



O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL

THE USE OF STEM CELLS IN PERIODONTAL REGENERATION

EL USO DE CÉLULAS MADRE EN LA REGENERACIÓN PERIODONTAL

Giovanna Denuncio¹, Sandy Lima Araújo¹, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo¹, Jose Augusto Rodrigues²,
 Luciene Cristina de Figueiredo¹

e5126040

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i12.6040>

PUBLICADO: 12/2024

RESUMO

A periodontite é definida como uma doença infecto-inflamatória crônica associada a um biofilme disbiótico, levando ao desequilíbrio da homeostase, a perda dos tecidos de suporte periodontal e podendo culminar na perda dentária. A frequente presença de defeitos ósseos periodontais leva ao crescente interesse na odontologia pela regeneração periodontal, passando pela busca constante de novos biomateriais e, mais recentemente com a introdução de terapias baseadas em células-tronco. O objetivo desta revisão de literatura é analisar o potencial terapêutico das células tronco mesenquimais na regeneração periodontal, abordando os desafios associados à sua aplicação clínica. As células-tronco mesenquimais (CTMs), particularmente aquelas derivadas do ligamento periodontal, têm demonstrado potencial significativo na regeneração de tecidos periodontais danificados. Estudos indicam que essas células possuem a capacidade de diferenciação em vários tipos celulares, incluindo osteoblastos, cementoblastos e fibroblastos, essenciais para a formação de novo tecido periodontal.

PALAVRAS-CHAVE: Periodontite. Regeneração. Células-tronco.

ABSTRACT

Periodontitis is defined as a chronic infectious-inflammatory disease associated with a dysbiotic biofilm, leading to an imbalance in homeostasis, the loss of periodontal supporting tissues, and potentially culminating in tooth loss. The frequent occurrence of periodontal bone defects has driven growing interest in dentistry in periodontal regeneration, involving the constant search for new biomaterials and, more recently, the introduction of stem cell-based therapies. The aim of this literature review is to analyze the therapeutic potential of mesenchymal stem cells (MSCs) in periodontal regeneration, addressing the challenges associated with their clinical application. Mesenchymal stem cells, particularly derived from the periodontal ligament, have shown significant potential in regenerating damaged periodontal tissues. Studies indicate that these cells have the ability to differentiate into various cell types, including osteoblasts, cementoblasts, and fibroblasts, which are essential for the formation of new periodontal tissue.

KEYWORDS: Periodontitis. Regeneration. Stem Cells.

RESUMEN

La periodontitis se define como una enfermedad crónica infecciosa e inflamatoria asociada a un biofilm disbiótico, que conduce a un desequilibrio en la homeostasis, la pérdida de los tejidos de soporte periodontal y, potencialmente, culmina en la pérdida de dientes. La frecuente aparición de defectos óseos periodontales ha generado un creciente interés en la odontología por la regeneración periodontal, lo que implica la búsqueda constante de nuevos biomateriales y, más recientemente, la introducción de terapias basadas en células madre. El objetivo de esta revisión de la literatura es analizar el potencial terapéutico de las células madre mesenquimales (CMM) en la regeneración

¹ Univeritas UNG.

² Graduação em Odontologia, Mestrado e Doutorado em Clínica Odontológica - área de concentração em Dentística pela FOP UNICAMP, Proficiência em Laser pela Academy of Laser Dentistry ALD-USA. Professor Pesquisador do PPG e Graduação em Odontologia da Universidade Guarulhos - UNG. Professor do curso de Odontologia da Universidade São Judas Tadeu - USJT. Faculty Associate do departamento Dentistry/Restorative Dental Sciences, do health Science Center da University of Florida.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

periodontal, abordando los desafíos asociados con su aplicación clínica. Las células madre mesenquimales, en particular las derivadas del ligamento periodontal, han demostrado un potencial significativo para regenerar tejidos periodontales dañados. Los estudios indican que estas células tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares, incluidos osteoblastos, cementoblastos y fibroblastos, esenciales para la formación de nuevo tejido periodontal.

PALABRAS CLAVE: Periodontitis. Regeneración. Células Madre.

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica, resultante da disbiose microbiana periodontal e da resposta do hospedeiro susceptível, caracterizada pela destruição progressiva da estrutura de suporte dos dentes (Papanou *et al.*, 2018). A regeneração do tecido periodontal é uma questão central no tratamento de defeitos teciduais periodontais causados pela periodontite. Avanços recentes na medicina regenerativa abriram caminho para melhorias, apresentando oportunidades inovadoras para a engenharia de tecidos periodontais, e com isso o emprego de células tronco na prática clínica odontológica se torna uma alternativa para regeneração de defeitos periodontais.

Com uma capacidade de auto renovação e diferenciação, as células-tronco apresentam um enorme potencial terapêutico. A identificação de células-tronco de tecidos do ligamento periodontal humanos, levou a uma nova era de pesquisa sobre regeneração periodontal (Seo *et al.*, 2004). Desde então, descobriu-se que outras células-tronco possuem a capacidade de formar múltiplos tecidos periodontais sob condições de indução apropriadas (Huang *et al.*, 2009).

A pesquisa científica com o uso de células tronco tem mostrado resultados positivos em estudos laboratoriais em animais (Jiang *et al.*, 2010; Dogan *et al.*, 2002; Crossman *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020; Salari Sedghi *et al.*, 2023; Seo *et al.*, 2004), e seu uso na engenharia de tecidos para o tratamento de defeitos periodontais tem vantagens significativas em comparação com a terapia de regeneração periodontal convencional. Os principais objetivos da terapia regenerativa são aumentar a migração, proliferação e diferenciação de células-tronco endógenas e/ou exógenas em tipos celulares funcionalmente maduros que expressem apropriados fenótipos diferenciados, além de favorecer a biossíntese dos componentes da matriz extracelular que sustentam a recuperação do tecido.

Hoje, o uso de células-tronco é considerado uma estratégia para o tratamento periodontal, particularmente para a regeneração completa do complexo periodontal, o que implica não apenas na reconstrução do osso alveolar adequado, mas também na indução da cementogênese ao longo das superfícies radiculares seguida da inserção das fibras do ligamento periodontal recém-formado (Ivanovski *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2016).

Dessa forma, o objetivo desta revisão de literatura é explorar o papel das células-tronco na regeneração periodontal, destacando suas propriedades biológicas, mecanismos de ação e avanços na engenharia de tecidos.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão de literatura analisou artigos publicados desde 1988 até 2024 encontrados nas plataformas PubMed e Scielo sob o tema “uso potencial de células tronco na regeneração periodontal”. Os artigos foram pesquisados por meio da associação entre as seguintes palavras-chave: *stem cells*, *periodontitis*, *periodontal regeneration*. Foram selecionados ensaios clínicos, relato de caso e estudos em animais que utilizaram células tronco derivadas do ligamento periodontal.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Células tronco

Nos últimos anos, a medicina regenerativa tem avançado expressivamente, consolidando-se como uma área promissora. As células-tronco, caracterizadas pela capacidade de se diferenciar em diversos tipos de celulares especializados, apresentam um grande potencial para a regeneração de tecidos danificados. Com propriedades como autorrenovação e a habilidade de originar células de múltiplas linhagens, essas células têm sido amplamente investigadas em terapias externas ao tratamento de doenças humanas, incluindo diabetes tipo 1 (Pires *et al.*, 2022), doenças neurodegenerativas (como Parkinson e Alzheimer) (Park *et al.*, 2024), lesões da medula espinhal (Arcuri *et al.*, 2019) e câncer (He *et al.*, 2022).

As principais fontes de células-tronco empregadas para fins terapêuticos são as células-tronco embrionárias (ESCs), as células-tronco pluripotentes causadas (iPSCs) e as células-tronco adultas, como as células-tronco mesenquimais (MSCs). As ESCs, derivadas da massa celular interna dos blastócitos, apresentam pluripotência e capacidade de originar células de todas as três camadas germinativas. Contudo, seu uso clínico é limitado devido a questões éticas associadas à obtenção dessas células, que envolvem a destruição de embriões humanos (De Wert *et al.*, 2003).

A tecnologia de reprogramação das iPSCs foi inicialmente descrita em células de camundongo, em 2006 (Takahashi *et al.*, 2006), e, em 2007, adaptada com sucesso para células humanas (Takahashi *et al.*, 2007). As iPSCs agrupam características semelhantes às ESCs e demonstram alto potencial para terapias celulares (Doss *et al.*, 2019; Sharkis *et al.*, 2012). No entanto, desafios e preocupações ainda restringem seu uso clínico, incluindo a potencial tumorigenicidade decorrente de uma diferenciação incompleta, acúmulo de mutações genéticas, anormalidades epigenéticas e os métodos de geração, que frequentemente envolvem virais ou plasmídeos integrados (Yamanaka *et al.*, 2020; Fu *et al.*, 2012; Quinlan *et al.*, 2011).

As células-tronco adultas, assim como as MSCs, são multipotentes e estão presentes em tecidos pré-natais, fetais e adultos parciais ou totalmente diferenciados. Entre essas células, encontram-se as MSCs, localizadas em tecidos como a placenta (Fei *et al.*, 2013), o cordão umbilical (Romanov *et al.*, 2003), o sangue do cordão umbilical (Erices *et al.*, 2000), o tecido adiposo (Zuk *et al.*, 2001), a medula óssea (Gartner; Kaplan, 1980) e a polpa dentária (Peng *et al.*, 2013). Essas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

células oferecem alternativas viáveis para aplicações clínicas, pois não envolvem questões éticas e, em muitos casos, apresentam riscos de imunogenicidade e tumorigenicidade menores. Embora tenham potencial terapêutico significativo na medicina regenerativa, o uso das MSCs também enfrenta limitações. Estudos recentes indicam que as MSCs são representativas de uma população altamente heterogênea, composta por células com diversas propriedades multipotenciais, estados celulares e capacidades de progenitores.

As MSCs secretam fatores bioativos que favorecem a remodelação e o reparo tecidual, além de possuírem propriedades imunorreguladores. Coletivamente, essas características regenerativas tornam as MSCs as células-tronco adultas mais amplamente testadas em ensaios clínicos. Inicialmente, acreditava-se que os efeitos terapêuticos das MSCs derivavam principalmente de sua capacidade de migração e integração aos tecidos-alvo, no entanto, vários estudos subsequentes revelaram que os efeitos biológicos e regenerativos das MSCs se devem, em grande medida, à exibição de fatores tróficos que regulam a comunicação célula-célula, além de promoverem a estimulação e diferenciação celular, e também apresentarem propriedades anti-inflamatórias (Wagner *et al.*, 2009; Ha *et al.*, 2020). Ao secretarem vesículas extracelulares (EVs), citocinas e fatores de crescimento, as MSCs demonstram um potencial significativo para modular as respostas do sistema imunológico inato e adaptativo, conforme evidenciado em experimentos *in vitro* e *in vivo*, além de dados clínicos que elucidam uma complexa rede de interações entre MSCs e células imunológicas.

A capacidade imunomoduladora das MSCs ocorre pela associação de fatores parácrinos, como o fator de crescimento de fibroblastos beta (bFGF), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), inibidor tecidual de metaloproteínase-1 (TIMP-1), progranulina e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Gnnechi *et al.*, 2016). Além disso, as MSCs podem interagir diretamente com diversas células imunológicas, incluindo células T, células B, células natural killer (NK), macrófagos, monócitos, células dendríticas (DCs) e neutrófilos, promovendo ou suprimindo as respostas imunológicas conforme necessário (Aggarwal *et al.*, 2004; Uccelli *et al.*, 2008).

A regeneração tecidual é considerada um resultado cumulativo da interação complexa desses produtos biológicos. O uso dos MSCs na odontologia é um campo em expansão, com grande potencial para revolucionar o tratamento de diversas condições dentárias. As propriedades específicas de diferenciação neurovascular das células-tronco da polpa (conhecidas como DPSCs, localizadas na polpa dentária permanente) e das células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED) sugerem que essas células podem ser candidatas ideais para a engenharia de tecido pulpar e regeneração funcional, e foram amplamente investigadas para esse fim (Gronthos *et al.*, 2000; Miura *et al.*, 2003; Sui 2018). As células-tronco da polpa, identificadas primeiramente por Gronthos *et al.*, (2000) como DPSCs, possuem capacidade de autorrenovação, diferenciação multilinhagem, eficiência clonogênica e, de maneira impressionante, podem regenerar um complexo semelhante ao da dentina-polpa de forma ectópica, em uma disposição análoga ao complexo



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

dentina-polpa natural. Posteriormente, as células-tronco conhecidas como SHED foram identificadas em dentes decíduos esfoliados; as SHED apresentam alta capacidade de gerar tecido semelhante à polpa quando implantados subcutaneamente (Miura *et al.*, 2003). Desde sua descoberta, DPSCs e SHED têm sido extensivamente estudadas como fontes celulares promissórias para a regeneração da polpa, com vantagens distintas para aplicação clínica devido à sua origem no tecido pulpar, facilidade de isolamento (incluindo dentes decíduos e terceiros molares) e preservação da capacidade regenerativa após criopreservação para biobancos (Kim *et al.*, 2021).

Løvschall *et al.*, (2005) investigaram o uso de populações celulares odontogênicas para o reparo da polpa dental. Em um modelo experimental, os pesquisadores aplicaram células odontogênicas diretamente em dentes com lesões pulpares para avaliar o potencial de regeneração. O estudo revelou que essas células foram eficazes na promoção do reparo pulpar, resultando em uma formação organizada de tecido mineralizado, similar ao tecido dentinário. Os resultados sugerem que a aplicação de células odontogênicas pode ser uma abordagem promissora para o tratamento de lesões pulpares, promovendo o reparo e a regeneração da polpa de forma mais eficaz do que os métodos convencionais de tratamento. Mais recentemente, um estudo realizado por Costa *et al.*, (2022) propõe uma abordagem inovadora para a odontologia regenerativa, destacando o uso de secretomas derivados de células-tronco mesenquimais (CTMs). Essa estratégia, que substitui a terapia celular pelo uso de produtos derivados de secretomas, representa um avanço significativo, pois demonstra a capacidade de promover a proliferação e diferenciação de CTMs na polpa dentária, oferecendo uma alternativa promissora para aplicações regenerativas.

A aplicação de células-tronco na odontologia está avançando rapidamente e possui o potencial de revolucionar significativamente o tratamento de lesões dentárias e periodontais. Apesar de ainda se encontrar em fase experimental para diversas aplicações, o futuro aponta para o desenvolvimento de terapias regenerativas capazes de restaurar as funções e estruturas dentárias (Leite *et al.*, 2007).

3.2. Células tronco na regeneração periodontal

A descoberta e a aplicação terapêutica das células-tronco ofereceram um novo conceito para a regeneração periodontal. As atuais terapias baseadas em células-tronco em periodontia dependem principalmente da entrega de células expandidas por cultura ao defeito periodontal para melhorar a cicatrização de feridas, e alguns estudos apresentaram excelentes resultados com a sua utilização (Han *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2012).

A cicatrização de feridas é o processo pelo qual um tecido lesionado se repara. Esse processo consiste em três fases sequenciais interdependentes que se sobrepõem: inflamação, proliferação e remodelação. A eficácia da cicatrização depende da disponibilidade de células apropriadas, fatores indutivos e da matriz extracelular secretada por essas células. Embora os eventos exatos não sejam completamente compreendidos, é essencial que as células progenitoras



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

migrem, fixem-se à superfície radicular, proliferem e se diferenciem em todos os componentes dos tecidos necessários para formação dos tecidos periodontais (Tsumanuma *et al.*, 2011).

A correta migração, proliferação e maturação dessas células depende, em parte, da presença de fatores indutivos e do contato com a matriz extracelular, que controlam a expressão gênica e a liberação de fatores indutivos específicos (Thesleff; Nieminem, 1996). Na ausência de fatores celulares, moleculares ou componentes da matriz, a cicatrização pode ser comprometida, resultando em reparo em vez de regeneração. As MSCs são de particular interesse na cicatrização e regeneração de feridas periodontais, pois são provavelmente as células parentais de osteoblastos, cementoblastos e fibroblastos, responsáveis pela restauração dos tecidos periodontais perdidos (Gould *et al.*, 1980).

As terapias celulares na regeneração periodontal têm utilizado principalmente células do ligamento periodontal (PDL), devido ao seu maior potencial para promover a formação dos tecidos periodontais, em comparação com as células mesenquimais estromais da medula óssea, que têm maior potencial de regeneração óssea (Tsumanuma *et al.*, 2011). As células do ligamento periodontal não apenas possuem características de células-tronco, incluindo autorrenovação, multipotência e propriedades imunomoduladoras semelhantes às das células-tronco mesenquimais da medula óssea, mas também têm um potencial único para formar tecido tridimensional do ligamento periodontal (Chen *et al.*, 2012).

A capacidade de diferenciação em cementoblastos foi confirmada por meio de uma investigação realizada tanto *in vitro* quanto *in vivo*, que avaliou o efeito biológico das proteínas não colágenas da dentina (DNCPs) em células-tronco do ligamento periodontal humano (HPDLSCs). A dentina radicular foi quimicamente condicionada por desmineralização e desproteíntização parcial. Observou-se, então, que a diferenciação em cementoblastos foi evidenciada por alterações morfológicas, aumento da atividade da fosfatase alcalina, incremento na mineralização da matriz e maior expressão de genes relacionados à mineralização (Ma *et al.*, 2008). A aplicação clínica de MSCs na regeneração periodontal envolve técnicas de engenharia de tecidos, que integram células-tronco com biomateriais e fatores de crescimento para estimular a cicatrização e regeneração do periodonto.

O meio condicionado de células-tronco do ligamento periodontal (PDLSC-CM) refere-se ao líquido coletado após o cultivo dessas células, contendo uma composição rica em fatores de crescimento, citocinas, proteínas da matriz extracelular e fatores angiogênicos, que promovem a regeneração periodontal de maneira dependente da concentração. Análises histológicas realizadas quatro semanas após o transplante de PDLSC-CM revelaram a formação de novos tecidos periodontais e um aumento na densidade óssea nos grupos tratados com concentrações moderadas e altas de PDLSC-CM, em comparação com outros grupos (Nagata *et al.*, 2017).

Fontes importantes de células-tronco para a regeneração periodontal incluem o ligamento periodontal e a gengiva, sendo esta última de acesso mais facilitado. Tanto o meio condicionado de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

células-tronco do ligamento periodontal (PDLSC-CM) quanto o meio condicionado de células-tronco gengivais (GMSC-CM) demonstraram efeitos benéficos na regeneração periodontal, ao reduzir a expressão de mediadores inflamatórios, como TNF- α e IL-1 β , e ao promoverem a expressão de BSP-II e Runx2. Além disso, o GMSC-CM apresentou uma expressão significativamente maior de IL-10 em comparação com o PDLSC-CM e os grupos de controle (QIU, *et al.*, 2020). Em estudos de co-cultivo envolvendo PDLSCs e GMSCs, observaram-se a formação de estruturas semelhantes ao cimento e ao ligamento periodontal (PDL) (Chen; Liu, 2016).

Preisig e Schroeder (1988) cultivaram células do ligamento periodontal e demonstraram o desenvolvimento de um tecido semelhante ao ligamento periodontal *in vitro*. Células do ligamento periodontal (PDL) e discos radiculares foram obtidos de dois dentes terceiros molares extraídos de três pacientes. Pares de discos radiculares aplainados (0,5 mm de espessura) foram colocados delicadamente em placas contendo células PDL autólogas, separadas por uma lacuna de 0,5 mm. Após 10 a 13 semanas em cultura, os espécimes foram processados para microscopia óptica e eletrônica, e o diâmetro da fibra de colágeno foi medido. Essas primeiras tentativas de regeneração indicaram a necessidade de isolar células progenitoras, selecionar estruturas adequadas para sua entrega e utilizar fatores de crescimento e diferenciação apropriados para orientar a diferenciação celular (Preisig; Schroeder, 1988)

A maioria das pesquisas experimentais utilizou diferentes modelos de animais, empregando células-tronco mesenquimais (MSCs) de diversas fontes intraorais, semeadas em diversos materiais de estrutura de suporte. Um dos primeiros relatos utilizando MSCs humanas provenientes do ligamento periodontal utilizam uma estrutura de hidroxiapatita-fosfato tricálcico como transportador para tratar defeitos periodontais criados artificialmente em molares inferiores de ratos imunocomprometidos. As células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs) humanos foram transplantadas em camundongos imunocomprometidos (n=12) e ratos (n=6) para avaliar sua capacidade de regeneração tecidual e reparo periodontal. Os resultados mostraram que os PDLSCs expressaram os marcadores STRO-1 e CD146/MUC18, que são específicos das células-tronco mesenquimais. Em condições controladas de cultura, essas células se diferenciaram em tipos celulares semelhantes a cementoblastos, adipócitos e células produtoras de colágeno. Quando transplantados nos roedores, os PDLSCs demonstraram a capacidade de formar uma estrutura semelhante ao cimento e ao ligamento periodontal, contribuindo, assim, para o reparo dos tecidos periodontais (Seo *et al.*, 2004).

Dogan *et al.*, (2002) relataram resultados positivos com regeneração periodontal em defeitos de furca de Classe II semeados com células derivadas do ligamento periodontal em comparação com o grupo controle. Neste estudo, apenas um animal foi usado, que recebeu quatro defeitos: dois desses defeitos receberam células derivadas do ligamento periodontal e dois não. Especificamente, eles descobriram que a área média do defeito preenchido com osso novo era 51,2% da área do defeito em defeitos que receberam células derivadas do ligamento periodontal em comparação com



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

32,9% da área do defeito nos defeitos de controle. Foi descoberto que a formação de novo tecido conjuntivo e cemento cobria 75,5% da superfície da raiz nos animais que receberam células derivadas do ligamento periodontal regenerativo em comparação com 71,7% do grupo controle.

A eficácia de três tipos de células derivadas de tecidos mesenquimais no transplante de lâminas celulares para regeneração periodontal de defeito intraósseo de parede única em um modelo animal foi avaliada por Tsumanuma *et al.*, em 2011. Foram utilizadas células do ligamento periodontal (PDLs), células estromais mesenquimais da medula óssea ilíaca (BMMSCs) e células periosteais alveolares (APCs) de quatro cães. As lâminas celulares de três camadas, combinadas com β -tricálcico (β -TCP) e colágeno, foram aplicadas autologicamente aos defeitos. Após oito semanas, o grupo PDL apresentou maior regeneração periodontal, com formação significativa de cemento e fibras orientadas no ligamento periodontal (PDL), além de filamentos nervosos observados apenas neste grupo. Após oito semanas, o grupo PDL apresentou maior regeneração periodontal, com formação significativa de cemento e fibras orientadas no ligamento periodontal (PDL), além de filamentos nervosos observados apenas neste grupo. Apesar da regeneração óssea alveolar ter sido mais proeminente no grupo PDL, a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Os resultados indicam que lâminas celulares de PDL, associadas a β -TCP e colágeno, são uma abordagem promissora para a regeneração periodontal.

Defeitos periodontais foram criados em ratos Sprague Dawley e tratados com PDLSCs semeadas em Gelfoam® (esponja de gelatina absorvível; Pharmacia Corporation, Kalamazoo, MI, EUA), com Gelfoam® isolado, ou deixados sem tratamento. Os ratos foram sacrificados aos 7, 14, 21 ou 28 dias após a cirurgia, e os tecidos foram processados para análises imunohistoquímicas e histomorfométricas. Os defeitos tratados com PDLSCs apresentaram preenchimento ósseo e extensão de ponte óssea nova significativamente maiores em comparação com os grupos sem tratamento ou tratados apenas com Gelfoam® nos dias 14 e 21. Além disso, no dia 21, observou-se diferença estatisticamente significativa na regeneração de estruturas semelhantes a cimento/ligamento periodontal (PDL) (Han *et al.*, 2014). Em outro estudo também foi investigada a regeneração periodontal em defeitos de deiscência criados cirurgicamente em ovelhas Merino, tratados com PDLSCs alogênicos anexados a Gelfoam®, Gelfoam® isolado ou deixados sem tratamento. Após quatro semanas, a análise histológica revelou que o grupo PDLSC + Gelfoam apresentou maior área de osso alveolar novo e comprimento de novo cemento, além de fibras de Sharpey mais organizadas e espessas, em comparação com os grupos controle (Mrozik *et al.*, 2013).

A eficácia de células-tronco mesenquimais cultivadas em beta-fosfato tricálcico (β -TCP) combinadas com rh-PDGF-BB no tratamento de defeitos infraósseos também foi avaliada em humanos. Foram selecionados 24 defeitos em 14 pacientes saudáveis, com profundidade de bolsa de sondagem (PS) ≥ 5 mm e profundidade do componente infraósseo ≥ 3 mm. Os defeitos foram divididos aleatoriamente em dois grupos: controle, tratado com debridamento de retalho aberto, e teste, tratado com células-tronco em β -TCP e rh-PDGF-BB. Seis meses após a cirurgia, o grupo teste



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

apresentou resultados superiores ao grupo controle, incluindo maior redução média na PS (4,50 mm vs. 3,50 mm), maiores ganhos no nível clínico de inserção (3,91 mm vs. 2,08 mm) e menor recessão gengival (0,58 mm vs. 1,4 mm). O preenchimento do defeito radiográfico foi significativamente maior no grupo teste (88,33% vs. 52,77%), assim como o crescimento ósseo linear (3,58 mm vs. 1,83 mm). A combinação de células-tronco cultivadas em β -TCP com rh-PDGF-BB proporcionou benefícios significativos em comparação ao debridamento de retalho aberto isolado, destacando-se como uma abordagem regenerativa promissora para o tratamento de defeitos infraósseos (Dhote *et al.*, 2015).

Outro ensaio clínico randomizado avaliou o uso de células-tronco derivadas do ligamento periodontal (PDLSCs) autólogas em combinação com material mineral ósseo bovino (Bio-Oss®) para o tratamento de defeitos intraósseos periodontais. Os pacientes foram aleatoriamente alocados em dois grupos: Grupo Cell, que recebeu PDLSCs associadas a Bio-Oss® e membranas de regeneração tecidual guiada (GTR), e Grupo Controle, tratado com Bio-Oss® e GTR, mas sem células-tronco. No estudo, participaram 30 pacientes com idades entre 18 e 65 anos, totalizando 48 dentes com defeitos intraósseos periodontais. Durante o acompanhamento de 12 meses, eventos adversos foram monitorados, e a eficácia do tratamento foi avaliada com base na regeneração óssea alveolar. No grupo Controle, 21 dentes foram tratados, enquanto o grupo Cell contou com 20 dentes. Ambos os grupos apresentaram aumento significativo na altura do osso alveolar, com redução da profundidade do defeito ósseo ao longo do tempo ($p < 0,001$). Contudo, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos Cell e Controle ($p > 0,05$). Além disso, não foram observados eventos adversos relacionados ao uso das PDLSCs, demonstrando segurança clínica. Esses resultados indicam que, embora seguros, os benefícios adicionais das PDLSCs na regeneração periodontal em comparação ao uso convencional de Bio-Oss® e GTR não foram confirmados neste estudo (Chen *et al.*, 2016).

Ferrarotti *et al.*, (2018) conduziram um estudo clínico em humanos para avaliar o impacto do uso de células-tronco derivadas da polpa dentária (DPSCs) na regeneração periodontal de defeitos intraósseos. O estudo incluiu 29 pacientes com periodontite, apresentando defeitos intraósseos profundos e necessitando de extração de um dente vital. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: o grupo teste ($n = 15$) recebeu microenxertos autólogos de DPSCs incorporados em uma esponja de colágeno, enquanto o grupo controle ($n = 14$) recebeu apenas a esponja de colágeno, ambos os grupos foram tratados com uma técnica cirúrgica minimamente invasiva. A polpa dentária dos dentes extraídos foi mecanicamente dissociada para obtenção de microenxertos ricos em DPSCs. Parâmetros clínicos e radiográficos foram avaliados no início do estudo e após 6 e 12 meses. Os resultados demonstraram que o grupo teste apresentou melhorias significativamente maiores em profundidade de sondagem (redução de 4,9 mm no grupo teste versus 3,4 mm no grupo controle), ganho no nível de inserção clínica (4,5 mm versus 2,9 mm) e preenchimento ósseo do defeito (3,9 mm versus 1,6 mm). Além disso, o grupo teste obteve maior



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

frequência de profundidade de sondagem residual < 5 mm (93% contra 50%) e ganho de inserção clínica \geq 4 mm (73% contra 29%).

Um relato de caso apresentou os resultados preliminares de um enxerto alo gênico bem-sucedido utilizando células-tronco mesenquimais da polpa dentária (DPSCs) em um paciente com doença periodontal. As DPSCs foram obtidas da câmara pulpar de um dente decíduo doado por uma criança de 7 anos, sendo processadas por digestão enzimática e centrifugação. As células foram cultivadas em placas de cultura com meio essencial mínimo-alfa, sem suplementação, e, após atingir 80% de confluência, 5×10^6 DPSCs alo gênicas em 250 μ l de solução salina tamponada com fosfato foram integradas a um arcabouço liofilizado de esponja de colágeno-polivinilpirrolidona. O enxerto foi aplicado na área do pré-molar inferior esquerdo de um paciente de 61 anos com doença periodontal, utilizando uma abordagem cirúrgica por meio de técnica de retalho. Após 3 e 6 meses, o paciente não apresentou sinais de rejeição e exibiu melhorias clínicas, incluindo redução na mobilidade dentária, profundidade da bolsa periodontal e na área do defeito ósseo, além de aumento na densidade mineral óssea no local do enxerto (Hernández-Monjaraz *et al.*, 2018).

Um ensaio clínico piloto avaliou a segurança e eficácia do uso de células-tronco mesenquimais derivadas do ligamento periodontal autólogo (PDL-MSCs) incorporadas a um substituto ósseo xenogênico (XBS) no tratamento regenerativo de defeitos periodontais intraósseos. Foram incluídos pacientes com necessidade de extração dentária e presença de lesões intraósseas de 1 a 2 paredes. Os participantes foram alocados em dois grupos: o grupo experimental (XBS associado a 10×10^6 PDL-MSCs/100 mg) e o grupo controle (XBS isolado). Parâmetros clínicos e radiográficos foram avaliados no início do estudo e após 6, 9 e 12 meses, incluindo a ocorrência de eventos adversos. No grupo experimental ($n = 9$), observou-se maior ganho no nível de inserção clínica (CAL) (1,44 mm; desvio padrão [DP] = 1,87) e redução na profundidade da bolsa de sondagem (PPD) (2,33 mm; DP = 1,32) em comparação ao grupo controle ($n = 10$; ganho no CAL = 0,88 mm, DP = 1,68; redução na PPD = 2,10 mm, DP = 2,46). No entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Embora a incorporação de PDL-MSCs ao XBS tenha demonstrado segurança, baixa morbidade pós-operatória e cicatrização adequada, os benefícios adicionais dessa abordagem em comparação ao uso isolado de XBS não foram comprovados (Sánchez *et al.*, 2020).

O uso de plasma rico em plaquetas (PRP) combinado com MSCs tem demonstrado resultados promissores há anos, promovendo tanto a regeneração do tecido periodontal quanto a formação óssea (Núñez *et al.*, 2012). Recentemente, um ensaio clínico randomizado controlado avaliou a combinação de células-tronco mesenquimais do sangue periférico (PBMSCs) e matriz de fibrina rica em plaquetas (PRFM) como material regenerativo periodontal, explorando os benefícios sinérgicos desses componentes. O estudo incluiu 17 pacientes (12 homens e 5 mulheres, com média de idade de $37,7 \pm 4,4$ anos) com defeitos intraósseos periodontais mandibulares bilaterais e profundidade de sondagem (PS) \geq 6 mm. Utilizando um desenho de boca dividida, 34 sítios foram tratados com PRFM + desbridamento de retalho aberto (DRA) no grupo controle, ou com PRFM



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

combinado a PBMSCs (supercélula) + DRA no grupo teste. Os parâmetros clínicos avaliados incluíram índice de placa (PI), índice gengival (GI), PS e nível clínico de inserção (NCI), enquanto os parâmetros radiográficos analisaram profundidade do defeito (PD) e porcentagem de preenchimento do defeito (%PRD). A capacidade de cicatrização foi medida pelo índice de cicatrização precoce da ferida (EHI) em 1 semana. Após 6 meses, o grupo teste apresentou redução significativa em PD e aumento expressivo em %PRD, além de melhorias marcantes em PS e NCI em comparação ao grupo controle. Esses resultados destacam o potencial da combinação de PBMSCs e PRFM na regeneração periodontal (Sreeparvathy *et al.*, 2024).

Em uma revisão de escopo, Santos (2024) destaca a relevância do uso de estruturas de suporte na engenharia de tecidos periodontais, especialmente no contexto da busca pela regeneração tecidual. Esses biomateriais desempenham um papel essencial ao fornecer suporte estrutural, promover a diferenciação das células-tronco mesenquimais e favorecer sua proliferação. A qualidade das estruturas de suporte está diretamente relacionada ao sucesso na regeneração periodontal, evidenciando que uma estrutura de suporte bem projetada é fundamental para alcançar resultados satisfatórios nesse processo.

O sucesso futuro da terapêutica baseada em células tronco pode depender não apenas da seleção correta da fonte celular, mas também do desenvolvimento de sistemas eficazes de distribuição celular para a retenção dessas células no local necessário. Embora a injeção direta seja o método mais comum e conveniente, a abordagem baseada em biomateriais permite a produção de tecidos projetados em 3D com propriedades mecânicas compatíveis com diversos tecidos.

A aceleração dos mecanismos regenerativos endógenos de um paciente, que recrutam células-tronco/progenitoras hospedeiras, um processo biológico conhecido como cell homing para a regeneração periodontal, tem sido considerada uma abordagem altamente útil e prática para aplicação clínica. A utilização de células-tronco endógenas, com base no potencial de autorregeneração do corpo, é uma abordagem promissora para melhorar a regeneração periodontal, tornando-a mais segura, simples e economicamente viável. O direcionamento de células endógenas para um local de lesão em resposta a sinais biológicos, como quimiocinas, fatores de crescimento, citocinas e moléculas adesivas celulares, é um processo conhecido como direcionamento de células-tronco (Li *et al.*, 2017). O recrutamento de células adequadas para o local lesionado é essencial para uma regeneração bem-sucedida. Vários quimioatraentes e fatores de crescimento, como o fator derivado de células estromais 1 α (SDF-1 α) e o fator de células-tronco, podem ser utilizados para atrair células-tronco, recrutando as próprias células do paciente para o autorreparo. No entanto, os fatores injetados diretamente possuem uma meia-vida muito curta e um custo elevado. Portanto, o uso de transportadores ou estruturas para a entrega de fatores de crescimento é uma estratégia prática. Resultados *in vitro* mostraram que esponjas de gelatina carregadas com SDF-1 α poderiam liberar sua carga por até 35 dias e melhorar a regeneração óssea/PDL (Cai *et al.*, 2018).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

Os resultados clínicos têm demonstrado que a terapia celular pode não apenas melhorar a regeneração do tecido periodontal, mas também proporcionar uma resposta imunomoduladora benéfica, essencial para o sucesso a longo prazo dos tratamentos periodontais. A combinação de MSCs com técnicas de regeneração tecidual guiada tem mostrado eficácia na promoção da cicatrização em defeitos periodontais, destacando a importância da pesquisa contínua nesta área para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas (Ferraroti *et al.*, 2018; Sánchez *et al.*, 2020; Sreeparvathy *et al.*, 2024; Hernández-Monjaraz *et al.*, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES

As células-tronco apresentam um papel promissor na regeneração periodontal, evidenciado por meio de suas propriedades biológicas, como a capacidade de autorrenovação e diferenciação em tipos celulares essenciais para a saúde periodontal. Os estudos analisados demonstram que as células-tronco mesenquimais, especialmente aquelas derivadas do ligamento periodontal, oferecem vantagens significativas em comparação com as terapias convencionais, promovendo a migração, proliferação e diferenciação celular necessárias para a restauração do complexo periodontal. No entanto, a aplicação clínica dessas terapias enfrenta diversas limitações, incluindo a falta de padronização nas técnicas de isolamento e cultivo, desafios na transição para a prática clínica, questões éticas e regulatórias, além da complexidade do ambiente periodontal. A segurança e os efeitos a longo prazo do uso de células-tronco ainda precisam ser mais bem estabelecidos, o que requer estudos adicionais. As perspectivas futuras para o uso de células-tronco na regeneração periodontal são encorajadoras. O avanço em engenharia de tecidos, a combinação de células-tronco com fatores de crescimento, a personalização do tratamento e a exploração de novas fontes de células-tronco podem potencializar os resultados terapêuticos. A realização de ensaios clínicos bem projetados e de longo prazo é essencial para validar a eficácia e segurança dessas abordagens.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, S.; PITTENGER, M. F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. **Blood**, v. 105, p. 1815–22, 2005. doi:10.1182/blood-2004-04-1559.
- ARCURI, L.J.; ABUD, L. G.; DUARTE, F. P. *et al.* Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 25, n. 12, p. 2422–30, 2019. doi:10.1016/j.bbmt.2019.08.018.
- CAI, X.; YANG, F.; WALBOOMERS, X. F. *et al.* Periodontal regeneration via chemoattractive constructs. **J Clin Periodontol.**, v. 45, p. 851–60, 2018. doi:10.1111/jcpe.12935.
- CHEN, F. M.; GAO, L. N.; TIAN, B. M. *et al.* Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. **Stem Cell Res Ther**, v. 7, p. 33, 2016. doi:10.1186/s13287-016-0296-8.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
 Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
 Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

CHEN, F. M.; SUN, H. H.; LU, H. *et al.* Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. **Biomaterials**, v. 33, p. 6320–44, 2012. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.05.048.

CHEN, Y.; LIU, H. O potencial de diferenciação de células-tronco mesenquimais gengivais induzidas por meio condicionado de células germinativas dentais apicais. **Mol Med Rep.**, v. 14, p. 3565–72, 2016. doi:10.3892/mmr.2016.5690.

COSTA, L. A.; EIRO, N.; VACA, A.; VIZOSO, F. J. Towards a new concept of regenerative endodontics based on mesenchymal stem cell-derived secretome products. **Bioengineering** (Basel), v. 10, n. 1, p. 4, 2022. doi:10.3390/bioengineering10010004.

CROSSMAN, J.; ELYASI, M.; EL-BIALY, T.; FLORES-MIR, C. Cementum regeneration using stem cells in the dog model: A systematic review. **Arch Oral Biol.**, v. 91, p. 78–90, 2018. doi:10.1016/j.archoralbio.2018.03.015.

DE WERT, G.; MUMMERY, C. Human embryonic stem cells: Research, ethics and policy. **Hum Reprod.**, v. 18, p. 672–82, 2003. doi:10.1093/humrep/deg143.

DHOTE, R.; CHARDE, P.; BHONGADE, M.; RAO, J. Stem cells cultured on beta tricalcium phosphate (β -TCP) in combination with recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rh-PDGF-BB) for the treatment of human infrabony defects. **J Stem Cells.**, v. 10, p. 243–54, 2015.

DOGAN, A.; OZDEMIR, A.; KUBAR, A.; OYGUR, T. Assessment of periodontal healing by seeding of fibroblast-like cells derived from regenerated periodontal ligament in artificial furcation defects in a dog: a pilot study. **Tissue Eng.**, v. 8, p. 273–82, 2002. doi:10.1089/107632702753725004.

DOSS, M. X.; SACHINIDIS, A. Current challenges of iPSC-based disease modeling and therapeutic implications. **Cells**, v. 8, 2019. doi:10.3390/cells8050403.

FEI, X.; JIANG, S.; ZHANG, S. *et al.* Isolation, culture, and identification of amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells. **Cell Biochem Biophys**, 67, p. 689–94, 2013. doi:10.1007/s12013-013-9564-5.

FERRAROTTI, F.; ROMANO, F.; GAMBA, M. N. *et al.* Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. **J Clin Periodontol.**, v. 45, p. 841–50, 2018. doi:10.1111/jcpe.12934.

FU, X.; XU, Y. Challenges to the clinical application of pluripotent stem cells: Towards genomic and functional stability. **Genome Med.**, v. 4, p. 55, 2012. doi:10.1186/gm367.

GARTNER, S.; KAPLAN, H. S. Long-term culture of human bone marrow cells. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 77, p. 4756–9, 1980. doi:10.1073/pnas.77.8.4756.

GOULD, T. R.; MELCHER, A. H.; BRUNETTE, D. M. Migration and division of progenitor cell populations in periodontal ligament after wounding. **J Periodont Res.**, v. 15, p. 20–42, 1980. doi:10.1111/j.1600-0765.1980.tb00297.x.

GRONTHOS, S.; MANKANI, M.; BRAHIM, J.; ROBEY, P. G.; SHI, S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 97, p. 13625–30, 2000. doi:10.1073/pnas.240309797.

HA, D. H.; KIM, H.; LEE, J. *et al.* Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes for immunomodulatory therapeutics and skin regeneration. **Cells**, v. 9, 2020. doi:10.3390/cells9112240.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
 Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
 Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

HAN, J.; MENICANIN, D.; GRONTHOS, S. *et al.* Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. **Aust Dent J.**, v. 59, p. 117–30, 2014. doi:10.1111/adj.12114.

HE, W.; GOODKIND, A. L.; KOWALECZKO, M. *et al.* Cancer treatment evolution from traditional methods to stem cells and gene therapy. **Curr Gene Ther.**, v. 22, n. 5, p. 368–85, 2022. doi:10.2174/1566523222666220420124039.

HERNÁNDEZ-MONJARAZ, B.; SANTIAGO-OSORIO, E.; LEDESMA-MARTÍNEZ, E. *et al.* Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. **J Int Med Res.**, v. 46, p. 2983–93, 2018. doi:10.1177/0300060518779070.

HUANG, G. T. J.; GRONTHOS, S.; SHI, S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: Their biology and role in regenerative medicine. **J Dent Res.**, v. 88, p. 792–806, 2009. doi:10.1177/0022034509340867.

IVANOVSKI, S.; VAQUETTE, C.; GRONTHOS, S. *et al.* Multiphasic scaffolds for periodontal tissue engineering. **J Dent Res.**, v. 93, p. 1212–21, 2014. doi:10.1177/0022034514547278.

JIANG, J.; WU, X.; LIN, M. *et al.* Application of autologous periosteal cells for the regeneration of class III furcation defects in Beagle dogs. **Cytotechnology.**, v. 62, p. 235–43, 2010. doi:10.1007/s10616-010-9262-y.

KIM, S. G. A cell-based approach to dental pulp regeneration using mesenchymal stem cells: A scoping review. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 9, p. 4357, 2021. doi:10.3390/ijms22094357.

LEITE SEGUNDO, A. V.; VASCONCELOS, B. C. do E. Células-tronco e engenharia tecidual: perspectivas de aplicação em odontologia. **Rev Ciências Médicas.**, v. 16, 2007.

LI, X.; HE, X. T.; YIN, Y. *et al.* Administration of signalling molecules dictates stem cell homing for in situ regeneration. **J Cell Mol Med.**, v. 21, p. 3162–77, 2017. doi:10.1111/jcmm.13223.

LØVSCHELL, H.; ARENHOLT-BINDSLEV, D.; CLAUSEN, P. P.; KARRING, T. Activation of the Notch signaling pathway in response to pulp capping of rat molars. **Eur J Oral Sci.**, v. 113, n. 4, p. 312–7, 2005. doi: 10.1111/j.1600-0722.2005.00221.x.

MIURA, M.; GRONTHOS, S.; ZHAO, M.; LU, B.; FISHER, L. W.; ROBEY, P. G.; SHI, S. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 100, n. 10, p. 5807–12, 2003. doi: 10.1073/pnas.0937635100.

MROZIK, K. M.; WADA, N.; MARINO, V.; RICHTER, W.; SHI, S.; WHEELER, D. L.; GRONTHOS, S.; BARTOLD, P. M. Regeneration of periodontal tissues using allogeneic periodontal ligament stem cells in an ovine model. **Regen Med.**, v. 8, n. 6, p. 711–23, 2013. doi: 10.2217/rme.13.69.

NAGATA, M.; AKAMINE, Y.; KURASHINA, K. Meio condicionado de células-tronco do ligamento periodontal melhora a regeneração periodontal. **Tissue Eng Part A.**, v. 23, n. 9–10, p. 367–77, 2017. doi: 10.1089/ten.TEA.2016.0252.

NÚÑEZ, J.; SANZ-BLASCO, S.; VIGNOLETTI, F.; VALLÉS, C.; FIGUERO, E.; SANZ, M. Periodontal regeneration: stem cells and platelet-rich plasma: from basic research to the clinic and future development of cell transplantation therapy for tissue regeneration. **Int J Dent.**, v. 2012, p. 307024, 2012. doi: 10.1155/2012/307024.

PAPAPANOU, P. N.; SANZ, M.; BUDUNELI, N.; DIETRICH, T.; FERES, M.; FINE, D. H. *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
 Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
 Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Clin Periodontol.**, v. 45, Suppl 20, S170, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12946.

PARK, C. H.; KIM, K. H.; LEE, Y. M.; SEOL, Y. J. Advanced engineering strategies for periodontal complex regeneration. **Materials** (Basel), v. 9, n. 7, p. 57, 2016. doi: 10.3390/ma907057.

PARK, J. M.; KIM, J.; KIM, M. Y.; KIM, S. W. Effects of mesenchymal stem cell on dopaminergic neurons, motor and memory functions in animal models of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Neural Regen Res.**, v. 19, n. 7, p. 1584–92, 2024. doi: 10.4103/1673-5374.371482.

PENG, Y.; KE, M.; XUE, W.; NI, Y.; HE, C.; DENG, Z. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: A clinical pilot study. **Transplantation.**, v. 95, n. 2, p. 161–8, 2013. doi: 10.1097/TP.0b013e318271caa2.

PIRES, I. G.; BATISTA, N. F.; RODRIGUES, R. C.; DE SOUZA, A. G.; MARTINS, A. V.; RODRIGUES, L. G. Clinical efficacy of stem-cell therapy on diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Transpl Immunol.**, v. 75, p. 101740, 2022;. doi: 10.1016/j.trim.2022.101740.

PREISIG, E.; SCHROEDER, H. E. Long-term culture of human periodontal ligament cells with autologous root discs. **J Periodontal Res.**, v. 23, n. 3, p. 211–6, 1988. doi: 10.1111/j.1600-0765.1988.tb01547.x.

QIU, J.; ZHOU, J.; WANG, J.; CHEN, L.; TAN, J.; ZHENG, L. *et al.* Improvement of periodontal tissue regeneration by conditioned medium of mesenchymal stem cells derived from gingiva or periodontal ligament: a comparative study in rats. **Stem Cell Res Ther.**, v. 11, n. 1, p. 42, 2020. doi: 10.1186/s13287-020-1551-0.

QUINLAN, A. R.; BOLAND, M. J.; BALL, M. P.; MELTON, C.; VANDENBERG, D. J.; ILIFF, B. W. *et al.* Genome sequencing of mouse induced pluripotent stem cells reveals retroelement stability and infrequent DNA rearrangement during reprogramming. **Cell Stem Cell.**, v. 9, n. 4, p. 366–73, 2011. doi: 10.1016/j.stem.2011.09.008.

ROMANOV, Y. A.; SVINTSITSKAYA, V. A.; SMIRNOV, V. N. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: Candidate MSC-like cells from umbilical cord. **Stem Cells.**, v. 21, n. 1, p. 105–10, 2003. doi: 10.1634/stemcells.21-1-105.

SALARI SEDIGH, H.; SAFFARPOUR, A.; JAMSHIDI, S.; ASHOURI, M.; NASSIRI, S. M.; DEGHAN, M. M.; RANJBAR, E.; SHAFIEIAN, R. In vitro investigation of canine periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A possibility of promising tool for periodontal regeneration. **J Oral Biol Craniofac Res.**, v. 13, p. 403–411, 2023. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.02.005

SÁNCHEZ, N.; MATOS, S.; NUNES, R.; CARDOSO, J.; RIBEIRO, F.; MARTINS, T. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. **J Clin Periodontol.**, v. 47, p. 1391–1402, 2020. doi: 10.1111/jcpe.13382

SANTOS, N. C. C. D.; COTRIM, K. C.; ACHÔA, G. L.; KALIL, E. C.; KANTARCI, A.; BUENO, D. F. The use of mesenchymal stromal/stem cells (MSC) for periodontal and peri-implant regeneration: Scoping review. **Braz Dent J.**, v. 25, p. 35, 2024.

SEO, B. M.; MIURA, M.; GRONTHOS, S.; BARTOLD, P. M.; BATOULI, S.; BRAHIM, J.; YOUNG, M.; GEHRON, R. P.; SHI, S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. **Lancet.**, v. 364, p. 149–155, 2004. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16627-0



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL
 Giovanna Denuncio, Sandy Lima Araújo, Fernanda Aparecida dos Santos Colombo,
 Jose Augusto Rodrigues, Luciene Cristina de Figueiredo

SHARKIS, S. J.; JONES, R. J.; CIVIN, C.; JANG, Y. Y. Pluripotent stem cell-based cancer therapy: Promise and challenges. **Sci Transl Med**, v. 4, p. 127ps9, 2012. doi: 10.1126/scitranslmed.3003623

TAKAHASHI, K.; TANABE, K.; OHNUKI, M.; NARITA, M.; ICHISAKA, T.; TOMODA, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. **Cell.**, v. 131, p. 861–872, 2007. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019

TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell.**, v. 126, p. 663–676, 2006. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024

THESLEFF, I.; NIEMINEN, P. Tooth morphogenesis and cell differentiation. **Curr Opin Cell Biol.**, v. 8, p. 844–850, 1996. doi: 10.1016/S0955-0674(96)80133-3

TSUMANUMA, Y.; IWATA, T.; WASHIO, K.; YOSHIDA, T.; YAMADA, A.; TAKAYAMA, S.; TSUJI, Y.; SHIBATA, Y.; BABA, S.; ANDO, T.; YAMATO, M.; OKANO, T.; IZUMI, Y. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. **Biomaterials**, v. 32, p. 5819–5825, 2011. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.056

UCCELLI, A.; MORETTA, L.; PISTOIA, V. Mesenchymal stem cells in health and disease. **Nat Rev Immunol.**, v. 8, p. 726–736, 2008. doi: 10.1038/nri2395

WAGNER, J.; KEAN, T. J.; YOUNG, R. G.; DENNIS, J. E.; CAPLAN, A. I. Optimizing mesenchymal stem cell-based therapeutics. **Curr Opin Biotechnol.**, v. 20, p. 531–536, 2009. doi: 10.1016/j.copbio.2009.08.009

WANG, W.; YUAN, C.; LIU, Z.; GENG, T.; LI, X.; WEI, L.; NIU, W.; WANG, P. Characteristic comparison between canine and human dental mesenchymal stem cells for periodontal regeneration research in preclinical animal studies. **Tissue Cell.**, v. 67, p. 101405, 2020. doi: 10.1016/j.tice.2020.101405

YAMANAKA, S. Pluripotent stem cell-based cell therapy: Promise and challenges. **Cell Stem Cell**, v. 27, p. 523–531, 2020. doi: 10.1016/j.stem.2020.09.011

ZUK, P. A.; ZHU, M.; ASHJIAN, P.; DE UGARTE, D. A.; HUANG, J. I.; MIZUNO, H.; ALFONSO, Z. C.; FRASER, J. K.; BENHAIM, P.; HEDRICK, M. H. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. **Tissue Eng.**, v. 7, p. 211–228, 2001. doi: 10.1089/107632701300062859