i>3.5.1 Células-tronco do Ligamento Periodontal (PDLSCs)</i>	25
<i>3.5.2 Células-tronco Gengivais (GMSCs)</i>	25
3.6 Emprego de Células-Tronco do Ligamento Periodontal na Regeneração do periodonto	26
3.7 Pesquisas com células-tronco, desafios e perspectivas futuras	27
4 METODOLOGIA	28
5 RESULTADOS	29
6 DISCUSSÃO	31
7 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35

CÉLULAS-TRONCO DENTÁRIAS NA REGENERAÇÃO DOS TECIDOS PERIODONTAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

DENTAL STEM CELLS IN PERIODONTAL TISSUE REGENERATION: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Thaís Santos de Souza*

RESUMO

As células-tronco mesenquimais são instrumentos importantes na área da odontologia regenerativa, pois, são células que possuem grande capacidade de multiplicação e diferenciação em outros tipos celulares. Sendo assim, devido ao seu potencial único de diferenciação, as células-tronco mesenquimais estão sendo amplamente consideradas como uma terapia celular para a regeneração periodontal. Nesse contexto, o objetivo é apresentar o conhecimento atual da literatura sobre o potencial das células mesenquimais no processo da regeneração dos tecidos periodontais. Foram utilizadas as bases de dados eletrônica: *national library of medicine national institutes of health* (PUBMED), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *Scielo*, para pesquisar e identificar estudos que respondessem à pergunta norteadora desta revisão integrativa da literatura. Como estratégia de busca dos artigos, foram selecionadas palavras chaves através dos descritores em ciências da saúde (DeCS): “Doença Periodontal/*Periodontal disease*”, “Células mesenquimais/*Mesenchymal cells*”, “Engenharia tecidual/*Tissue engineering*”, “Ligamento periodontal/*Periodontal ligament*” e “Regeneração periodontal/*Periodontal regeneration*”. Os estudos apresentaram dados comprovando a eficácia da utilização das células-tronco mesenquimais orais, todos os estudos relataram que elas podem ser consideradas como uma opção de tratamento na regeneração dos tecidos periodontais. As células-tronco possuem um forte potencial para serem utilizadas na regeneração dos tecidos periodontais, quando comparadas com as terapias de regeneração convencionais.

Palavras-chave: Células mesenquimais; Engenharia tecidual; Ligamento periodontal; Regeneração periodontal.

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells are important instruments in the area of regenerative dentistry, as they are cells that have a great capacity for multiplication and differentiation into other cell types. Therefore, due to their unique differentiation potential, mesenchymal stem cells are being widely considered as a cell therapy for periodontal regeneration. In this context, the objective is to present the current knowledge in the literature about the potential of mesenchymal cells in the process of periodontal tissue regeneration. Electronic databases were used: national library of medicine national institutes of health (PUBMED), Virtual Health Library (VHL) and Scielo, to search and identify studies that answered the guiding question of this integrative literature review. As a search strategy for articles, key words were selected using the descriptors in health sciences (DeCS): “Doença Periodontal/Periodontal disease”, “Células mesenchymal/Mesenchymal cells”, “Engenharia tecidual/Tissue engineering”, “Ligamento periodontal/ Periodontal ligament” and “Periodontal regeneration”. The studies presented data proving the effectiveness of using oral mesenchymal stem cells, all studies reported that they can be considered as a treatment option in the regeneration of periodontal tissues. Stem cells have a strong potential to be used in the regeneration of periodontal tissues, when compared to conventional regeneration therapies.

Keywords: Mesenchymal cells; Tissue engineering; Periodontal ligament; Periodontal regeneration.

1 INTRODUÇÃO

Restaurar estruturas periodontais perdidas pela doença periodontal é um dos grandes desafios da odontologia, devido a limitação de regeneração desses tecidos (COSTA *et al.*, 2022). As abordagens regenerativas favorecem a formação de novas estruturas periodontais, danificadas pelo processo patológico, como osso alveolar, ligamento periodontal e cemento (LIN *et al.*, 2021).

Nesse sentido, novas técnicas e opções de tratamento têm sido avaliadas, entre elas, a engenharia de tecidos e terapias baseadas em células. Estudos mostram que as células-tronco mesenquimais podem ser utilizadas no tratamento periodontal, sendo uma técnica vantajosa e promissora na regeneração tecidual com possíveis aplicações clínicas (COSTA *et al.*, 2022).

As células-tronco mesenquimais são instrumentos importantes na área da odontologia regenerativa, vez que, são células que possuem grande capacidade de multiplicação, diferenciação em outros tipos celulares e constituintes de tecidos especializados e com competência imunomoduladora (FERREIRA; GRECK, 2020). Dessa forma, estudos com células-tronco estão em evidência, pois, possuem aplicação na regeneração de tecidos lesados (AMORIM *et al.*, 2017).

A atuação da regeneração tecidual diz respeito a migração celular, proliferação, diferenciação, remodelação da matriz extracelular, assim como angiogênese e osteogênese. Sendo assim, devido ao seu potencial único de diferenciação, as células-tronco mesenquimais estão sendo amplamente consideradas como uma terapia celular para várias doenças (CHEN *et al.*, 2023).

As células-tronco mesenquimais de origem dentária estão mais facilmente disponíveis e acessíveis, quando são comparadas as células-tronco mesenquimais da medula óssea ou as células-tronco embrionárias (CHISINI *et al.*, 2019). As células-tronco do ligamento periodontal e as células-tronco do folículo dental apresentam uma forte capacidade de formar estruturas semelhantes ao ligamento periodontal, cemento e osso alveolar, devido a isso, são as principais candidatas para aplicação na regeneração dos tecidos periodontais (CHEN *et al.*, 2023).

Dessa forma, as abordagens regenerativas baseadas na engenharia de tecidos têm a finalidade de restaurar o aparato biológico natural, que os materiais sintéticos não conseguem promover. Ainda que um campo novo na Odontologia, as abordagens regenerativas utilizando células mesenquimais estão sendo avaliadas com o objetivo de melhorar o potencial das terapias regenerativas dos tecidos periodontais (CHISINI *et al.*, 2019).

Assim, o objetivo desse estudo foi o de apresentar o conhecimento atual da literatura sobre o potencial das células mesenquimais no processo da regeneração dos tecidos periodontais e também discutir novas perspectivas sobre a temática, através de uma revisão integrativa da literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Apresentar o conhecimento atual da literatura sobre o potencial das células mesenquimais no processo da regeneração dos tecidos periodontais.

2.2 Objetivos Específicos

- Apresentar os tipos de células-tronco encontradas no periodonto;
- Expor as possibilidades de uso das células mesenquimais na regeneração periodontal;
- Analisar e discutir estudos que fomentem o potencial regenerativo das células mesenquimais.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Estruturas do periodonto

O periodonto é um órgão complexo constituído por tecidos moles (gengiva e ligamento periodontal) e duros (osso alveolar e cimento) com a função de envolver e sustentar os dentes, além da capacidade de resistir e dispersar as forças mastigatórias de forma organizada (HAN *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2022). Cada tecido periodontal possui uma estrutura especializada e essas características estruturais definem diretamente sua função. Dessa forma, o bom funcionamento do periodonto depende da integridade estrutural e da interação entre os seus componentes (MUÑOZ-CARRILLO *et al.*, 2020).

3.1.1 Gengiva

A gengiva é caracterizada por ser um epitélio escamoso estratificado com uma lâmina própria de tecido conjuntivo subjacente que se liga firmemente ao osso. É a estrutura que cobre a parte do osso alveolar que contém o dente e a parte cervical do dente. (MUÑOZ-CARRILLO *et al.*, 2020). O principal componente celular desse epitélio oral é o queranócito, mas também estão presentes os não queranócitos, que são as células de Langerhans, células de Merkel, melanocitos e células inflamatórias (linfócitos). A camada de tecido conjuntivo, é composta por fibroblastos, células imunes, células endoteliais vasos sanguíneos e linfáticos, elementos

neurais, além de uma matriz extracelular composta por proteínas colágenas e não colágenas (HAN *et al.*, 2013).

O epitélio gengival é formado por três regiões: epitélio oral, epitélio sulcular e epitélio juncional. Por meio da proliferação e diferenciação dos queratinócitos, essas células realizam a proteção de estruturas, fornecendo características de impermeabilidade e uma troca seletiva com o meio oral (IESPA *et al.*, 2022). O epitélio juncional possui um papel importante, visto que, ele sela os tecidos periodontais do ambiente oral, dessa forma, a sua integridade é de primordial importância para a manutenção da saúde periodontal (MUÑOZ-CARRILLO *et al.*, 2020).

A gengiva é diferenciada em três tipos: gengiva livre, gengiva interdental e gengiva inserida (MUÑOZ-CARRILLO *et al.*, 2020). A gengiva livre ou marginal circunda a cervical do dente no limite amelocementário. A gengiva inserida, possui esse nome por aderir-se ao osso alveolar, se estendendo desde o fundo de sulco gengival até a junção mucogengival. A gengiva interdental, está localizada entre os dentes, preenchendo o espaço interproximal, possui um formato piramidal (IESPA *et al.*, 2022).

3.1.2 Ligamento Periodontal

O ligamento periodontal consiste em um tecido conjuntivo fibroso altamente especializado, situado entre o cemento, recobrimdo a raiz dentária e o osso que forma a parede do alvéolo. É um tecido altamente vascularizado, resultando na alta taxa de renovação dos seus constituintes celulares e extracelulares, é formado por células e um componente extracelular de fibras colágenas e uma matriz extracelular não colágena (HAN *et al.*, 2013). As células presentes nessa estrutura são: osteoblastos e osteoclastos, fibroblastos, restos epiteliais de Malassez, monócitos e macrófagos, células mesenquimais indiferenciadas e cementoblastos (MUÑOZ-CARRILLO *et al.*, 2020).

Caracteriza-se por ser uma articulação fibrosa craniofacial dinâmica e biomecanicamente ativa, fornecendo uma interface direta entre os dentes e o osso alveolar de suporte, que tem a função de fixar os dentes ao osso alveolar. Além disso, ele facilita o deslocamento do dente dentro do alvéolo e atua amortecendo e distribuindo as forças mastigatórias cíclicas, como também sustenta a remodelação do tecido em resposta às forças mecânicas no cemento e no osso (SWANSON *et al.*, 2022). As funções do ligamento periodontal podem ser divididas em: função física, função formativa e remodeladora e função nutricional e sensorial (YADAV *et al.*, 2022).

A função física está relacionada com o fornecimento de um revestimento de tecido mole, que protege os vasos e nervos de lesões por forças mecânicas, além da transmissão de forças oclusais até o osso. As células do ligamento periodontal participam da formação e reabsorção do cemento e osso, que acontece durante a movimentação dentária fisiológica e durante a reparação de ferimentos, caracterizando assim, a função formativa e remodeladora. O ligamento periodontal possui fibras nervosas capazes de transmitir sensações táteis, de pressão e dor, bem como fornece nutrientes para o cemento, osso alveolar e gengiva por meio dos vasos sanguíneos, além de fornecer drenagem linfática, correspondendo a função nutricional e sensorial (YADAV *et al.*, 2022).

3.1.3 Osso alveolar

O Osso alveolar, junto com o cemento e o ligamento periodontal, compõem o aparelho de inserção do dente, dessa forma, sua principal função é distribuir as forças geradas pela mastigação e outros contatos (MUÑOZ-CARRILLO *et al.*, 2020). Está firmemente ligado ao osso basal da mandíbula e constitui o processo alveolar, sua função é de remodelação durante a função normal e durante o aumento da carga mecânica (HAN *et al.*, 2013).

É o componente do periodonto que envolve os dentes e forma o alvéolo dentário. O osso do alvéolo é uma placa cortical densa, onde se inserem as fibras principais do ligamento periodontal, chamadas de fibras de Sharpey. Reveste diretamente o alvéolo e o aspecto interno do osso alveolar é denominado de osso em feixe, que é penetrado por muitos canais vasculares que se comunicam entre o osso trabecular e o ligamento periodontal. (HAN *et al.*, 2013; HUGHES, 2015).

3.1.4 Cimento

O cemento é definido como um tecido conjuntivo avascular, semelhante ao osso, que reveste a raiz do dente e está firmemente interligado com a dentina da raiz. A camada de cemento acelular, definida como cemento primário, é a camada recobre a porção cervical da raiz, aderida à dentina radicular, enquanto a porção apical da raiz é recoberta pelo cemento celular ou secundário, local onde os cementoblastos, as células formadoras de cemento, permanecem aprisionadas em lacunas dentro de sua própria matriz. O cemento primário possui a função de ancorar os feixes de fibras do ligamento periodontal ao dente, e o secundário tem papel adaptativo, permitindo o movimento dentário (HAN *et al.*, 2013).

Diferentemente do osso alveolar, o cemento não possui vasos sanguíneos e linfáticos, não possui inervação e não sofre remodelação ou reabsorção fisiológica, mas destaca-se por

continuar depositando-se ao longo da vida (MUÑOZ-CARRILLO *et al.*, 2020). Formado por cerca de 50% de mineral (hidroxiapatita inorgânica) e 50% de matriz orgânica, o colágeno tipo I é o componente orgânico predominante, constituindo cerca de 90% da matriz orgânica, os colágenos do tipo III e XII também são encontrados (HAN *et al.*, 2013).

3.2 Doença periodontal

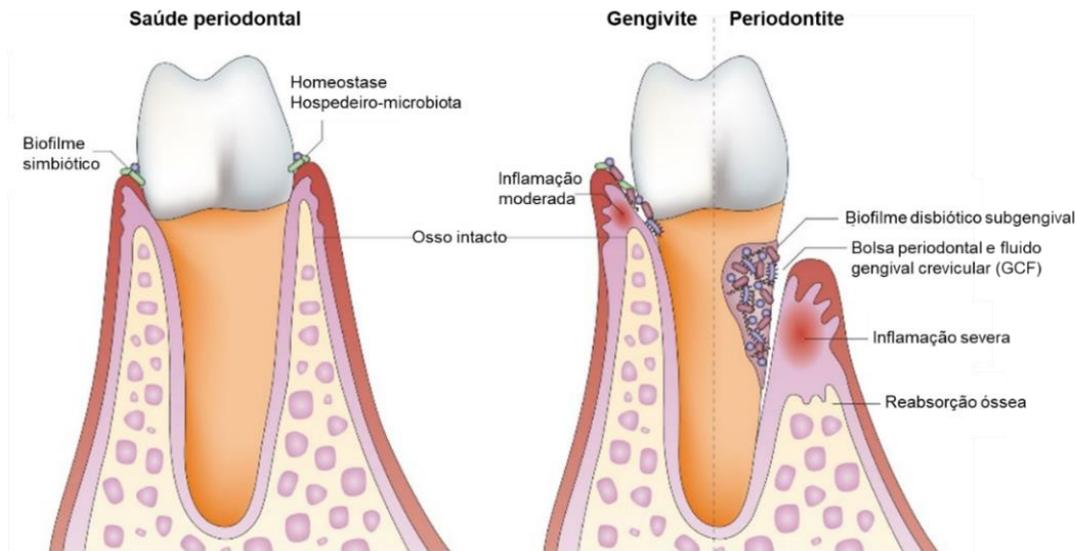
As doenças periodontais referem-se a distúrbios inflamatórios conhecidos, como a gengivite e periodontite, que tem como principal causa uma microbiota patogênica no biofilme subgengival. A presença de bactérias induz a produção de citocinas e quimiocinas através do epitélio gengival, resultando na expressão de moléculas de adesão, aumento da permeabilidade dos capilares gengivais e quimiotaxia de neutrófilos polimorfonucleares através do epitélio juncional e no sulco gengival (SILVA *et al.*, 2015).

A doença periodontal provoca danos aos tecidos dentários, incluindo a gengiva, cemento, o ligamento periodontal e o osso alveolar (AMATO *et al.*, 2022). A fase inicial da doença periodontal é conhecida como gengivite, sendo caracterizada pela presença de uma inflamação resultante da presença de bactérias presentes na margem gengival, podendo ou não progredir para a periodontite. Caracteriza-se clinicamente pela presença de biofilme, eritema, edema, sangramento, sensibilidade, aumento do exsudato gengival, ausência de perda de inserção, sem perda óssea. Dessa forma, essa condição pode ser reversível após a remoção da placa bacteriana (FRÓES *et al.*, 2020).

A periodontite caracteriza-se por inflamação gengival, perda do nível clínico de inserção clínica, perda óssea alveolar radiográfica, bolsa periodontal, sangramento gengival e mobilidade dentária (AMATO *et al.*, 2022). O início do processo inflamatório e a progressão da doença periodontal dependem de fatores relacionados ao hospedeiro, como a desregulação dos mecanismos imunorreguladores, imunodeficiências, doenças sistêmicas que afetam os tecidos periodontais, como diabetes, artrite reumatoide, doenças cardiovasculares ou obesidade. Além disso, o tabagismo, estresse e envelhecimento, são considerados fatores de risco que podem afetar a resposta imune do hospedeiro (GORIUC *et al.*, 2023).

A homeostase do periodonto depende do equilíbrio entre as defesas imunológicas do hospedeiro e os ataques microbianos (Figura 1). Quando uma comunidade microbiana disbiótica desorganiza um hospedeiro suscetível, ocasiona uma resposta inflamatória, que é mediada pelo sistema imunológico do hospedeiro, desencadeando a quebra das estruturas de suporte do periodonto, dando início ao quadro da periodontite (WANG *et al.*, 2020).

Figura 01. Progressão da doença periodontal.



Fonte: Adaptado do Hajishengallis (2015).

Na fase inicial, a disbiose normalmente é induzida pela ausência de higiene que causa o acúmulo de diferentes tipos de bactérias, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) e, mais especificamente, as do complexo vermelho: *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) e *Treponema denticola* (HERNÁNDEZ-MONJARAZ *et al.*, 2018). Quando a microbiota disbiótica desencadeia o surgimento da doença periodontal, a resposta imune deixa de ser aguda e passa a ser crônica, ocasionando a degradação periodontal (GORIUC *et al.*, 2023).

O ambiente subgingival possibilita um caminho para a comunidade microbiana devido ao enriquecimento de mediadores inflamatórios (WANG *et al.*, 2020). Sendo assim, o acúmulo de bactérias no sulco gengival provoca a migração de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs), células T, células B e monócitos, dessa forma, essas células junto com as células do epitélio gengival, secretam citocinas como a interleucina IL-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral α (TNF- α) e moléculas de adesão como endogлина e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1). Essas citocinas aumentam a adesão de neutrófilos e monócitos às células endoteliais e aumentam a permeabilidade dos capilares gengivais, causando o acúmulo de leucócitos na zona de infecção (HERNÁNDEZ-MONJARAZ *et al.*, 2018; GORIUC *et al.*, 2023).

Os neutrófilos também sintetizam substâncias citotóxicas e enzimas hidrolíticas, como as metaloproteinases da matriz (MMPs) ou espécies reativas de oxigênio (EROs), essas substâncias estão relacionadas com a destruição e inflamação dos tecidos. Elas também liberam um ativador do receptor ligante do fator nuclear Kappa-B (RANKL), envolvido na reabsorção óssea periodontal. O RANKL é conhecido como uma proteína de membrana do tipo II e

pertence à família do fator de necrose tumoral (TNF), que afeta o sistema imunológico e regula os processos regenerativos ósseos e a remodelação óssea (GORIUC *et al.*, 2023).

Os macrófagos que chegam na área da lesão, produzem prostaglandina 2, níveis exacerbados dessa molécula juntamente com IL-1 β , aumentam a ligação de PMNs e monócitos às células endoteliais, atenuando a inflamação, bem como, junto com a IL-6 e TNF- α , induzem os osteoclastos a ativar e reabsorver o osso alveolar. Além disso, os capilares locais liberam uma quantidade exacerbada de soro, esse soro é convertido em um fluido tecidual que possui peptídeos inflamatórios, que são transportados para o sulco gengival. O aumento de líquido gengival causa aumento de volume nos tecidos (HERNÁNDEZ-MONJARAZ *et al.*, 2018).

Todos esses mecanismos afetam os tecidos gengivais, o ligamento periodontal e o osso alveolar que tem a função de sustentar os dentes. Logo, caso essa situação persista, a adesão epitelial é destruída e a crista óssea alveolar perde altura, sendo possível observar clinicamente pela mobilidade dentária e a formação de bolsas periodontais, causando o acúmulo maior de bactérias e a progressão da doença, destruindo completamente o ligamento periodontal, o osso alveolar degenera-se e por fim o dente é perdido (HERNÁNDEZ-MONJARAZ *et al.*, 2018).

3.3 Terapias periodontais

As terapias periodontais possuem o objetivo de deter a progressão da doença periodontal, assim como, regenerar as estruturas perdidas. No entanto, a regeneração periodontal mostra-se bastante complexa, envolvendo uma sequência ordenada de eventos biológicos, como adesão celular, migração, proliferação e diferenciação (RESHMA *et al.*, 2022).

O tratamento tradicional para pacientes com doença periodontal é dividido em três fases, que na maioria dos casos se sobrepõem. A primeira fase é destinada a parar a progressão da destruição dos tecidos periodontais, por meio da eliminação dos fatores locais através de orientações de higiene oral associadas a raspagem e alisamento radicular. A segunda fase busca restaurar a função e a estética dos tecidos, e por fim, a terceira fase, que visa prevenir a recorrência da periodontite (HERNÁNDEZ-MONJARAZ *et al.*, 2018).

O tratamento não cirúrgico padrão ouro para defeitos periodontais pela remoção mecânica dos agentes causadores da doença periodontal, é a raspagem e alisamento radicular. A remoção do cálculo subgengival e depósitos de biofilme, tem como principal objetivo criar uma superfície radicular capaz de reinserção com os tecidos periodontais (SWANSON *et al.*, 2022). Na instrumentação subgengival, podem ser incluídos medicamentos antimicrobianos e/ou anti-inflamatórios como adjuvantes locais e sistêmicos (HAAS *et al.*, 2021).

A raspagem e alisamento radicular é realizada através de instrumentos manuais (curetas) e/ou instrumentos sônicos e ultrassônicos. O sucesso da terapia periodontal básica depende da remoção dos depósitos duros e moles das superfícies radiculares, sendo assim, estudos recentes mostram que não existe superioridade em nenhum dos métodos utilizados para remoção dos depósitos subgengivais, no entanto, instrumentos ultrassônicos removem menos estrutura radicular do que instrumentos manuais, mas deixam a superfície mais áspera, dessa forma, a instrumentação manual pode ser utilizada para alisar a superfície radicular após o uso do ultrassom, como um procedimento de acabamento final no tratamento (KRISHNA; STEFANO, 2016).

Alguns locais e/ou pacientes podem não apresentar uma resposta positiva ao tratamento de raspagem e alisamento radicular. Isso pode estar relacionado a fatores microbianos, quando a terapia não consegue converter o processo infeccioso disbiótico para um quadro de equilíbrio homeostático, provavelmente devido a resíduos subgengivais presentes na bolsa periodontal ou a persistência de um quadro infeccioso crônico sem resolução, apesar do desbridamento mecânico. Dessa forma, existe uma busca contínua por terapias adjuntas que possam melhorar os resultados da terapia não cirúrgica (HAAS *et al.*, 2021).

Nenhum tratamento convencional com o intuito de descontaminação da superfície radicular sozinho, tem a capacidade de interromper a progressão da doença ou em combinação com outras abordagens regenerativas, possui a capacidade de regenerar previsivelmente os tecidos periodontais perdidos ou de reconstruir a estrutura e a função normais (SANTONOCITO *et al.*, 2022). Sendo assim, com o avanço dos estudos sobre o processo biológico da regeneração periodontal, em perspectivas futuras, novas estratégias estão sendo avaliadas, como a engenharia tecidual e o uso de células-tronco, podendo abrir novos caminhos para a regeneração tecidual (BALAJI *et al.*, 2020).

3.4 Engenharia Tecidual na terapia regenerativa

A engenharia de tecidos na regeneração periodontal caracteriza-se pela incorporação de células progenitoras expandidas em cultura como os *scaffolds* pré-fabricados, os quais são transplantados para os locais do defeito, com o objetivo de promover a regeneração periodontal. Tradicionalmente, o método utilizado é injetar as células ou construir uma estrutura composta de material celular *in vitro* e, logo após transplantar para o local do defeito periodontal (ZENG *et al.*, 2021). A engenharia de tecidos, também pode ter o potencial de melhorar os resultados dos biomateriais usados atualmente, que frequentemente são caracterizados pela reabsorção

precoce ou persistência, capacidade limitada para reconstruir defeitos graves e que geralmente fornecem resultados imprevisíveis (TAVELLI *et al.*, 2022).

Os componentes básicos da engenharia de tecidos abrangem a interação de três fatores: *scaffolds*, moléculas de sinalização e células, as quais visam a produção de condições funcionais e biocompatíveis para a regeneração tecidual (AMORIM *et al.*, 2017). Os *scaffolds* são estruturas tridimensionais feitas de biomateriais projetados, que promovem as interações célula-biomaterial, adesão celular, sobrevivência, proliferação, diferenciação e deposição de matriz extracelular, além de permitir o transporte de gases e nutrientes e provocar um grau mínimo de inflamação ou toxicidade (GUGLIANDOLO *et al.*, 2021).

Abordagens regenerativas baseadas nos princípios da engenharia de tecidos buscam regenerar o aparato biológico natural, que os materiais sintéticos não conseguem promover (CHISINI *et al.*, 2019). Estudos recentes sobre a capacidade de regeneração do periodonto, suas células-tronco e as possibilidades regenerativas, desencadearam a introdução de uma abordagem terapêutica inovadora baseada em células, com o intuito de melhorar a eficácia e a qualidade da regeneração periodontal (SANTONOCITO *et al.*, 2022).

As terapias regenerativas são classificadas em três abordagens distintas, que frequentemente são utilizadas em conjunto. A primeira caracteriza-se pela implantação de células-tronco mesenquimais (MSC) previamente isoladas e expandidas, semeadas em *scaffolds*, esta é denominada de terapias baseadas em células-tronco ou terapias baseadas em células, quando células diferenciadas são implantadas. A segunda abordagem é chamada de Terapias Mediadas por Fatores de Crescimento, e conta com a capacidade de *scaffolds* e fatores de crescimento implantados de atrair MSC para o local afetado. Por fim, a terceira, baseia-se na bioatividade de *scaffolds* carregados (ou não) com biomoléculas, que são capazes de proporcionar uma adesão adequada e a proliferação de células implantadas ou recrutadas (CHISINI *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de *scaffolds* para uso na regeneração tecidual foi inspirado no princípio de regeneração tecidual guiada (GTR), onde um biomaterial é usado com o objetivo de manter o espaço e promover a formação de um novo tecido periodontal dentro do defeito. Dessa forma, foram desenvolvidos uma variedade de estruturas monofásicas seguindo os princípios de GTR, além disso, a bioatividade é transmitida a esses andaimes através do uso de cargas inorgânicas e/ou adjuvantes biológicos promovendo a formação de osso e ligamento (VAQUETTE *et al.*, 2018).

Existem diferentes tipos de materiais de *scaffolds*, como biomateriais naturais, materiais biocerâmicos e polímeros sintéticos à base de poliéster. Os biomateriais naturais, como o

colágeno e a quitosana, possuem biocompatibilidade e baixa imunogenicidade, além disso, a quitosana, também apresenta propriedades osteoindutoras, antibacterianas e anti-inflamatórias favoráveis, no entanto, são facilmente degradáveis e apresentam propriedades mecânicas pobres (WANG *et al.*, 2022).

Os materiais biocerâmicos, como hidroxiapatita, fosfato β -tricálcico e vidro bioativo, estão sendo amplamente utilizados na regeneração do osso alveolar no periodonto, esses materiais fornecem alta estabilidade mecânica, e possuem propriedades osteocondutoras e osteoindutoras, porém apresentam como desvantagens, alta fragilidade e lenta taxa de degradação (WANG *et al.*, 2022).

Os polímeros sintéticos à base de poliéster, como o ácido polilático, ácido poliglicólico, poli (ácido lático-co-glicólico), e policaprolactona, apresentam como vantagens, suas propriedades físico-químicas ajustáveis, taxas de biodegradação controladas e um processo de fabricação simples e direto, permitindo assim, a produção em massa. Os subprodutos de degradação dos poliésteres podem ser tóxicos, mas são considerados seguros, devido ao número mínimo de partículas residuais que são liberadas de forma lenta. Dessa forma, são comumente utilizados como materiais de regeneração periodontal (WANG *et al.*, 2022).

Portanto, a engenharia tecidual no contexto periodontal vem sendo uma alternativa de tratamento eficiente quando comparada com as terapias de regeneração convencionais, apresentadas no tópico seguinte deste trabalho, apresentando resultados mais confiáveis. A colonização de células-tronco na área periodontal destruída é um dos exemplos da técnica (CHEN *et al.*, 2012). A finalidade dessa regeneração está em restaurar a ancoragem funcional dos dentes através de restauração do ligamento periodontal, incluindo orientação e inserção das fibras de Sharpey entre o osso e a superfície radicular; a neoformação de cemento por cementoblastos na superfície radicular e a restauração na altura óssea da junção amelo-cementária (XIONG *et al.*, 2013).

Pesquisas recentes estão demonstrando que novas abordagens livres de *scaffolds*, baseadas apenas em folhas celulares e consistentes com o uso de fatores recombinantes cultivados, podem apresentar resultados promissores na regeneração periodontal. Uma abordagem livre de arcabouços, seria uma excelente alternativa na regeneração dos tecidos, visto que, isso evitaria os problemas típicos das estruturas artificiais, como biocompatibilidade, infecção ou inflamação (AMATO *et al.*, 2022).

3.4.1 Terapias baseadas em células

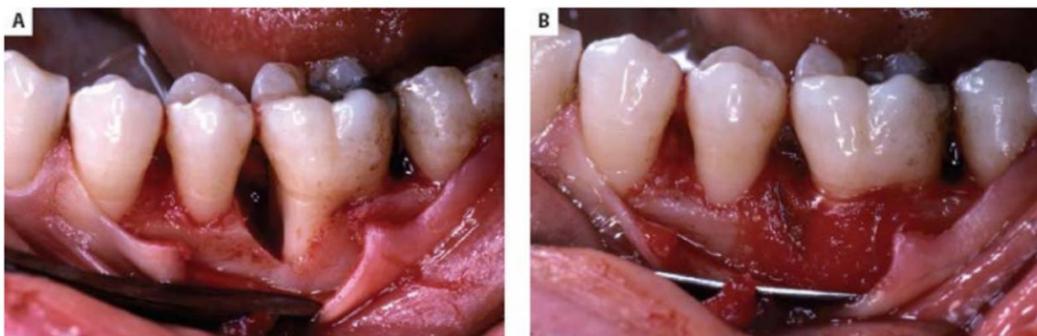
As abordagens cirúrgicas convencionais são amplamente utilizadas, no entanto, mostram sucesso limitado na recuperação dos tecidos danificados durante a periodontite (RESHMA *et al.*, 2022). Com base nisso, o uso de enxertos de substituição óssea, Regeneração Tecidual Guiada (GTR), aplicação de plasma rico em plaquetas, são algumas das abordagens regenerativas que têm sido desenvolvidas para a regeneração dos tecidos periodontais (LIN *et al.*, 2021). Todavia, estudos atuais demonstram resultados limitados, relatando apenas a reconstrução parcial de defeitos ósseos, principalmente em casos avançados (COSTA *et al.*, 2022).

3.4.1.1 Regeneração Tecidual Guiada (GTR)

A Regeneração Tecidual Guiada (GTR) e a Regeneração Óssea Guiada (GBR), trata-se de um sistema que tem potencial de reconstrução do periodonto, inibindo o crescimento de células epiteliais e proporcionando um espaço para o ligamento periodontal e a regeneração óssea alveolar. Nesse método, uma membrana biocompatível é implantada ao redor da lesão periodontal, essa membrana desempenha uma importante função, orientar as células para a proliferação e formação de diferentes tecidos durante a fase de recuperação (Figura 2) (MIRZAEI *et al.*, 2022).

O uso do método da GTR impede que o tecido conjuntivo entre no local de regeneração óssea e interfira na osteogênese, além de criar um espaço sob o retalho cirúrgico, que atua como um andaime para o crescimento de células e vasos sanguíneos. Essa membrana deve possuir algumas propriedades, entre elas, biocompatibilidade, segurança, não alérgica, não tóxica, estabilidade mecânica, manutenção do espaço entre os dentes, manuseio clínico e integração tecidual (MIRZAEI *et al.*, 2022).

Figura 02. Regeneração Tecidual Guiada (GTR) – **A.** Defeito ósseo na região mesial do dente 36. **B.** Tratamento com GTR, utilizando como barreira uma membrana reabsorvível.



Fonte: Lindhe (2018).

Na GTR existem membranas reabsorvíveis e não reabsorvíveis. Entre as membranas não reabsorvíveis, as mais utilizadas são as membranas à base de politetrafluoretileno, no entanto, uma segunda cirurgia para remoção após o uso é obrigatória, dessa forma, caracterizam-se por apresentar alta morbidade pós-operatória. Dessa maneira, com o intuito de superar essas limitações, as membranas reabsorvíveis são feitas de materiais biodegradáveis, evitando a necessidade de uma segunda cirurgia, reduzindo assim, as complicações, no entanto, apresentam baixa previsibilidade em termos de tempo de reabsorção, influenciado pelas características do paciente. Geralmente, essas membranas são feitas de ácido polilático, poliglicólico, poliuretano e colágeno tipo I (CHICHIRICCO *et al.*, 2018).

3.4.1.2 *Enxertos de substituição óssea*

Nos enxertos de substituição óssea, os materiais utilizados para o aumento ósseo podem ser de transplantes naturais (autoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos) e de materiais sintéticos (aloplastos). Esses materiais de enxerto são usados para aplicações clínicas com base na hipótese de que são osteogênicos, osteoindutores, osteocondutores ou possuem essas propriedades combinadas (SHEIKH *et al.*, 2015). Esses enxertos devem ser biocompatíveis, facilmente moldáveis e/ou esculpados, possuir propriedades mecânicas adequadas com uma taxa de substituição ideal, bem integrados ao osso e serem previsíveis com um bom nível de aceitação do paciente (SHEIKH *et al.*, 2017).

O enxerto ósseo pode auxiliar na regeneração óssea através de três métodos diferentes: osteogênese, osteocondução e osteoindução. A osteogênese caracteriza-se pela formação de osso novo através das células contidas nos materiais de enxerto, como osso esponjoso, que possui células vivas capazes de diferenciação e formação óssea. A osteoindução ocorre por meio de um processo químico, no qual as moléculas contidas nos enxertos fornecem um estímulo biológico que induz a progressão de células-tronco mesenquimais em direção à linhagem de osteoblastos. Já a osteocondução funciona através de um efeito físico, onde a matriz do enxerto forma um andaime no qual as células do local receptor podem formar osso novo em um local fechado (BALAJI *et al.*, 2020).

O enxerto ósseo autógeno é colhido do próprio paciente, caracteriza-se pelas suas propriedades osteocondutoras e osteoindutoras, além de conter uma fonte de células progenitoras. Considerado o padrão-ouro quando comparado a outros materiais de enxerto (BALAJI *et al.*, 2020). Os aloenxertos são tecidos retirados da mesma espécie, ou seja, de outro ser humano (SHEIKH *et al.*, 2017). Enquanto que os xenoenxertos são derivados de outras espécies não humanas, existem duas fontes disponíveis, o osso bovino e o coral natural. São

considerados biocompatíveis com os receptores humanos e possuem propriedades osteocondutoras (SHEIKH *et al.*, 2015).

Geralmente os materiais aloplastos são osteocondutores, e não possuem potencial osteoindutor ou osteogênico. (SHEIKH *et al.*, 2017). São os enxertos sintéticos ou inorgânicos e podem ser classificados pela capacidade de ser bioabsorvido. Os materiais absorvíveis são as cerâmicas, fosfato beta-tricálcio, hidroxiapatita (HA), sulfato de cálcio e carbonato de cálcio, já os materiais não absorvíveis incluem, HA poroso, HA denso, biovidro e um polímero revestido de cálcio de metacrilato de etil hidroxila e metacrilato de polimetila (BALAJI *et al.*, 2020).

3.4.1.3 Concentrados de Plaquetas

O plasma rico em plaquetas autólogas é um material útil para promover a regeneração periodontal, é obtido por meio da separação e concentração plaquetária do sangue. As plaquetas possuem proteínas biologicamente ativas que se ligam a uma rede de fibrina em desenvolvimento ou a matriz extracelular, dessa forma, as proteínas criam um gradiente quimiotático para o recrutamento de células-tronco, que se diferenciam e promovem a cicatrização através da regeneração (SANTONOCITO *et al.*, 2022).

O plasma rico em plaquetas é obtido por meio do sangue centrifugado sem qualquer adição de anticoagulante ou de trombina bovina. O produto resultante possui três camadas: camada superior constituída por plasma acelular, coágulo de fibrina rica em plaquetas (PRF) no meio, e na parte inferior está a base corpuscular vermelha. A parte utilizada no tratamento de defeitos periodontais é a parte do meio (SANTONOCITO *et al.*, 2022).

A primeira geração de concentrados de plaquetas autólogas, é o plasma rico em plaquetas (PRP), o qual promove e modula a cicatrização e a regeneração tecidual, assim como, a proliferação celular. No entanto, essa técnica está associada a algumas limitações, como a difícil preparação e o uso de trombina bovina, associada a coagulopatias com risco de vida e liberação de fatores de crescimento a curto prazo (RESHMA *et al.*, 2022).

Devido as desvantagens do PRP, uma segunda geração de concentrados de plaquetas foi desenvolvida, são as fibrinas ricas em plaquetas (PRF), que substitui a necessidade de centrifugação em duas etapas, aditivos bioquímicos e anticoagulantes. (RESHMA *et al.*, 2022). A PRF é definida como um biomaterial de fibrina rico em leucócitos e plaquetas com composição específica e arquitetura tridimensional, onde plaquetas e leucócitos autólogos estão em uma matriz de fibrina complexa auxiliando no processo da cicatrização de lesões nos tecidos (BEGUM *et al.*, 2021).

3.4.1.4 Derivados da Matriz do Esmalte (EDM)

Os EDMs são extratos de esmalte derivados de dentes suínos, compreende várias proteínas, 90% delas são amelogeninas, que induzem a fixação do periodonto no momento da formação do dente. Não amelogeninas, como ameloblastinas tuftelinas, esmaltina e amelotina constituem os outros componentes da EMD (FAN; WU, 2022). A aplicação de EMD na superfície radicular exposta cirurgicamente, está bem estabelecida na terapia periodontal regenerativa no tratamento de locais residuais profundos associados a defeitos intraósseos (JENTSCH *et al.*, 2021).

A EDM possui um papel significativo na odontogênese, através da regulação positiva de fatores de transcrição, bem como, aumenta a expressão de marcadores para células semelhantes a odontoblastos/osteoblastos. No entanto, existe uma grande limitação da composição semelhante ao gel em anormalidades não autossustentáveis, quando o EMD é utilizado sozinho na regeneração periodontal. Dessa forma, para contornar essa limitação, tem sido proposto o uso do EMD em combinação com diferentes biomateriais (FAN; WU, 2022).

3.5 Células-tronco

As células-tronco são tipos celulares com capacidade de multidiferenciação e auto-renovação, com base nessas propriedades, as células-tronco possuem um forte potencial para serem utilizadas na regeneração de tecidos lesados e na recuperação das funções originais dos tecidos (WANG; HUANG, 2021). São classificadas quanto a origem em embrionárias e adultas. As células-tronco embrionárias só podem ser encontradas em embriões humanos e devido ao seu alto poder de diferenciação, são classificadas em totipotentes ou pluripotentes. Enquanto as células-tronco adultas estão presentes no tecido humano já formado, possuem diversas fontes, como medula óssea, fígado, sangue, tecido adiposo e tecidos dentários (FERREIRA; GRECK, 2020).

Podem ser classificadas em Totipotentes, Pluripotente, Multipotente. As totipotentes são encontradas em embriões nos estágios iniciais da divisão celular, entre três e quatro dias de vida intrauterina, elas se diferenciam em todos os tecidos que compõem o corpo humano, inclusive a placenta e os anexos embrionários. As que se diferenciam em parte dos tecidos adultos, são as pluripotentes. Enquanto as multipotentes se diferenciam em quase todos os tecidos humanos, com exceção apenas da placenta e dos anexos embrionários, esse tipo celular é encontrado no embrião a partir do quinto dia de vida intrauterina (FERREIRA; GRECK, 2020).

A terapia com células, tem o objetivo de aumentar o potencial regenerativo das abordagens convencionais, implantando células vivas na área cirúrgica, que irão atuar liberando fatores de crescimento importantes para o processo de cicatrização utilizando princípios da engenharia tecidual (TAVELLI *et al.*, 2022). Para que o transplante dessas células atinja o objetivo de regenerar o periodonto destruído, é fundamental ter pelo menos três fatores: suprimento sanguíneo, sinais moleculares adequados e proliferação, e diferenciação para os precursores celulares que são capazes de regenerar os tecidos perdidos (HERNÁNDEZ-MONJARAZ *et al.*, 2018).

3.5.1 Células-tronco do Ligamento Periodontal (PDLSCs)

Os tecidos dentários são uma excelente fonte alternativa de células-tronco mesenquimais (MSCs), visto que são facilmente acessíveis e com morbidade insignificante ou sem morbidade do doador. Vários tipos de células-tronco derivadas de dentes foram isoladas de tecidos dentários, como polpa dentária, dentes decíduos esfoliados, ligamento periodontal, folículo dentário, papila apical e tecido gengival (AMORIM *et al.*, 2017).

Uma das fontes orais de células tronco é o ligamento periodontal estão presentes vários tipos celulares, como cementoblastos, osteoblastos, fibroblastos, células endoteliais, células nervosas e células epiteliais. Além disso, uma população de células progenitoras, que se organizam em torno dos vasos sanguíneos e apresentam características de células-tronco, essas células podem ser isoladas dos dentes em qualquer estágio de desenvolvimento, condição de saúde e idade do doador (AMATO *et al.*, 2022).

O transplante dessas células para os defeitos periodontais tem demonstrado ser capaz de aumentar a regeneração periodontal, podem se diferenciar em osteoblastos, odontoblastos, adipócitos, células neurais, cementoblastos e condroblastos *in vitro*. Com base nessa característica de diferenciação celular, estudos recentes demonstram que elas podem proporcionar a geração de tecidos de suporte periodontal (AMATO *et al.*, 2022). O isolamento dessas células é realizado por digestão enzimática e estão sendo estudadas para futuras aplicações clínicas (COSTELA-RUIZ *et al.*, 2022).

Essas células demonstraram potencial regenerativo periodontal *in vivo* e são consideradas candidatas ideais para uso na terapia periodontal. Dessa forma, evidências suficientes de estudos pré-clínicos em animais garantem, até o momento, que as células mesenquimais indiferenciadas derivadas do ligamento periodontal são seguras e viáveis para serem usadas na regeneração terapêutica de tecidos. Em contrapartida, é necessário a extração do dente para colher o tecido, que também é menor em origem, devido a essas desvantagens, a

gengiva tem sido considerada uma fonte alternativa de células mesenquimais (SUBBA *et al.*, 2022).

3.5.2 Células-tronco Gengivais (GMSCs)

As células-tronco de origem gengivais apresentam habilidades de auto-renovação, regeneração e diferenciação de multilinhagens, sendo assim, representam uma fonte celular adequada para uso no tratamento e engenharia dos tecidos periodontais. Suas propriedades imunomoduladoras e a acessibilidade dessas células, tem despertado interesse nos pesquisadores para uso na terapia celular (GORIUC *et al.*, 2023).

Esse tecido é composto por uma ampla variedade de tipos celulares e componentes da matriz extracelular. É um tecido de fácil acesso para isolar células-tronco mesenquimais, com o mínimo desconforto durante o procedimento cirúrgico. São obtidas por meio de uma biópsia de tecido conjuntivo extraída cirurgicamente, as células isoladas são obtidas através de digestão enzimática (COSTELA-RUIZ *et al.*, 2022).

A gengiva é facilmente acessível, além disso, após a excisão do tecido gengival, a cicatrização subsequente da ferida é rápida e sem intercorrências. As células-tronco mesenquimais derivadas da gengiva mostraram rápida expansão de células, presença de marcadores de células mesenquimais e diferenciação em linhagens de osteoblastos, adipócitos e condrócitos. Os estudos em animais mostram resultados promissores para uso posterior na regeneração tecidual terapêutica (SUBBA *et al.*, 2022).

3.6 Emprego de Células-Tronco do Ligamento Periodontal na Regeneração do periodonto

A literatura relata que o potencial dos fatores de crescimento na promoção da regeneração periodontal, bem como o seu uso como uma abordagem terapêutica alternativa. Os fatores de crescimento são hormônios polipeptídicos biologicamente ativos, que controlam a função imunológica, proliferação, quimiotaxia e diferenciação das células do epitélio, osso e tecido conjuntivo, eles se ligam a receptores de tirosina quinase específicos da superfície celular, e estão presentes em várias células-alvo, entre elas osteoblastos, cementoblastos e fibroblastos do ligamento periodontal (DEREKA *et al.*, 2006).

Os fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs) são potentes reguladores do crescimento e diferenciação celular. Os FGFs quimiotáticos e mitogênicos possuem capacidade sobre as células de origem mesodérmica e efeito angiogênico, o que torna esses fatores de crescimento importantes na cicatrização e reparo dos tecidos periodontais. Eles estão relacionados com o efeito do aumento do crescimento principalmente de linhas celulares de

fibroblastos, ocasionando angiogênese, migração celular e cicatrização de feridas. Os produtos FGF predominantes são FGF-1 e FGF-2 (DEREKA *et al.*, 2006).

Dessa forma, os fatores de crescimento incluem fatores importantes que promovem a regeneração periodontal. O FGF-2 básico humano recombinante promove a migração e a proliferação de células do PDL e cria um microambiente adequado, além disso, estudos recentes mostram que o FGF-2 básico pode aumentar não apenas osso novo, mas também volume de cimento, fibras de Sharpey, anexos fibrosos e nervos periféricos. Assim, a aplicação de fatores de crescimento recombinantes é uma ferramenta promissora para formação mineral. Os fatores de crescimento são liberados pelas próprias células-tronco, o meio condicionado por PDLSCs, aumenta a regeneração dos tecidos periodontais, suprimindo a resposta inflamatória, através da produção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (OUCHI; NAKAGAWA, 2019).

3.7 Pesquisas com células-tronco, desafios e perspectivas futuras

O campo da pesquisa com células-tronco mesenquimais da medula óssea é um campo de conhecimento amplamente explorado, porém, nas células mesenquimais de origem dentária ainda é um campo novo. Questões relacionadas ao fornecimento e aquisição de células suficientes para fins terapêuticos, prevenção de senescência, proliferação e expansão garantidas sem prejudicar a capacidade de diferenciação, são tópicos relevantes e estão sendo abordadas em ensaios clínicos (HERNÁNDEZ-MONJARAZ *et al.*, 2018). As células-tronco mesenquimais adultas apresentam menos problemas morais, éticos ou de segurança quando são comparadas as células-tronco embrionárias. Além disso, essas células possuem ação imunomoduladora e baixa imunogenicidade (GUGLIANDOLO *et al.*, 2021).

As terapias baseadas no uso de células-tronco enfrentam muitos obstáculos que necessitam de resolução com urgência. O conflito ético em relação ao uso dessas células, é a preocupação mais persistente. As células-tronco mesenquimais têm sido universalmente aceitas e consideradas seguras, mas é necessário o monitoramento e acompanhamento prolongado, essas células devem ser o foco de pesquisas futuras, com o intuito de evitar a possibilidade de formação de tumores após o uso em terapias regenerativas (ALY, 2020).

Outro desafio é caracterizado pela necessidade de desenvolver um protocolo clínico baseado em uma preparação padrão de produtos biológicos derivados de cada paciente. Sendo assim, a redução do custo/benefício desempenhará um papel importante para tornar os procedimentos clínicos acessíveis, além disso, o acúmulo de evidências clínicas sobre a segurança e a eficácia dessa terapia inovadora, levará a uma mudança de paradigma dos tratamentos atuais para os novos (ROATO *et al.*, 2021).

Existe um avanço muito grande nas pesquisas relacionadas ao uso das células-tronco, principalmente em modelos animais, no entanto, o foco principal nos estudos em humanos, são estudos *in vitro*, que são de extrema importância. Dessa forma, é muito comum o transplante de células-tronco em modelo animal, especialmente em camundongos, mas não é possível realizar experimentos semelhantes em humanos por questões éticas, portanto, os cientistas dependem de experimentos *in vivo* para estudar células-tronco humanas e a diferenciação de diferentes linhagens desses tipos celulares (KHORASANI *et al.*, 2021).

As únicas células-tronco que são muito populares para uso *in vivo* nos estudos e aplicações clínicas em humanos, são as derivadas da medula óssea, o acesso a essas células é relativamente fácil, possuem baixo risco de imunogenicidade para transplante, bem como não há risco de formação de tumores no receptor, todas essas propriedades fazem com que as células mesenquimais derivadas da medula óssea, seja o modelo favorito de células-tronco para estudos, pois não há implicações éticas para elas. Os protocolos de diferenciação de células dentárias estão evoluindo, e junto com o uso de biomateriais e fatores de crescimento em meios de cultura definidos, existe uma grande esperança de que o transplante por meio de autoenxertos e aloenxertos se torne amplamente utilizado na prática clínica, para fins terapêuticos (KHORASANI *et al.*, 2021).

4 METODOLOGIA

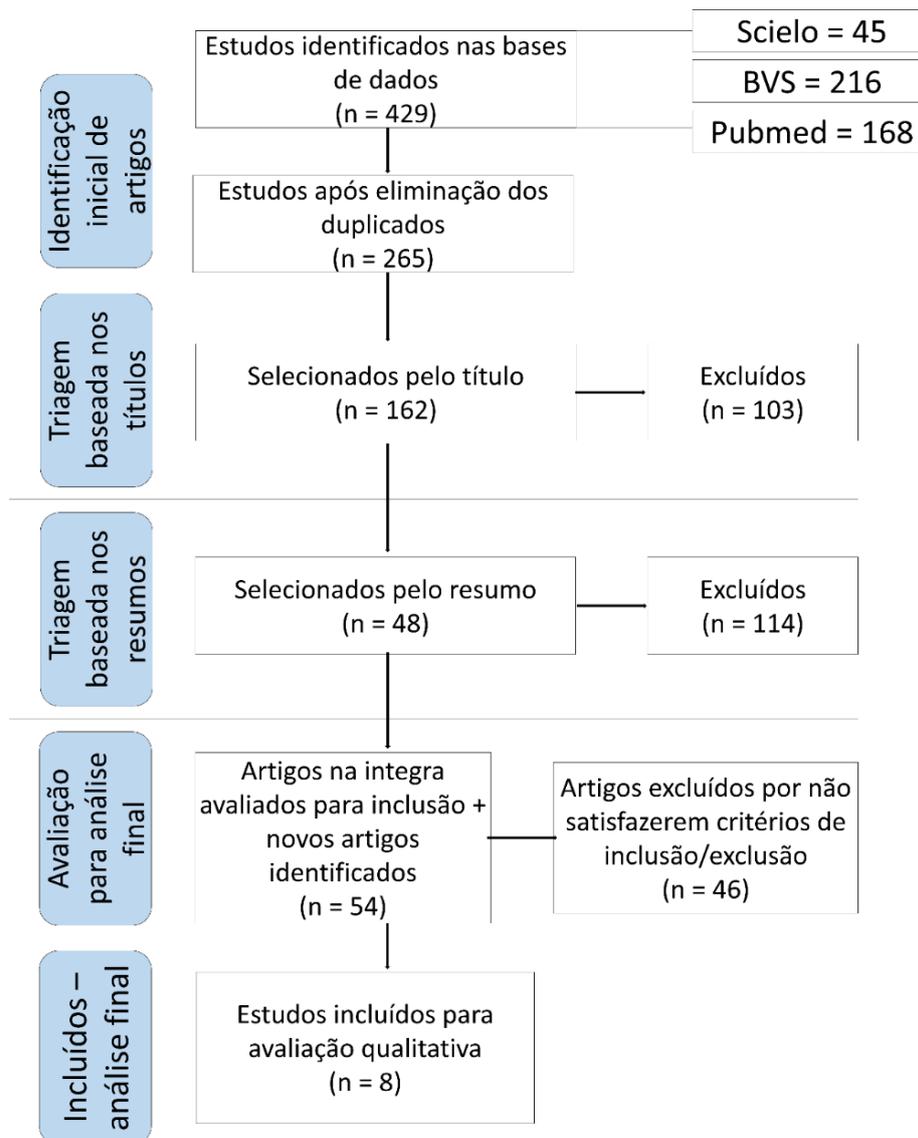
O presente estudo trata-se de revisão integrativa da literatura, executada em cinco fases: elaboração da pergunta norteadora, seguida pela busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados. Partindo da seguinte pergunta norteadora: “Como as células mesenquimais indiferenciadas podem ser úteis na regeneração dos tecidos periodontais?”, a busca dos artigos foi realizada utilizando a *national library of medicine national institutes of health* (PUBMED), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *Scielo*.

Como estratégia de busca dos artigos, foram selecionadas palavras chaves através dos descritores em ciência da saúde (DeCS): “Doença Periodontal/*Periodontal disease*”, “Células mesenquimais/*Mesenchymal cells*”, “Engenharia tecidual/*Tissue engineering*”, “Ligamento periodontal/*Periodontal ligament*” e “Regeneração periodontal/*Periodontal regeneration*”, obtendo assim uma amostra de 429 publicações. Os critérios de inclusão foram os trabalhos em português ou inglês, com texto completo, publicados no período dos últimos 5 anos, que tratassem do tema trabalhado. Foram excluídos os trabalhos repetidos nas bases de dados e sem

a visualização completa, editorial, trabalhos de conclusão de curso, tese, dissertação e artigos que não atendem aos objetivos do presente estudo.

Um único pesquisador fez a leitura do título e do resumo dos artigos selecionados, e aqueles que se enquadravam nos critérios de inclusão foram selecionados para leitura criteriosa na íntegra. Por fim, obteve-se uma amostra de 54 artigos. Após esta etapa, foi realizada leitura criteriosa dos mesmos e excluídos os artigos que fugiam da abordagem do uso de células-tronco do ligamento periodontal como terapia na regeneração dos tecidos periodontais, chegando assim a uma amostra final de 8 artigos (Figura 3).

Figura 03. Fluxograma da identificação, inclusão e exclusão dos estudos.



5 RESULTADOS

Os dados necessários para a realização do estudo em questão foram obtidos por meio da leitura dos artigos na íntegra e os dados levantados foram agrupados no (Quadro 1) com o intuito de sistematizar os achados dos 8 artigos selecionados. Os estudos foram publicados entre os anos de 2020 e 2023.

Dentre os 8 artigos selecionados foram: 3 revisões sistemáticas, sendo 2 com metanálises de estudos clínicos, 4 ensaios clínicos e 1 revisão de literatura. Os resultados obtidos a partir da seleção mencionada, encontram-se representados no quadro abaixo de maneira descritiva, enfatizando os pontos relevantes, a saber, autor e ano de publicação, tipo de estudo, objetivo do estudo, métodos e resultados.

Apesar dos diferentes protocolos de pesquisas e métodos de avaliação encontrados, todos os estudos relataram que as células-tronco mesenquimais orais podem ser consideradas como uma opção de tratamento na regeneração dos tecidos periodontais, tendo em vista os resultados alcançados com o seu uso.

Quadro 1. Informações extraídas dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor, ano	Tipo de estudo	Objetivo	Métodos/Tipos de célula-tronco	Resultados
Yamada et al., 2020	Revisão sistemática	Avaliar sistematicamente a eficácia de terapias mediadas por células dentárias em comparação com os métodos atuais baseados em evidências em pacientes humanos.	Ensaaios clínicos utilizando células derivadas do ligamento periodontal e células derivadas da gengiva foram conduzidos para tratamento da doença periodontal e aumento gengival, respectivamente.	Dentre os 20 estudos selecionados, 16 mostraram benefícios clínicos das terapias de transplante celular. Além disso, nenhum estudo relatou eventos adversos que possam ter sido associados ao transplante de células.
Qiu et al., 2020	Ensaio clínico	Fornecer uma base teórica para a aplicação de células-tronco mesenquimais gengivais (GMSCs) na regeneração periodontal no futuro.	Comparar o efeito das células-tronco mesenquimais gengivais (GMSCs) na regeneração periodontal e o mecanismo subjacente com o efeito das células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs) usando um modelo de defeito periodontal em ratos.	A quantidade de tecido periodontal neoformado foi significativamente maior nos grupos GMSCs e PDLSCs do que nos outros grupos, sem diferença significativa entre esses dois grupos. O transplante de GMSCs pode promover significativamente a regeneração periodontal em ratos e alcançar o mesmo efeito que o PDLSCs.
Subba et al., 2021	Ensaio clínico	Isolar e estabelecer uma cultura primária de GMSCs e PDLSCs humanos dos mesmos indivíduos periodontais saudáveis e comparar suas bases	Tecidos gengivais e do ligamento periodontal (PDL) foram coletados de dentes pré-molares extraídos de cinco indivíduos saudáveis e	Os resultados indicam que tanto as GMSCs quanto as PDLSCs apresentam características celulares e potencial de diferenciação mesenquimal

		biológicas, propriedades e avaliar seu potencial de diferenciação <i>in vitro</i> .	culturas primárias foram estabelecidas.	semelhantes. Podem servir como uma fonte igualmente potente de células-tronco para uso em terapias periodontais baseadas em células.
Zhao et al., 2022	Ensaio clínico	Investigar a capacidade osteogênica de exossomos derivados de células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs-Exossomos) e o efeito de PDLSCs-Exossomos com hidrogel no reparo de defeito ósseo alveolar em ratos.	As PDLSCs foram obtidas através de cultura primária de células, e as PDLSCs-Exossomos foram purificadas pelo método de ultracentrifugação.	Em comparação com o grupo controle e o grupo hidrogel, os ratos do grupo hidrogel com exossomos apresentaram maior formação óssea. Os resultados mostram que o hidrogel liberou com sucesso células-tronco para reparar defeitos ósseos alveolares.
Chauca-Bajaña et al., 2022	Revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos	Avaliar a eficácia das células-tronco mesenquimais (CTMs) na regeneração de defeitos ósseos periodontais em modelos animais.	Três grupos foram considerados: Grupo 1: CTMs isoladas ou misturadas com materiais regenerativos. Grupo 2: somente materiais regenerativos. Grupo 3: sem material regenerativo nem CTMs.	As células-tronco apresentam maior capacidade regenerativa periodontal do que outros materiais regenerativos isolados.
Amato et al., 2022	Revisão de literatura	Discutir a utilidade clínica das células-tronco na regeneração periodontal, revisando a literatura relevante que avalia o potencial periodonto-regenerativo das células-tronco.	Células-tronco mesenquimais derivadas dos tecidos dentários	As CTMs são uma fonte promissora para a regeneração periodontal. Eles têm o potencial de ser uma ótima alternativa às terapias adotadas atualmente, contornando as limitações associadas aos biomateriais artificiais.
Sun et al., 2023	Revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos	Avaliar a eficácia e a segurança da terapia baseada em células-tronco na regeneração periodontal através da estimativa das aplicações clínicas anteriores e recentes.	Foram analisados cinco estudos clínicos randomizados e controlados, incluindo 118 pacientes.	Os resultados desta metanálise demonstraram que a terapia baseada em células-tronco mostrou melhores efeitos terapêuticos no nível clínico de inserção, profundidade de sondagem de bolsa e distância linear da crista óssea ao fundo do defeito em comparação com o grupo livre de células.
Alves et al., 2023	Ensaio clínico	Explorar a capacidade proliferativa e osteogênica das PDLSC para aplicações na regeneração periodontal, comparando o potencial osteogênico/periodontal das CTM derivadas de diferentes fontes adultas, como medula óssea, tecido adiposo.	As PDLSC foram obtidas de terceiros molares humanos saudáveis extraídos cirurgicamente, enquanto as células derivadas da medula e do tecido adiposo foram obtidas a partir de um banco de células previamente estabelecido.	Os achados sugerem que as PDLSC podem ser uma fonte celular promissora para a regeneração periodontal, apresentando maior potencial proliferativo e osteogênico.

Fonte: Próprio autor, 2023.

6 DISCUSSÃO

De acordo com Yamada *et al.*, (2020), o principal órgão que necessita de regeneração é o dente, juntamente com os tecidos periodontais. Devido à capacidade limitada das abordagens regenerativas utilizadas atualmente, uma abordagem baseada em células foi desenvolvida. As células-tronco são os componentes mais críticos para a regeneração e desempenham um papel fundamental na engenharia de tecidos e na medicina regenerativa, tal assertiva vai em consonância com os resultados do presente estudo, que indicaram que as células derivadas do ligamento periodontal e células derivadas da gengiva mostraram efeitos clínicos favoráveis na regeneração tecidual em pacientes.

Na atualidade, a terapia periodontal regenerativa é feita por meio da eliminação do patógeno microbiano, seguida da aplicação de biomateriais nos defeitos intraósseos, com o objetivo de proporcionar a cicatrização de feridas. No entanto, apesar da ampla variedade de biomateriais e fatores de crescimento disponíveis, sua aplicação clínica tem demonstrado que sua eficácia é controversa (AMATO *et al.*, 2022). Dessa forma, o reparo de defeitos ósseos alveolares ainda é um problema clinicamente significativo e a terapia com células-tronco tem se mostrado um tratamento eficaz para o reparo ósseo (ZHAO *et al.*, 2022).

No estudo de Chauca-Bajaña *et al.*, (2022), observaram que a regeneração periodontal com células-tronco mesenquimais (CTMs) isoladamente ou misturadas a outros materiais regenerativos, ofereceu melhores resultados regenerativos do que aqueles obtidos para o grupo com apenas materiais regenerativos. Nesse estudo, os resultados obtidos em relação à regeneração do cimento radicular e do osso alveolar, quando comparados o tamanho do efeito entre o Grupo 1 (células-tronco) e o Grupo 2 (materiais regenerativos), o estudo mostrou que o Grupo 1 apresentou maior regeneração dos tecidos periodontais do que o Grupo 2. Sendo assim, as células-tronco apresentam maior capacidade regenerativa periodontal do que outros materiais regenerativos isolados.

Alves *et al.*, (2023), sugerem que o ligamento periodontal (PDL) pode ser uma fonte celular promissora para aplicações na engenharia de tecidos periodontais. Quando comparadas com outras fontes de células mesenquimais, que são comumente utilizadas na engenharia de tecidos, as células-tronco mesenquimais derivadas do PDL, exibiram capacidade proliferativa e potencial osteogênico superior, além disso, caracterizam-se pela facilidade e acesso menos invasivo do que outras fontes celulares. Além disso, quando comparadas às CTMs, as PDLSCs (células-tronco mesenquimais derivadas do ligamento periodontal) são mais amplamente

disponíveis, têm menos preocupações éticas e possuem menor custo, o que as torna uma candidata adequada para a reparação óssea (ZHAO *et al.*, 2022).

Em relação ao potencial osteogênico das células, Alves *et al.*, (2023), relatam em seus estudos, que as PDLSCs apresentam um aumento da capacidade osteogênica *in vitro* em relação às células derivadas de outras fontes, como da medula óssea e do tecido adiposo, nesse estudo, os resultados mostraram que apenas as PDLSCs expressou a OPN (Osteopontina), uma proteína não colagenosa da matriz extracelular óssea, importante na proliferação e migração celular, além de apresentarem um aumento significativo nos níveis de expressão gênica de marcadores osteogênicos/periodontais em comparação com as outras fontes. Dessa forma, as PDLSCs mostraram resultados promissores para aplicações na engenharia de tecidos periodontais, proporcionando maior capacidade proliferativa e osteogênica.

Em seus estudos, Sun *et al.*, (2023), avaliaram a eficácia clínica atual do transplante de células-tronco para pacientes com periodontite, em comparação com tratamentos livres de células. Concluíram que a terapia baseada em células-tronco na doença periodontal, apresenta resultados favoráveis na formação de novo osso, cemento e PDL em defeitos periodontais. Os resultados demonstraram que a terapia baseada em células pode diminuir o nível de perda de inserção clínica, profundidade de sondagem e distância linear da crista óssea ao fundo do defeito, porém apresentam resultados insignificantes sobre a recessão gengival e a junção cimento-esmalte. Consoante, Yamada *et al.*, (2020), relataram melhora nos índices periodontais, como profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e altura óssea radiográfica.

As células derivadas do tecido dental são boas candidatas à terapia periodontal, pois são obtidas do próprio campo odontológico, como o ligamento periodontal e a gengiva (YAMADA *et al.*, 2020). Conforme, Subba *et al.*, (2021), tanto as GMSCs (células-tronco mesenquimais derivadas da gengiva) quanto as PDLSCs apresentam características celulares (morfologia, CFUs, PDT e marcadores de superfície celular) e potencial de diferenciação mesenquimal (adipogênica e osteogênica) semelhantes. Dessa forma, podem servir como uma fonte igualmente potente de células-tronco para uso em terapias periodontais baseadas em células.

Quando adequadamente estimuladas, as PDLSCs demonstraram seu potencial regenerativo *in vivo*, tornando-se candidatas ideais para uso na terapia periodontal, elas expressaram marcadores de MSC e se diferenciaram em células semelhantes a cementoblastos, adipócitos e células formadoras de colágeno em modelos animais (SUBBA *et al.*, 2021). Consoante, Zhao *et al.*, (2022), isolaram com sucesso PDLSCs de PDLs humanas, os resultados

dos experimentos de diferenciação demonstraram que as PDLSCs são capazes de diferenciação osteogênica e adipogênica *in vitro*.

Em contrapartida, é necessário extrair o dente para colher o tecido, que também é menor em sua origem, devido a essas desvantagens, a gengiva tem sido considerada como uma fonte alternativa de MSCs, pois o tecido gengival pode ser acessado mais facilmente na rotina odontológica sem a necessidade de extração dentária. As evidências atuais sugerem que as GMSCs demonstram um fenótipo estável em culturas de longo prazo e podem ser superiores inclusive às células derivadas da medula óssea para uso na terapia regenerativa baseada em células (SUBBA *et al.*, 2021).

No estudo de Qiu *et al.*, (2020), os autores compararam o efeito das GMSCs na regeneração periodontal e o mecanismo subjacente com o efeito das PDLSCs usando um modelo de defeito periodontal em ratos, ao final de 4 semanas, nos grupos GMSCs e PDLSCs, todos os espécimes mostraram nova formação óssea, com aumento significativo do osso alveolar, preenchendo quase totalmente o defeito, além de apresentar um tecido conjuntivo mais organizado entre o osso neoformado e a superfície radicular. Bem como, nenhuma anquilose, foi encontrada no experimento. Como também, não foram observadas diferenças significativas na área ou altura do osso neoformado entre os grupos GMSCs e PDLSCs.

Evidências *in vitro* e *in vivo* mostraram que as PDLSCs estão envolvidas na regulação da homeostase do periodonto e regeneração dos tecidos periodontais (SUBBA *et al.*, 2021). De maneira geral, as células-tronco mesenquimais são uma fonte promissora para a obtenção da regeneração periodontal, além disso, essas células são úteis não apenas na regeneração do periodonto, mas também apresentam potencial resolução de infecção, devido ao seu papel imunomodulador (AMATO *et al.*, 2022).

Nenhum efeito adverso que possa ter sido associado ao transplante dessas células foi relatado, evidenciando a segurança da terapia baseada em células derivadas do tecido dental. No entanto, é necessário estabelecer métodos adequados para obtenção e cultivo de células-tronco e gerar *scaffolds* eficazes (YAMADA *et al.*, 2020). Por fim, mais investigações em humanos são necessárias, para avaliar sua aplicabilidade clínica e revolucionar a abordagem clínica quando se trata de regeneração periodontal (AMATO *et al.*, 2022).

7 CONCLUSÃO

As células mesenquimais são células que possuem capacidade de diferenciação e renovação, com base nisso, a terapia com células possui o objetivo de aumentar o potencial regenerativo das abordagens convencionais utilizadas na prática clínica. Dessa forma, com a

realização dessa revisão integrativa, foi possível concluir que as células-tronco possuem um forte potencial para serem utilizadas na regeneração dos tecidos periodontais, quando comparadas com as terapias de regeneração convencionais.

Portanto, através desse estudo, verificou-se que os tecidos dentários são uma excelente fonte alternativa de MSCs, visto que, apresentam menos problemas morais e éticos, quando comparadas a outras fontes celulares, são facilmente acessíveis e não causam morbidade ao doador. Nesse trabalho, o foco central foi nas células-tronco derivadas do ligamento periodontal e da gengiva, tendo em vista os resultados encontrados, conclui-se que o uso dessas células no tratamento dos defeitos periodontais mostra-se capaz de aumentar a regeneração periodontal, tornando-as candidatas ideais para uso na terapia periodontal regenerativa.

REFERÊNCIAS

- ALVES, L. et al. Enhanced Proliferative and Osteogenic Potential of Periodontal Ligament Stromal Cells. **Biomedicines**. v.11, p.1352. 2023.
- ALY, R.M. Current state of stem cell-based therapies: an overview. **Stem Cell Investigation**. v.7, n.8, 2020.
- AMATO, M; SANTONOCITO, S; VIGLIANISI, G; TATULLO, M; ISOLA, G. Impact of Oral Mesenchymal Stem Cells Applications as a Promising Therapeutic Target in the Therapy of Periodontal Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. v.23, p. 13419. 2022.
- AMORIM, B.R. et al. Mesenchymal stem cells in periodontics: new perspectives. **Rev. Gaúch Odontol**. v.65, n.3, p. 254-259, 2017.
- BALAJI, V.R; MANIKANDAN, D; RAMSUNDAR, A. Bone grafts in periodontics. **Matrix Science Med**. v.4, p.57-63, 2020.
- BEGUM, N; KEERTHIGA, B; SUDHAKARA, U. Role of Platelet Concentrates in Periodontal Regeneration- An Overview. **International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Topics**. v.2, n.8, 2021.
- CHAUCA-BAJÁNA, L. et al. Regeneration of periodontal bone defects with mesenchymal stem cells in animal models. Systematic review and meta-analysis. **Odontology**. v.111, p.105-122, 2023.
- CHEN, F.M; SUN, H.H; LU, H; YU, Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. **Biomaterials**. v.33, n.27, p.6320-6344, 2012.
- CHEN, L; ZHU, S; GUO, S; TIAN, W. Mechanisms and clinical application potential of mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles in periodontal regeneration. **Stem Cell Research & Therapy**. v.14, n.26, 2023.
- CHICHIRICCO, P.M. et al. In situ photochemical crosslinking of hydrogel membrane for Guided Tissue Regeneration. **Dental Materials**. v.34, n.12, p.1769-1782, 2018.

- CHISINI, L.A. et al. Bone, Periodontal and Dental Pulp Regeneration in Dentistry: A Systematic Scoping Review. **Brazilian Dental Journal**. v.30, n.2, p.77-95, 2019.
- COSTA, C.A. et al. Mesenchymal stem cells surpass the capacity of bone marrow aspirate concentrate for periodontal regeneration. **Journal of Applied Oral Science**. v.30, n.20210359, 2022.
- COSTELA-RUIZ, V.J. et al. Different Sources of Mesenchymal Stem Cells for Tissue Regeneration: A Guide to Identifying the Most Favorable One in Orthopedics and Dentistry Applications. **Int. J. Mol. Sci**. n.23, p.6356, 2022.
- DEREKA, X.E; MARKOPOULOU, C.E; VROTSOS, I.A. Role of growth factors on periodontal repair. **Growth Factors**. v.24, n.4, p.260-267, 2006.
- FAN, L; WU, D. Enamel Matrix Derivatives for Periodontal Regeneration: Recent Developments and Future Perspectives. **Journal of Healthcare Engineering**. Article ID 8661690, 2022.
- FERREIRA, J.R.M; GRECK, A.P. Adult mesenchymal stem cells and their possibilities for Dentistry: what to expect?. **Dental Press J. Orthod**. v.25, n.3, 2020.
- FRÓES, A.C; PASQUINELLI, F; QUINTELA, M.M; PIMENTEL, A.C; ROMAN-TORRES, C.V.G. O papel da interleucina-1beta na fisiopatogenia da doença periodontal: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**. v. 9, n.7, p.674974773, 2020.
- GORIUC, A. et al. The Role and Involvement of Stem Cells in Periodontology. **Biomedicines**. v.11, n.2, p.387.
- GUGLIANDOLO, A. et al. Oral Bone Tissue Regeneration: Mesenchymal Stem Cells, Secretome, and Biomaterials. **Int. J. Mol. Sci**. n.22, p.5236, 2021.
- HAAS, A.N. et al. New tendencies in non-surgical periodontal therapy. **Braz. Oral Res**. v.35, n.2, 2021.
- HAN, J; MENICANIN, D; GRONTHOS, S; BARTOLD, P.M. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. **Australian Dental Journal**. v.59. n.1. p.117–130, 2013.
- HERNÁNDEZ-MONJARAZ, B; SANTIAGO-OSORIO, E; MONROY-GARCÍA, A; LEDESMA-MARTÍNEZ, E; MENDOZA-NÚÑEZ, V.M. Mesenchymal Stem Cells of Dental Origin for Inducing Tissue Regeneration in Periodontitis: A Mini-Review. **International Journal of Molecular Sciences**. v.19, n.4, p.944, 2018.
- HUGHES, F.J. Periodontium and Periodontal Disease. **Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences**. 2015.
- IESPA, F.G.S; LUZ, D.P; SILVA, A.N.A; BARBOZA, E.S.P. A faixa de mucosa queratinizada é importante para a saúde peri-implantar? Uma discussão crítica da literatura. **International Journal of Science Dentistry**. v.1, n.57, p.147-157, 2022.
- JENTSCH, H.F.R. et al. Flapless application of enamel matrix derivative in periodontal retreatment: A multicentre randomized feasibility trial. **J Clin Periodontol**. v.48, n.5, p.659–667, 2021.

- KHORASANI, H.R; SANCHOU, M; MEHRANI, J; SABOUR, D. Potential of Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells for Maxillofacial and Periodontal Regeneration: A Narrative Review. **Hindawi International Journal of Dentistry**. v. 2021, Article ID 4759492, 2021.
- KRISHNA, R; STEFANO, J.A. Ultrasonic vs. hand instrumentation in periodontal therapy: clinical outcomes. **Periodontology** 2000. v.71, p.113-127, 2016.
- LIN, H. et al. Advances in mesenchymal stem cell conditioned medium-mediated periodontal tissue regeneration. **Journal of Translational Medicine**. v.19, n.456, 2021.
- MIRZAEI, S; EZZATI, A; MEHRANDISH, S; ASARE-ADDO, K; NOKHODCHI, A. An overview of guided tissue regeneration (GTR) systems designed and developed as drug carriers for management of periodontitis. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v.71, n.103341, 2022.
- MUÑOZ-CARRILLO, L.M. et al. Pathogenesis of Periodontal Disease. **IntechOpen**. 2020.
- OUCHI, T; NAKAGAWA, T. Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration therapies for periodontitis. **Regenerative Therapy**. v.14, p.72-78, 2019.
- QIU, J. et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by conditioned media from gingiva-derived or periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: a comparative study in rats. **Stem Cell Research & Therapy**. v.11, n.42, 2020.
- RESHMA, A.P; VARGHESE, S.S; PAMPADYKANDATHIL, L.P. Comparison between the regenerative potential of different types of platelet concentrates in periodontal intrabony defect management: A systematic review. **J Indian Soc Periodontol**. v.26, n.5, p425-433, 2022.
- ROATO, I; CHINIGÒ, G; GENOVA, T; MUNARON, L; MUSSANO, F. Oral Cavity as a Source of Mesenchymal Stem Cells Useful for Regenerative Medicine in Dentistry. **Biomedicines**. v.9, n.9, p. 1085, 2021.
- SANTONOCITO, S. et al. Therapeutic and Metagenomic Potential of the Biomolecular Therapies against Periodontitis and the Oral Microbiome: Current Evidence and Future Perspectives. **Int. J. Mol. Sci**. n.23, p.13708, 2022.
- SHEIKH, Z. et al. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. **Biomaterials Research**. v.21, n.9, 2017.
- SHEIKH, Z; SIMA, C; GLOGAUER, M. Bone Replacement Materials and Techniques Used for Achieving Vertical Alveolar Bone Augmentation. **Materials**. v.8, p.2953-2993, 2015.
- SILVA, N. et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. **J Appl Oral Sci**. v.23, n.3, p.329-355, 2015.
- SUBBA, T.A. et al. Comparison of Cellular and Differentiation Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Gingiva and Periodontal Ligament. **J Int Soc Prev Community Dent**. v.12, n.2, p.235-244, 2022.
- SUN, L. et al. Stem cell-based therapy in periodontal regeneration: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. **BMC Oral Health**. v.23, p.492, 2023.

- SWANSON, W.B; YAO, Y; MISHINA, Y. Novel approaches for periodontal tissue engineering. **genesis**. v.60, n.8-9, p.23499, 2022.
- TAVELLI, L; BAROOTCHI, S; RASPERINI, G; GIANNOBILE, W.V. Clinical and patient-reported outcomes of tissue engineering strategies for periodontal and peri-implant reconstruction. **Periodontology 2000**. v.91 p.217–269, 2022.
- VAQUETTE, C. et al. Tissue Engineered Constructs for Periodontal Regeneration: Current Status and Future Perspectives. **Adv. Healthcare Mater**. v.7, n.1800457, 2018.
- WANG, M. et al. Immunomodulatory Properties of Stem Cells in Periodontitis: Current Status and Future Prospective. **Stem Cells International**. Article ID 9836518, 2020.
- WANG, X; CHEN, J; TIAN, W. Strategies of cell and cell-free therapies for periodontal regeneration: the state of the art. al. **Stem Cell Research & Therapy**. v.13, n.536, 2022.
- WANG, Z; HUANG, X. Elements of 3D Bioprinting in Periodontal Regeneration: Frontiers and Prospects. **Processes**. v.9, n.10, p.1724, 2021.
- XIONG, J; GRONTHONS, S; BARTOLD, PM. Role of the epithelial cell rests of Malassez in the development, maintenance and regeneration of periodontal ligament tissues. **Periodontology 2000**, v. 63, p.217–233, 2013.
- YADAV, S; KHATTRI, S; KAUSHIK, M; SHARMA, S. Periodontal Ligament: Health, Disease and Regeneration. **Indian Journal of Public Health Research & Development**. v.13, n. 4, 2022.
- YAMADA, Y; NAKAMURA-YAMADA, S; KONOKI, R. et al. Promising advances in clinical trials of dental tissue-derived cell-based regenerative medicine. **Stem Cell Research & Therapy**. v.11, n.175, 2020.
- ZENG, W; NING, Y; HUANG, X. Advanced technologies in periodontal tissue regeneration based on stem cells: Current status and future perspectives. **Journal of Dental Sciences**. v.16, n.1, p.501-507, 2021.
- ZHAO, Y. et al. The Experimental Study of Periodontal Ligament Stem Cells Derived Exosomes with Hydrogel Accelerating Bone Regeneration on Alveolar Bone Defect. **Pharmaceutics**. v. 14, n.10, p.2189, 2022.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por ter me sustentado e guiado todos os meus passos ao longo dessa trajetória, renovando minhas forças e abençoando meu caminho, direcionando-me com exímio para a concretização desse sonho. Palavras não são suficientes para agradecer tamanhas bênçãos que são derramadas sobre mim diariamente, bênçãos essas, que acalmam meu coração e me fazem seguir adiante.

Agradeço aos meus pais, **Aderilzo** e **Elizete**, por todo esforço e dedicação para que esse sonho se tornasse realidade, sem o apoio e incentivo de vocês nada seria possível, vocês foram e sempre serão o meu alicerce, me fazendo permanecer firme na jornada, vocês nunca mediram esforços pela minha felicidade, sempre depositaram confiança e amor em cada detalhe, por isso, a minha eterna gratidão.

A minha irmã, **Tatiane**, minha melhor amiga, gratidão por todo companheirismo e incentivo, tenho orgulho da mulher que você se tornou, saiba que me inspiro em você todos os dias. Foi você quem acreditou no meu potencial desde o começo, você que muitas vezes segurou na minha mão e me fez perseverar na caminhada. Obrigada por estar ao meu lado e por me fazer ter confiança nas minhas decisões.

A minha amiga e dupla, **Paloma**, toda minha gratidão pelo companheirismo durante essa jornada, você tornou tudo mais leve, nossa sincronia foi perfeita desde os primeiros laboratórios, e assim permanecemos ao longo de todo o curso, saiba que você foi luz na minha caminhada. Cada momento vivido foi incrível, criamos muitas memórias juntas, além de dupla, tornou-se minha família em Araruna, minha irmã de outra mãe, obrigada pela paciência, pelos conhecimentos compartilhados, pelos sorrisos sinceros e pelos dias de lutas vencidos, tenho certeza que você será uma profissional brilhante.

A minha amiga, **Renata**, que além de amiga, tornou-se uma irmã na minha vida, minha rede de apoio em Araruna, o meu ponto de refúgio. Sou muito grata por ter você todos os dias nessa caminhada, obrigada por todas as palavras de apoio e incentivo, você sempre confiou no meu potencial. Compartilhamos juntas momentos de alegrias e tristezas, vivemos muitas histórias, guardarei sempre comigo cada momento vivenciado. Por diversas vezes quando eu quis desistir, você esteve presente, saiba que a sua amizade foi um dos melhores presentes que a graduação me proporcionou, você sempre terá o meu orgulho, torcida e admiração.

Agradeço aos meus amigos e colegas de graduação, **Layane, João Paulo, Anna Flávia, Waldegia, Eduardo, Rilson e Danillo**, por tornarem essa caminhada mais leve e mais feliz, juntos apoiamos uns aos outros durante nossa formação acadêmica, foram momentos de alegrias, tristezas, aprendizados e experiências compartilhados, obrigada pela torcida sincera, encontros e momentos felizes que vivenciamos. Sou grata a Deus pela oportunidade de conhecer vocês e por trilhar esse caminho ao lado de vocês, tenho certeza que todos vocês serão profissionais excelentes.

A minha orientadora, **Faumana**, uma profissional competente e admirável, gratidão por aceitar o convite para orientação, me auxiliando da melhor forma possível em todas as etapas da produção desse trabalho. O meu muito obrigada pelas palavras de incentivo, apoio e compartilhamento de conhecimentos, você foi uma figura importante, contribuindo no meu desenvolvimento pessoal e profissional, sou muito grata pela sua dedicação.

As professoras **Maria Eliza e Luísa**, muito obrigada por comporem a minha banca avaliadora, agradeço pelas sugestões, dicas e comentários, bem como por estarem apreciando o meu trabalho em um momento tão importante da minha vida.

Meu muito obrigada a todos os **professores** da instituição, por todo conhecimento repassado, agradeço por toda dedicação e aprendizado ao longo desses cinco anos. O corpo docente dessa instituição é sem sombra de dúvidas, um time de profissionais admiráveis, lembrarei com muito carinho de cada um de vocês.

Agradeço também a todos os **pacientes** que atendi, gratidão pela confiança depositada, que mesmo indiretamente me fizeram persistir e querer evoluir cada dia mais. Um obrigada em especial também a todos os que compõem essa Universidade, **técnicos e funcionários**, que de forma direta ou indiretamente, foram importantes em algum momento desse caminho percorrido.

Durante esses cinco anos, vivenciei muitos desafios e conquistas, adquiri conhecimento, fiz amigos, sorri, passei por dificuldades, mas permaneci firme, em busca de um propósito. Foi uma experiência incrível e inesquecível, esse é apenas o início de uma nova jornada que se inicia, darei o meu melhor sempre, por isso peço a Deus sabedoria e determinação para desempenhar com êxito minha nova missão. Gratidão a todos que torcem pelo meu sucesso e acreditam no meu potencial.