

Engenharia tecidual do periodonto com células tronco

revisão sistemática integrativa

Brenda Emeraude Tracy AYLIES

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)

Gandra, 6 de maio de 2021



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Brenda Emeraude Tracy AYLIES

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

**Engenharia tecidual do periodonto com células tronco
revisão sistemática integrativa**

Trabalho realizado sob a Orientação de Professor Doutor Fernando Ferreira

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Agradecimentos

Ao meu orientador prof. Doutor Fernando Ferreira, por me dar os seus conhecimentos, e conselhos para realizar este trabalho.

Ao Professor Moreira e todos os professores do CESPU, por nos ter acolhido e permitido realizar os nossos objetivos.

Aos portugueses que pude conhecer durante nestes 5 anos, sejam os meus vizinhos, as pessoas no ginásio, os que trabalham em Gandra, obrigado pela hospitalidade e generosidade que tornaram estes 5 anos agradáveis.

A ma Maman sans qui rien n'aurait été possible. Merci d'avoir toujours cru en moi. Ainsi qu'à mes frères et sœurs qui ont partagés mes aventures à Bordeaux et Porto.

A Gregory qui m'a soutenu du début à la fin, m'a toujours encouragé. Je n'oublierai pas quand tu m'as aidé à réciter et comprendre des cours, tous les conseils pour réaliser ma thèse, et pour la vie active. Je n'oublierai pas le road trip pour découvrir le Portugal.

Resumo

A perda dentária é uma das principais preocupações tanto para o paciente quanto para o médico-dentista. A falta de higiene pode levar à perda do suporte periodontal e consequentemente do dente. Foram estabelecidas diferentes abordagens para tratar situações que surgem durante a destruição do periodonto. As estratégias atuais apenas retardam a perda dentária, só permitem a regeneração parcial do tecido. É por isso que surgiram novas disciplinas, como a engenharia de tecidos. Tem como finalidade recriar ou restaurar a estrutura e a função do tecido danificado. Para isso, as células-tronco são utilizadas principalmente devido à sua capacidade de autorrenovação.

O objetivo é determinar o potencial terapêutico das células-tronco na regeneração do periodonto.

Foi feita uma revisão sistemática integrativa em relação com a regeneração periodontal usando células-tronco sobre humanos ou animais. A pesquisa foi realizada na base de dados da PUBMED e Google Scholar com várias combinações dos seguintes termos: stem cell, periodontal regeneration, periodontal tissue engineering, dental implant, bone regeneration, oral surgery. A pesquisa identificou um total de 9998 dos quais 51 foram considerados relevantes.

A terapia com células-tronco tem um efeito benéfico para regenerar o tecido periodontal perdido. A sua acessibilidade e semelhança com o tecido-alvo oferecem vantagens às células-tronco dentárias em relação a outras fontes. Até o momento, parece representar uma grande vantagem imunológica, sem risco definido.

Palavras-chave: stem cells, periodontal regeneration, periodontal tissue engineering, dental implant, bone regeneration, oral surgery

Abstract

Tooth loss is a major concern for both the patient and the dentist. The lack of hygiene can lead to loss of periodontal support and consequently the tooth. Different approaches have been established to treat situations that arise during the destruction of the periodontium. Current strategies only delay tooth loss, they only allow partial tissue regeneration. That is why new disciplines have emerged, such as tissue engineering. Its purpose is to recreate or restore the structure and function of the damaged tissue. For this, stem cells are used mainly due to their self-renewal capacity.

The objective is to determine the therapeutic potential of stem cells in the regeneration of the periodontium.

An integrative systematic review was conducted in relation to periodontal regeneration using stem cells on humans or animals. The research was carried out in the PUBMED and Google Scholar database with various combinations of the following terms: stem cell, periodontal regeneration, periodontal tissue engineering, dental implant, bone regeneration, oral surgery. The survey identified a total of 9998 of which 51 were considered relevant.

Stem cell therapy has a beneficial effect on regenerating lost periodontal tissue. Its accessibility and similarity to the target tissue offer advantages to dental stem cells over other sources. So far, it seems to represent a great immunological advantage, with no defined risk.

Key words: stem cells, periodontal regeneration, periodontal tissue engineering, dental implant, bone regeneration, oral surgery

Índice de figuras e tabela

FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUXO DE ESTUDOS CONFORME AS DIRETRIZES PRISMA.....	4
FIGURA 2: HIERARQUIA DA POTÊNCIA CELULAR.....	17
FIGURA 3: HIERARQUIA ESTROMAL DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR.....	20
FIGURA 4: FONTES DE CÉLULAS-TRONCO ADULTAS NA REGIÃO ORAL E MAXILOFACIAL.....	21
FIGURA 5: MULTIPOTÊNCIA DA PDLSCS.....	22
FIGURA 6: TECIDOS DENTÁRIOS DOS QUAIS AS CÉLULAS ESTAMINAIS PLURIPOTENTES INDUZIDAS FORAM GERADAS.....	27
FIGURA 7: REPRESENTAÇÃO DA MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO DO SEU NICHOS.....	29
FIGURA 8: CAIXA DE CULTURA SENSÍVEIS À TEMPERATURA MOSTRANDO A FIXAÇÃO E DESPRENDIMENTO DA FOLHA DE CÉLULAS.....	33
FIGURA 9: PROCESSO DE ELETROFIAÇÃO (ELECTROSPINNING).....	35
FIGURA 10: REGENERAÇÃO DO BIOROOT A PARTIR DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS E "CELL SHEET" DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS.....	39
TABELA 1: ARTIGOS SELECIONADOS.....	4
TABELA 2: MATRIZES USADAS NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL.....	44

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

- MSCs: células-tronco mesenquimais
- BMSSCs ou BMSC: Células estaminais da medula óssea
- ASCs: Células-tronco derivadas do tecido adiposo
- PDLSCs: Células-tronco do ligamento periodontal
- DPSCs: Células-tronco da polpa dentaria
- DFSCs: Células-tronco de folículo dentário
- SHEDs: Células-tronco de dentes decíduos
- SCAPs: Células-tronco derivadas da papila apical
- GMSCs: Células-tronco mesenquimais gengivais
- PDL: Ligamento periodontal
- RCTs: estudo clínico randomizado controlado
- GTR: regeneração tecidual guiada
- CAL: perda de inserção clínica
- GTR: Regeneração tecidular guiada
- IPS ou IPSCs: Célula-tronco pluripotente induzida
- PRP: Plasma rico em plaquetas
- PRF: Fibrina rica em plaquetas
- ECM: matriz extracelular
- OTM: movimento dentário ortodôntico

I. Introdução

A perda de dentes em adultos é, em geral um sinal de má higiene oral, que pode agravar a condição do paciente. O dente não está soldado ao osso. Possui um conjunto de tecidos de suporte denominado periodonto. Isso inclui, o ligamento periodontal ou desmodonto, a gengiva, o cemento da raiz dentaria, o osso alveolar, bem como elementos nervosos e sanguíneos. Quando essa falta de higiene leva um aumento de bactérias que persiste, pode acontecer a destruição desses tecidos de sustentação, portanto, do dente. Isso é chamado periodontite, ou seja, doença inflamatória crônica dos tecidos de suporte dos dentes. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 10% da população sofre de periodontite severa. Tratamentos convencionais, como instruções de higiene oral, raspagem e alisamento radicular podem prevenir a progressão da doença, removendo o tecido doente. Mas apenas uma pequena quantidade de periodonto pode ser regenerada. Essas terapias podem apenas retardar a perda do dente. A regeneração completa da estrutura complexa do periodonto não é realizada. Terapias como a regeneração tecidual guiada (GTR) e a regeneração óssea guiada (GBR) não permitem regeneração previsível e os resultados clínicos são aleatórios (Needleman, Worthington, Giedrys-Leeper, & Tucker, 2006). O tratamento ideal é, portanto, restaurar o periodonto com a sua arquitetura e funcionalidade. Novas disciplinas emergem. Entre elas existe a engenharia de tecidos. É uma especialidade multidisciplinar, cujo objetivo terapêutico é recriar, regenerar ou restaurar a função do tecido danificado. Ela usa principalmente células-tronco com capacidade de renovação. É uma nova esperança para médicos. No entanto, numerosos inconvenientes biológicos e regulamentos ainda não tornaram possível fornecer uma aplicação clínica. Ainda são necessários estudos sobre a capacidade e segurança das células-tronco aplicadas na regeneração do periodonto. Isso representa um desafio tanto para o tratamento da periodontite como para as áreas de implantologia, ortodontia, bioengenharia.

II. Objetivos e hipóteses

O objetivo desta revisão integrativa, é determinar qual é o potencial terapêutico das células-troncos na regeneração do periodonto. O transplante dessas células permitiria a formação de novos tecidos. Neste estudo, pretende-se apresentar as “stem cells” e as suas propriedades. Determinar o mecanismo de regeneração periodontal com elas. E também, abordar as técnicas e biomateriais usados para essa terapia.

III. Material e métodos

Foi feita uma revisão sistemática integrativa em relação com a regeneração periodontal usando células-tronco sobre humanos ou animais.

A pesquisa sistemática foi realizada no PUBMED e Google Scholar ‘online’. Foi feita entre setembro 2020 e janeiro 2021. Os seguintes termos e palavras-chave Medical Subject Heading (MeSH) foram usados: “stem cell”, “periodontal regeneration” “periodontal tissue engineering”, “dental implant”, “bone regeneration”, “oral surgery”. A estratégia foi “stem cell” AND “periodontal regeneration”, “stem cell AND “dental implant”, “stem cell” AND “bone regeneration”, “stem cell” AND “oral surgery”, “stem cells” AND “tissue engineering”. No Google scholar foi “stem cell” AND “periodontal regeneration”.

A seleção dos artigos foi feita por um leitor. Os critérios de inclusão foram artigos entre 2015 e 2021, em inglês, português ou francês. Foram ainda, artigos que falam sobre a regeneração do ligamento periodontal, osso alveolar, cimento, com a utilização de células-troncos. Nenhuma restrição de categoria de publicação foi imposta, exceto “expert opinion”. Foram excluídos, estudos sobre a regeneração de tecidos que não sejam tecidos periodontais (esmalte, dentina, polpa, etc.). Foi feita a eliminação de artigos que não expressaram que tipo de osso foi tratado. Exclusão também de artigos com aplicação à medicina geral, ou outra disciplina como endodontia, experiências com cultura de outras linhagens celulares.

A primeira fase da investigação foi a busca por palavras-chave. Em seguida, a supressão de duplicadas. Depois, leitura de títulos, resumos. Foi feita eliminação de artigos irrelevantes, que não correspondem aos critérios. Uma análise completa dos artigos restantes foi executada.

Os dados foram processados pelo mesmo revisor segundo os objetivos da pesquisa: o título, autores, categoria de artigo e ano de publicação, objetivo, a população de células, os defeitos e conclusões dos artigos.

risco de viés

As pesquisas foram feitas por um único revisor. A qualidade dos estudos individuais foi avaliada. Apesar da utilização de uma grelha de leitura, a avaliação pode ter uma abordagem subjetiva. Pode existir viés de publicação; na verdade, muitos estudos foram citados várias vezes em outras análises. Nenhuma meta-análise foi realizada para esclarecer este ponto. O estudo é heterogéneo. Existem diferenças importantes entre as células estudadas, os participantes (idade, espécies diferentes nos estudos pré-clínicos), a gravidade da doença e os protocolos.

IV. Resultados

O diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa conforme as diretrizes PRISMA é apresentado na Figura 1. Encontramos 10 069 resultados no PUBMED. Sessenta e nove artigos encontram-se indisponíveis na página de pesquisa. Cerca de 18 200 resultados foram recolhidos no Google SCHOLAR. Os estudos foram sensivelmente os mesmos nos dois databases, onde observamos 9998 que não se repetiram. Com base nas revisões do resumo e do título, 9.715 artigos foram excluídos. Após rever o texto completo, 155 artigos foram eliminados. Setenta e sete artigos foram excluídos durante a extração de dados por imprecisão e devido à livre seleção de dados mais relevantes. Cinquenta e um artigos atenderam aos nossos critérios de elegibilidade. Coletamos, 25 review, 6 systematic review and meta-analysis, 7 systematic review, 2 randomized clinical trial, 5 estudos pre-clinico, 2 clinical trials, 1 case report, 3 estudos in vitro. (Tabela 1)

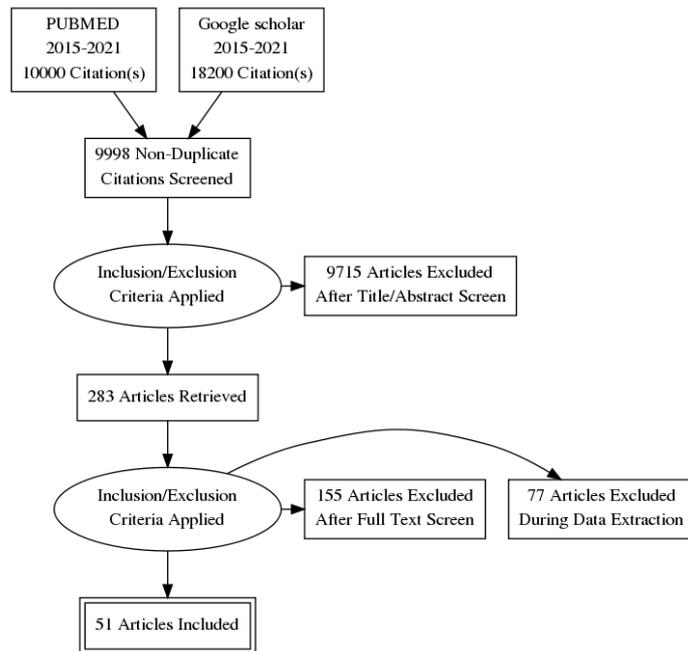


Figura 1: Diagrama de fluxo de estudos conforme as diretrizes PRISMA

Tabela 1: artigos selecionados

Título	Autores	Tipo de artigo/Ano	Objetivo	População de células-tronco	Defeitos	Conclusão
Clinical Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration in Oral Implantology. Systematic Review and Meta-Analysis	Sonia Egido-Moreno, Joan Valls-Roca-Umbert, Juan Manuel Céspedes-Sánchez, José López-López, Eugenio Velasco-Ortega	2021 systematic review and meta-analysis	avaliar a eficácia das células-tronco na regeneração óssea maxilar para reabilitação de implantes e revisar as diferentes técnicas de obtenção e processamento dessas células.	MSC	Defeito ósseo	O uso de células-tronco é um procedimento favorável que melhora a taxa de formação óssea. Os resultados são comparáveis ao uso de osso autólogo. A implantologia apresenta resultados favoráveis, embora nem sempre sejam estatisticamente significativos.
In Vivo Study for Clinical Application of Dental Stem Cell Therapy Incorporated with Dental Titanium Implants	Hyunmin Choi, Kyu-Hyung Park, Narae Jung, June-Sung Shim, Hong-Seok Moon, Seung-Han Oh, Yoon Young Kim, Seung-Yup Ku, Young-Bum Park	2021 estudo pré-clínico	investigar o comportamento de células-tronco mesenquimais humanas derivadas de dentais em resposta a diferentes implantes de superfície tratada e para avaliar o efeito na osteogênese local em torno de um implante in vivo.	MSC	Peri-implantar	O transplante de MSCs juntamente com o uso de tipo de superfície de implante apropriado podem ser usados como ferramentas promissoras para reconstruir um microambiente regenerativo apropriado, aumentando assim a capacidade de regeneração óssea. Este método pode ainda fornecer uma possível

						estratégia para reduzir significativamente o tempo das modalidades de tratamento atuais incorporadas aos implantes dentários.
Advanced technologies in periodontal tissue regeneration based on stem cells: Current status and future perspectives	Wen-Yi Zeng, Yang Ning, Xin Huang	2020 review	resumir as técnicas regenerativas mais avançadas em relação à cultura de células-tronco e fabricação de matrizes, como cobertura de células, cultura de esferóides, eletrofiação e impressão 3D	PDLC, SHED, BMSC,	defeitos intraósseos, periodontal	Ainda não é suficiente para colocar em cenários clínicos. Os scaffolds multifásicos devem ser melhorados em precisão e adaptação em relação à angulação e formação 3D de microestruturas. A limitação também reside na escassa fonte de células-tronco, bem como nas questões éticas e de segurança ao usar células-tronco alogênicas
Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells as a Treatment for Periodontal Disease in Older Adults	Beatriz Hernández-Monjaraz, Edelmiro Santiago-Osorio, Edgar Ledesma-Martínez, Itzen Aguiñiga-Sánchez, Norma Angélica Sosa-Hernández, Víctor Manuel Mendoza-Núñez	2020 clinical trial	determinar o efeito de DPSC, tanto a melhora clínica quanto a regeneração do tecido ósseo e sua relação com os marcadores de inflamação crônica e estresse oxidativo de pessoas no processo de envelhecimento com periodontite	DPSC	periodontal	um tratamento com DPSCs tem um efeito na regeneração óssea ligado a um aumento de SOD e diminuição dos níveis de IL1 β em indivíduos idosos com periodontite.
Clinical application of mesenchymal stem cells in periodontal regeneration: A systematic review and meta-analysis	Solen Novello, Sylvie Jeanne, Alexandre Debouche, Marie Philippe, Florian Naude	2019 systematic review and meta-analysis	Avaliar a eficácia potencial das MSCs na regeneração periodontal em humanos nos seguintes resultados principais: nível de inserção clínica (CAL), profundidade de sondagem (PD) e recessão gengival (GR)	PDLC, BMSC, DPSC	Intraósseo, lesões de furca	No entanto, o tipo de células-tronco e scaffold usados podem influenciar a regeneração dos tecidos periodontais. A meta-análise revelou uma diferença significativa para CAL em três meses em grupos de células em comparação com grupos de controle. Um pequeno efeito benéfico sobre os resultados estudados é obtido pela adição de MSCs no tratamento de defeitos periodontais intra-ósseos.
Stem cell therapies for periodontal tissue regeneration: a network meta-analysis of preclinical studies	Qiang Li, Guangwen Yang, Jialing Li, Meng Ding, Na Zhou, Heng Dong, and Yongbin Mou	2020 systematic review e Meta-analysis Pre-clínicos	comparar e classificar cinco tipos de células-tronco em que estávamos interessados para modelos de defeito periodontal, avaliando dados de estudos pré-clínicos publicados.	ADSCs, BMSCs, DPSCs, GMSCs e PDLCs	intra-ósseos, lesões de furca, fenestração	PDLCs e BMSCs foram as células-tronco mais eficazes e bem documentadas para regeneração periodontal. quando comparados com terapias apenas com portadores de células, os DPSCs são superiores para a regeneração óssea alveolar, enquanto os ADSCs são superiores

						para a regeneração do cimento
Oral stem cells in intraoral bone formation	Deborah Sybil, Vanshika Jain, Sujata Mohanty, Syed Akhtar Husain	2019 review de clinical trial e case report	discutir o uso de células-tronco orais humanas, especificamente para regeneração óssea na região maxilofacial humana.	DFSC, SHED, SCAP, DPSC, PDLSC ASC, BMSC	Lesão de furca, infra-ósseo, intraósseo, defeito extenso alveolar fenda alveolar, devido a cisto	As células-tronco orais têm excelente potencial para a formação óssea e podem ser usadas com sucesso para substituir as células-tronco da medula óssea tradicionalmente usadas.
Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration	Xueting Yang, Yue Ma, Weihua Guo, Bo Yang, Weidong Tian	2019 Estudo in vitro	Comparar as características odontogênicas de DFCs e SHEDs na regeneração de bio-root	DFSC, SHED	Defeito ósseo	DFCs exibiram uma taxa de proliferação mais alta e capacidades mais fortes de osteogênese e adipogênese, enquanto os SHEDs exibiram uma capacidade de migração aumentada e excelente potencial neurogênico. Ambos SHEDs e DFCs possuíam uma capacidade de diferenciação odontogênica semelhante in vivo, e os SHEDs foram considerados como uma célula em perspectiva para uso na regeneração de bio-root no futuro
Application of cell-sheet engineering for new formation of cementum around dental implants	Kengo Iwasaki, Kaoru Washio, Walter Meinzer, Yuka Tsumanuma, Kosei Yano, Isao Ishikawa	2019 review	resumir o estado atual da criação de novos implantes dentários com tecido periodontal e considerar sua direção futura.	PDLSC	Defeito ósseo	A maioria dos resultados demonstrou regeneração periodontal por PDLSCs em vários ambientes experimentais. Entre eles, a "engenharia de folha celular" é um dos métodos de maior sucesso para a regeneração de tecidos periodontais por transplante de PDLSCs.
Application of Periodontal Ligament-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Sheets for Periodontal Regeneration	Satoru Onizuka and Takanori Iwata	Review 2019	As fontes de células responsáveis pela regeneração periodontal e suas aplicações clínicas são resumidas. Além disso, são discutidas estratégias de transplante recentes e perspectivas sobre o uso citoterápico de células-tronco para regeneração periodontal.	PDLSC, BMMSC, periósteo	Pequeno defeito intraósseo	todos os estudos relataram a segurança e eficácia de seus produtos para regeneração periodontal. PDLSCs mostraram o maior potencial para regenerar o tecido do ligamento periodontal quando comparadas com outras fontes de MSCs.

Periodontal regenerative medicine using mesenchymal stem cells and biomaterials: A systematic review of pre-clinical studies	Sophie PORTRON, Assem SOUEIDAN, Anne-Claire MARSDEN, Mia RAKIC, Christian VERNER, Pierre WEISS, Zahi BADRAN and Xavier STRUILLLOU	2019 systematic review	analisar o uso de MSCs e biomateriais para regeneração periodontal a partir de modelos animais pré-clínicos e humanos.	MSC	Lesão de furca II, III, fenestração, deiscência, alvéolos, lesão endodôntica periodontal combinada	MSC e scaffold fornecem efeitos benéficos na regeneração periodontal, sem efeitos adversos de tais intervenções.
Cellular therapy in periodontal regeneration	Javier Nuñez, Fabio Vignoletti, Raul G. Caffesse, Mariano Sanz	2019 review	revisar os estudos in vitro e experimentais utilizando terapias celulares baseadas na aplicação de cementoblastos e células-tronco mesenquimais isoladas de tecidos orais quando combinadas com diferentes suportes.	PDLSC, BMSC	Lesões 3 paredes, periodontal supra-alveolar, furca	em furca classe III ou defeitos supra-alveolares, os resultados não foram claros. as células mesenquimais podem ser colhidas de diferentes fontes intraorais. O potencial diferencial para regeneração periodontal não foi demonstrado e deve ser testado quanto a sua toxicidade potencial, vitalidade e liberação em contato com diferentes portadores.
Stem cells and oral surgery: A systematic review	Regina Mosquera-Perez, Ana Fernández-Olavarria, Rosa-Maria Diaz-Sanchez, José-Luis Gutierrez-Perez, María-Ángeles Serrera-Figallo, Daniel Torres-Lagares	2019 systematic review	descobrir as aplicações que as células-tronco podem ter em nossos tratamentos	MSCs	Defeito ósseo (periodontal, periapical, sinus lift etc)	As MSCs têm sido utilizadas em combinação com diferentes matrizes e fatores de crescimento, mostrando sua capacidade de formar ligamento periodontal, osso alveolar, cartilagem e cimento in vivo.
Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium	Tomokiyo, Atsushi Wada, Naohisa Maeda, Hidefumi	2019 review	Resumir o avanço da pesquisa recente e as informações acumuladas sobre a capacidade dos PDLSCs, bem como sua contribuição para o reparo e regeneração do periodonto e de outros tecidos. Também discutir a possibilidade de PDLSCs para aplicação clínica de medicina regenerativa	PDLSC	Lesão de furca, fenestração, lesão óssea 3 paredes, intra-osseo	PDLSC têm capacidade de autorrenovação, multipotência e efeito imunomodulador. Participam no reparo e regeneração do periodonto e de outros tecidos.
Cell therapy for orofacial bone regeneration: A systematic review and meta-analysis	Siddharth Shanbhag, Salwa Suliman, Nikolaos Pandis, Andreas Stavropoulos,	2019 systematic review and meta-analysis	Qual é o efeito da terapia celular em termos de regeneração óssea orofacial em comparação com o enxerto apenas com	BMMSC, ASC, perioste, células dentarias	Defeito ósseo	Embora as evidências atuais apontem para os benefícios da terapia celular em certas indicações clínicas, não está claro se o uso de

	Mariano Sanz, Kamal Mustafa		arcabouços de biomaterial e / ou osso autógeno?			células expandidas ex vivo, não comprometidas ou comprometidas, é superior às frações de todo o tecido em termos de regeneração óssea. Os tamanhos de efeito relativamente maiores em favor da terapia celular observados em estudos pré-clínicos são diminuídos em estudos clínicos
Buccal Fat Pad – Derived Stem Cells in Three-Dimensional Rehabilitation of Large Alveolar Defects: A Report of Two Cases	Arash Khojasteh, Sepanta Hosseinpour, Maryam Rezai Rad, Marzieh Alikhas	2 Case report	aplicação clínica de ASC originadas adiposo bucal (BFP) em combinação com regeneração óssea guiada convencional como espaço de cicatrização protegido após extração de múltiplos dentes impactados	ASCs	grandes defeitos alveolares	Esta aplicação clínica para regeneração do osso alveolar abre uma janela para este novo campo de pesquisa promissor que requer mais esforços, especialmente ensaios clínicos randomizados controlados
Concise Review: Periodontal Tissue Regeneration Using Stem Cells: Strategies and Translational Considerations	XIN-YUE XU , XUAN LI, JIA WANG,XIAO-TAO HE,HAI-HUA SUN,uet CHEN	2018 concise review	Resume as abordagens regenerativas usando células-tronco para regeneração de tecido periodontal e destaca as evidências mais recentes que apóiam seu potencial de translação para um uso generalizado na clínica para o combate à doença periodontal	PDLSC, BMSC, DPSC, GMSC, gingival, fibroblasto	Periodontal, infra osseo, 3 paredes	Em comparação com as terapias baseadas em células, o uso de biomateriais é comparativamente simples e suficientemente confiável para suportar altos níveis de regeneração de tecido endógeno. Assim, a tecnologia regenerativa endógena é um método mais econômico e eficaz, bem como mais seguro para o tratamento de pacientes clínicos
Detection, Characterization, and Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells in Periodontal Ligament Tissue	Atsushi Tomokiyo, Shinichiro Yoshida, Sayuri Hamano, Daigaku Hasegawa, Hideki Sugii, Hidefumi Maeda	2018 review	a compreensão atual das características e funções das células-tronco em tecidos PDL e discutir sua possibilidade para a aplicação de regeneração de PDL.	PDLSC	Fenestração, lesão óssea 1 parede, defeito ósseo com tamanho crítico	PDL-MSCs mostram propriedades de MSC, incluindo multipotência, capacidade de auto-renovação, expressão de marcadores relacionados a MSC e efeitos imunomoduladores. Além disso, eles desempenham papéis cruciais na regeneração do tecido PDL.
Mesenchymal Stem Cells of Dental Origin for Inducing Tissue Regeneration in Periodontitis	Hernández-Monjaraz, Edelmiro Santiago-Osorio, Alberto Monroy-García, Edgar Ledesma-Martínez, Víctor Manuel	2018 mini review	descreve o campo da pesquisa com células-tronco dentárias e propõe um mecanismo potencial envolvido na regeneração do tecido periodontal induzida por MSC dentais	DPSC, SHED, PLDSC, SCAP		Usar MSC de origem dentária para tratar a periodontite é a opção mais lógica. Além disso, acarretaria o menor risco, uma vez que as células terapêuticas provêm do mesmo tecido que se pretende curar.

	Mendoza-Núñez					
Mesenchymal Stem Cells for Periodontal Tissue Regeneration in Elderly Patients.	Edgar Ledesma-Martínez, Víctor Manuel Mendoza-Núñez, Edelmiro Santiago-Osorio,	2018 review	analisar e resumir dados recentes sobre o uso de MSC para terapia periodontal regenerativa em pacientes. E analisar o progresso do uso terapêutico de MSCs exógenas humanas	PDLSC, DPSC, ASC, BMSC		MSC jovens exógenas são boa alternativa no limite de idade, seja por proliferação e diferenciação ou por comunicação celular. Dificuldade de generalização e proposição de guideline A susceptibilidade à doença pode mudar com a idade.
Biology of teeth and implants: Host factors – pathology, regeneration, and the role of stem cells	F.-Michael Eggert/Liran Levin	2018 review	A investigação dessas semelhanças e diferenças entre dentes e implantes ajudará a desenvolver uma melhor compreensão da biologia e do funcionamento fisiológico do periodonto.	Células-tronco	Defeito ósseo e periodontal	A falta de fibras organizadas e de cimento ao redor do implante indica que o processo de fibrogênese, cementogênese e processos para manter as fibras inseridas no cimento não são ativadas nos implantes. Ausência de cimento não é necessariamente uma desvantagem, os implantes duram muito tempo.
Cementum regeneration using stem cells in the dog model: A systematic review	Jacqueline Crossman, Maryam Elyasi, Tarek El-Bialy, Carlos Flores Mir	2018 Systematic review	Analisar o efeito de várias células tronco e seu método de transplantação sobre a regeneração do cimento no modelo de cão	BMSC, PDLSC, DPSC, ASC, GMSC, cimento, alvéolo dentário	Lesão de furca II, III, defeito ósseo supra-alveolar, lesões 3 paredes, fenestração	A maioria dos artigos dizem que o tratamento usando várias células tronco produz uma regeneração do cimento muito significativa
Use of Autologous Stem Cells for the Regeneration of Periodontal Defects in Animal Studies: a Systematic Review and Meta- Analysis	Algimantas Gaubys, Valdas Papeckys, Mindaugas Pranskunas	2018 systematic review e meta-analysis	Ter uma visão geral dos ensaios pré-clínicos em animais e quantificar o tamanho do efeito que a terapia com células-tronco tem na regeneração de complexo de tecido periodontal.	PDLSC, periósteo, DPSC	Lesões 3 ósseas paredes, lesões circunferenciais, lesões de furca	A terapia regenerativa com células-tronco teve uma influência positiva estatisticamente significativa na regeneração do tecido periodontal quando comparada aos grupos controle. A maior influência foi feita para a regeneração do cimento, a menor influência foi feita para o osso alveolar. A terapia com células-tronco tem um impacto positivo na regeneração do complexo do tecido periodontal.
Application of stem cells in dentistry for bone regeneration	R. BROZEK, M. KURPISZ, R. KOCZOROWSKI	2018 review	Objetivo não claro Parece que terapias modernas e	BMSC, ASC, DPSC	Defeito ósseo	as células-tronco transplantadas não são apenas uma fonte de osteoblastos responsáveis

			inovadoras baseadas na aplicação de células-tronco podem trazer efeitos espetaculares, especialmente em pacientes nos quais as atividades médicas de rotina não levam a resultados satisfatórios.			pela formação óssea, mas também pode estimular o organismo do hospedeiro a recrutar células endógenas responsáveis pelo desenvolvimento ósseo. Além disso, eles podem desempenhar um papel imunomodulador. A função imunoestimulante e imunossupressora também pode desempenhar um papel importante no suporte do processo de regeneração óssea
Dental Stem Cells in Bone Tissue Engineering: Current Overview and Challenges	Pinar ErcalEmail authorGorke Gurel PekozerGamze Torun Kose	2018 review	resumir as fontes de células-tronco dentárias e suas caracterizações, juntamente com os biomateriais atualmente usados para distribuição de células e as perspectivas futuras para MSCs dentais no campo da engenharia de tecido ósseo.	DPSC, SCAP, SHED, DFSC, PDLSC, células-tronco germen dentario, GMSC	Lesões de furca, infra-osseo, defeito ósseo de tamanho critico	Muito poucos ensaios clínicos avaliaram células-tronco dentárias para engenharia de tecido ósseo. Apenas DPSCs e PDLSCs foram avaliados para suas aplicações clínicas Um dos principais desafios na clínica aplicações de células-tronco é a disponibilidade limitada de células. A idade do doador também é outro fator que deve ser levado em consideração, pois afeta as propriedades regenerativas das células-tronco.
Human intrabony defect regeneration with micro-grafts containing dental pulp stem cells: a randomized controlled clinical trial	Francesco Ferrarotti, Federica Romano, Mara oemi Gamba, Andrea Quirico, mara Giraudi, Martinia Audagna, Mario Aimetti	2018 randomized clinical trial	avaliar se as DPSCs entregues em defeitos intra-ósseos em uma estrutura de colágeno aumentariam os parâmetros clínicos e radiográficos da regeneração periodontal.	DPSC	Defeito intraósseos	A aplicação de DPSCs melhorou significativamente os parâmetros clínicos da regeneração periodontal um ano após o tratamento.
Applications of stem cells in orthodontics and dentofacial orthopedics: Current trends and future perspectives	Shiva Safari, Arezoo Mahdian, Saeed Reza Motamedian Shiva	2018 review	revisar as aplicações das células estaminais no tratamento de defeitos e deformidades dentofaciais e propor possíveis vantagens da terapia nos tratamentos ortodônticos.	PDLSC, BMSC, ASC	Infra ósseo, alveolar, dentofaciais, defeitos de ATM	Este estudo mostrou a aplicação das células estaminais isoladamente ou em conjunto com matrizes ósseas ou fatores de crescimento na correção cirúrgica de deformidades dentofaciais, defeitos de ATM e lesões ósseas alveolares. O uso está associado à cicatrização acelerada e menor morbidade em comparação com a cirurgia aproximada atual.

Stem cell- based tooth and periodontal regeneration	L Hu, Y Liu, S Wang	2017 review	apresentamos estratégias para a engenharia de tecidos baseada em células-tronco para reparo dentário e periodontal, e os estudos translacionais	PDLSC, SCAP, DPSC, DFSC, ASC, células-tronco embrionárias, BMMSC, IPS, epiteliais dentárias	Ósseo e periodontal	Diferentes estratégias foram investigadas para a regeneração dentária e periodontal, tais como regeneração dentária inteira baseada no epitélio mesenquimal ou estratégias de homing celular, regeneração bioroot, injeção celular ou regeneração periodontal baseada em folha celular
The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration	T. de Jong A. D. Bakker V. Everts T. H. Smit	2017 review	Objetivo parcialmente claro Descrevemos. Este documento cobre os princípios gerais da anatomia e do desenvolvimento do PDL. pretendemos oferecer possíveis soluções para problemas encontrados durante a engenharia do PDL	MSC	periodontal	O espaço PDL limitado impede a colocação de construções pré-formadas, sugerimos o uso de uma construção que combina um hidrogel auto-organizado com células regenerativas relevantes. Tais construções permitem a recriação de eventos que levam ao desenvolvimento de PDL e, assim, auxiliam na regeneração funcional do tecido periodontal perdido.
Efficacy of stem cells on periodontal regeneration: Systematic review of pre- clinical studies	S. A. Tassi, N. Z. Sergio, M. Y. O. Misawa, C. C. Villar	2017 systematic review	avaliar o potencial regenerativo periodontal das células-tronco mesenquimais (MSC) em modelos animais.	BMSC, PDLSC, DPSC, GMSC, Cimento, IPS, periosteo, folicular	Lesão óssea de três paredes, de uma parede furca classe II, III, fenestrações deiscências, defeitos circunferenciais, supra-alveolare, defeitos devidos à inflamação crônica	O efeito do PDL-MSC na formação óssea não foi homogêneo entre os estudos incluídos. Ao contrário, o uso de PDLSC resultou em aumento da formação de cimento e PDL. PDMSC é o MSC mais adequado para a regeneração periodontal.
In vivo periodontium formation around titanium implants using periodontal ligament cell sheet	Kaoru Washio, Yusuke Tsutsumi, Yuka Tsumanuma, Kosei Yano, Supreda Suphanantachatt Srithanyarat, Ryo Takagi, Shizuko Ichinose, Walter Meinzer, Masayuki Yamato, Teruo Okano, Takao Hanawa, Isao Ishikawa	2017 estudo pre clínico	Usar células derivadas de PDL, cultivar em um material de implante. Os implantes com folhas de células PDL humanas aderidas foram transplantados em defeitos ósseos em fêmures de ratos atômicos como um modelo xenogênico. Os implantes com folhas de células derivadas de PDL canino aderidas foram transplantados para o osso mandibular	PDLSC	Defeito ósseo	Células derivadas de PDL cultivadas com meio osteoindutor tinham a capacidade de induzir a formação de cimento. No modelo canino, a observação histológica indicou que a formação de tecido semelhante a cimento e PDL foi induzida na superfície de titânio com tratamentos de superfície e que o tecido semelhante a PDL foi perpendicularmente orientado entre a superfície de titânio com

			canino como um modelo autólogo.			tecido semelhante a cimento e o osso
Mesenchymal stem cells derived from inflamed dental pulp and gingival tissue: a potential application for bone formation	Laura Tomasello, Rodolfo Mauceri, Antonina Coppola, Maria Pitrone, Giuseppe Pizzo, Giuseppina Campisi, Giuseppe Pizzolanti, Carla Giordano	2017 estudo in vitro	verificamos a capacidade das DPSC e GMSCs colhidas de dentes periodontalmente afetados para produzir novo tecido ósseo mineralizado in vitro, e comparamos isso com células de dentes saudáveis	DPSC e GMSC	Defeito ósseo	o tecido dentário periodontalmente afetado (polpa e gengiva) pode ser usado como uma fonte de MSCs com propriedades de células-tronco intactas. A capacidade osteogênica de DPSCs e GMSCs no grupo de teste não foi apenas preservada, mas aumentada pela superexpressão de várias chaperonas dependentes de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de resposta ao estresse.
Regeneration of periodontal bone defects with dental pulp stem cells grafting: Systematic Review	Sara Amghar-Maach, Cosme Gay-Escoda, M ^o Ángeles Sánchez-Garcés	2016 systematic review	avaliar a forma de enxerto de células-tronco da polpa dentária (DPSC) em defeitos periodontais que regenera melhor os tecidos periodontais.	DPSC	defeitos ósseos 3 paredes, fenestração	O DPSC favorece significativamente a regeneração do tecido ósseo periodontal, mas tem poucas vantagens sobre outros enxertos. A regeneração do cimento ou PDL não depende apenas do DPSC, mas de outros fatores desconhecidos.
Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial	Fa-Ming Chen, Li-Na Gao, Bei-Min Tian ¹ , Xi-Yu Zhang, Yong-Jie Zhang, Guang-Ying Dong, Hong Lu, Qing Chu, Jie Xu, Yang Yu, Rui-Xin Wu, Yuan Yin ¹ , Songtao Shi and Yan Jin	2016, Randomized clinical trial	avaliaram a segurança e a viabilidade do uso de PDLSCs como um adjuvante para materiais de enxerto na regeneração de tecido guiada (GTR)	PDLSCs	Intra-osseos periodontais	Cada grupo mostrou um aumento significativo na altura do osso alveolar. tratar defeitos periodontais intra-ósseos é seguro e não produz efeitos adversos significativos.
Bio-Root and Implant-Based Restoration as a Tooth Replacement Alternative	Z.H. Gao, L. Hu, G.L. Liu, F.L. Wei, Y. Liu, Z.H. Liu, Z.P. Fan, C.M. Zhang, J.S. Wang, S.L. Wang	2016 estudo pre clínico	Objetivos não claros. a regeneração da raiz dentária (bio-raiz) mediada por células-tronco dentárias poderia restaurar a perda dentária em um modelo de porco em miniatura. E essencial comparar este método com o método comercial de restauração de dentes baseado em implantes dentários amplamente utilizado.	PDLSC, DPSC	Defeito peri-implantar	A taxa de sucesso do implante dentário foi de 100% (9 de 9) e a taxa de sucesso da bio-raiz foi de apenas 22% (10 de 46). Mostramos que uma folha alo gênica HA / TCP / DPSC / PDLSC poderia construir com sucesso uma bio-raiz com estrutura e função semelhantes à raiz natural do dente.
Induced Pluripotent Stem (iPS) cells in dentistry	Neeraj Malhotra	2016 review	Discutir das fontes, prós e contras e aplicações atuais das células iPS em	IPS	Fenestração	As células iPS fornecem uma opção alternativa com todas as preocupações éticas e

			odontologia, com ênfase nos desafios encontrados e suas soluções.			com uso universal. As IPS derivadas de linhas de células dentárias podem ter aplicações médicas e perspectivas futuras, tanto no campo da medicina quanto na dentaria
Regeneration of the Maxillofacial Region Through the Use of Mesenchymal Cells Obtained by a Filtration Process of the Adipose Tissue	Valentina Pellacchia, Giancarlo Renzi, Roberto Becelli, Fabio Socciarelli,	2016 clinical trial	verificar a eficácia do transplante de células MSC através do uso de um "scaffold" derivado de ossos de animais.		Defeito ósseo largo	Foi realizada uma biópsia óssea para análise histológica do progresso da formação óssea: todas as amostras apresentavam a formação de osso lamelar neoformado.
Potential for Stem Cell-Based Periodontal Therapy	Seyed Hossein Bassir, Wichaya Wisitrasameewong, Justin Raanan, Sasan Ghaffarigarakan i Jamie Chung, Marcelo Freire, Luciano C. Andrada, Giuseppe Intini	2016 review	apresentar e analisar as informações disponíveis sobre a terapia baseada em células-tronco para a regeneração de tecidos periodontais e sugere novos caminhos para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais eficazes.	IPSC, BMSC, ASC, PDL, DPSC, SHED, DFSC, DAPSC, alvéolo	Lesão ósseo circunferencial, fenestração, defeitos ósseos e periodontais	As PDLSCs são o fenótipo mais promissor. Outras células-tronco derivadas dentárias, como DPSCs, SHEDs, DFSCs e DAPSCs não parecem ser tão eficazes na regeneração de tecidos periodontais.
Induced pluripotent stem cells as a new getaway for bone tissue engineering: A systematic review	Farshid Bastami, Pantea Nazeman, Hamidreza MoslemiM, aryam Rezai Rad, Kazem Sharifi, Arash Khojasteh	2016 systematic review	revisar sistematicamente a literatura disponível sobre potencial osteogênico de iPSCs e discutir métodos aplicados para aumentar seu potencial osteogênico	IPSC	Defeito ósseo	iPSCs induzidos revelaram capacidade osteogênica igual ou superior a MSCs; fontes de células não afetam significativamente o potencial osteogênico de iPSCs
Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases	L. Larsson, A.M. Decker, L. Nibali, S.P. Pilipchuk, T. Berglundh, W.V. Giannobile	2016 review	apresentar uma visão geral das terapias e biomateriais usados para engenharia óssea alveolar em torno de dentes e implantes e para o desenvolvimento do local do implante	IPSC, PDLCS	Defeito peri-implantar	Os desafios permanecem para restaurar todos os componentes periodontais. Para a regeneração peri-implantar e do rebordo alveolar, a regeneração óssea é necessária. A reconstrução 3D completa é difícil de conseguir de uma forma previsível dentro do osso para estabilidade funcional do implante.
Assessment of Bone Regeneration Using Adipose-Derived Stem Cells in Critical-Size Alveolar Ridge Defects: An	Joaquín Alvira-González, María Ángels Sánchez-Garcés, Joan R. Barbany Cairó, Manuel Reina del Pozo,,	2016 estudo pre-clínico	avaliar o potencial de regeneração óssea de um biomaterial de cerâmica coberto com ASCs	ASCs	defeitos da crista alveolar de três paredes de tamanho crítico	O uso de ASCs em processos de regeneração óssea não trazia vantagem em relação a maior regeneração óssea. pareceu favorecer a estabilização da área regenerada, permitindo

Experimental Study in a Dog Model	Claudia Müller Sánchez					uma manutenção mais eficiente do espaço aos 3 meses de cicatrização.
Cementum and Periodontal ligament regeneration	Danijela Menicanin , K. Hynes , J. Han , S. Gronthos , and P. M. Bartold	2015 review	Objetivos não claros As células-tronco mesenquimais são consideradas candidatas adequadas para estratégias de engenharia de tecidos baseadas em células, devido à sua extensa taxa de expansão e potencial para se diferenciar em células de vários órgãos e sistemas	BMSC, DPSC, PDLSC, SHED, SCAP, DFC, IPS	Fenestração, lesão óssea 1 parede, ósseo largo ou profundo, deiscência, alvéolo,	A regeneração completa pode exigir a implantação de mais de uma população progenitora e a composição dos biomateriais portadores deve levar em conta as diferenças anatômicas entre as estruturas dentro do periodonto. Para realizar a regeneração completa desses dois componentes do periodonto usando modalidades de terapia baseada em células, uma série de fatores essenciais precisam ser abordados.
Dental pulp stem cells: biology and use for periodontal tissue engineering	Nahid Y. Ashri, Sumaiyah A. Ajlan, Abdullah M. Aldahmash,	2015 review	revisar os princípios biológicos da engenharia de tecidos periodontais, juntamente com os desafios enfrentados pelo desenvolvimento de uma plataforma de regeneração de tecidos consistente e clinicamente relevante	DPSC	Defeito ósseo e periodontais	o uso de DPSCs para regeneração óssea alveolar é clinicamente relevante. Essa prática visa a padronização das células utilizadas em estudos de engenharia de tecidos, bem como o aumento da proliferação e diferenciação celular. A produção de scaffolds vascularizados é um requisito fundamental para aumentar o crescimento do tecido
Adipose Tissue - Adequate, Accessible Regenerative Material	Lakshmi Kanth. Kolaparthi, Sahitya Sanivarapu, Srinivas Moogla, Rupa Sruthi Kutcham	2015 review	Resume as fontes, o isolamento e as características das células-tronco derivadas do tecido adiposo e seu papel potencial na regeneração periodontal é discutido.	ASCs	Lesão de furca, defeito ósseo	A capacidade das ASCs de se diferenciarem em vários tecidos torna-o tipo particularmente atraente de célula-tronco adulta para regeneração periodontal e engenharia de tecidos. O microambiente periodontal pode induzir ASC a crescerem e se diferenciam em tecidos periodontais e as próprias ASCs podem secretar várias citocinas que estimulam as células progenitoras residentes
Induced Pluripotent Stem Cells and Periodontal Regeneration	Mi Du & Xuejing Duan & Pishan Yang	2015 review	descreve o estado mais recente da engenharia de tecido periodontal e destaca o uso potencial de iPSCs na regeneração de tecido periodontal	iPSC	Defeito ósseo, parodontal	As iPSCs podem ser uma boa fonte alternativa de células para uso em medicina regenerativa. Os principais esforços devem ser fortalecer a eficiência da reprogramação, garantir a segurança biológica e otimizar as

						estratégias de expansão em larga escala e diferenciações direcionadas.
Induced Pluripotent Stem Cells: A New Frontier for Stem Cells in Dentistry	K. Hynes, D. Menichanin, R. Bright, S. Ivanovski, D.W. Hutmacher, S. Gronthos, P.M. Bartold	2015 review	Focar sobre a diferenciação de iPSCs em células-tronco mesenquimais e a diferenciação de iPSCs em células osteoprogenitoras. Ambas as populações de células resultantes são particularmente relevantes para o campo dentário	IPSC	Fenestração, defeito ósseo	IPSCs podem ser úteis na prevenção da perda óssea e na regeneração de diferentes estruturas dentais. Essa revisão confirma o potencial que as iPSCs e seus derivados possuem para aumentar a regeneração dos tecidos dentais.
Bone marrow-derived cells homing for self-repair of periodontal tissues: a histological characterization and expression analysis	Yan Wang, Lili Zhou, Chen Li, Han Xie, Yuwang Lu, Ying Wu, Hongwei Liu	2015 pre-clínico	conhecer o homing e a participação dos BMSCs no reparo / regeneração periodontal ainda é pouco conhecido	BMSC	Lesão óssea 3 paredes	BMSCs autólogas eram capazes de entrar nos sítios cirúrgicos criados e contribuir para a formação de novas fibras, ossos e vasos sanguíneos durante o reparo periodontal
Efficacy of stem cells on the healing of peri-implant defects: systematic review of preclinical studies	Mônica Yuri Orita Misawa, Guy Huynh-Ba, Gustavo Machado Villar, Cristina Cunha Villar	2015 systematic review	Em modelos animais, as células-tronco mesenquimais melhoram a cicatrização óssea em defeitos ósseos intra-orais peri-implantar, em comparação com os controles?	MSCs xenógeno (humano) e autógenos	Defeito peri-implantar	O uso de MSC no tratamento de defeitos peri-implantar não foi associado a efeitos adversos locais ou sistêmicos em estudos pré-clínicos. O uso de MSC pode fornecer efeitos benéficos na consolidação óssea em defeitos ao redor de implantes dentários. MSC autólogas derivadas da medula óssea garantem resultados superiores. • A combinação de MSC com membranas e fatores de crescimento parecem fornecer resultados de tratamento melhorados.
Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells and Novel Supportive Therapies for Oral Bone Regeneration Miguel	Miguel Padiál-Molina, Francisco O'Valle, Alejandro Lanis, Francisco Mesa, DavidM. Dohan Ehrenfest, Hom-LayWang, Pablo Galindo-Moreno	2015 review	Identificar a literatura existente sobre estudos clínicos utilizando MSCs ou ASCs para tratar defeitos ósseos orais e para analisar sua validade, metodologia e resultados. Além disso, estratégias emergentes para o recrutamento e	BMSC, ASC, PDLSC,	Defeitos ósseos	A aplicação clínica de células-tronco para regeneração óssea oral promove melhores resultados em termos de parâmetros clínicos, radiográficos e histológicos. O uso de células-tronco não é necessário em pequenos defeitos que podem ser tratados com sucesso por

			transplante de MSCs em defeitos ósseos também serão discutidas.			outros meios e a falta de vantagens conclusivas não supera as dúvidas científicas, morbidade e complicações potenciais que se originam a terapia celular pode possuir.
Cell-Based Approaches in Periodontal Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Periodontal Defect Models in Animal Experimental Work	Xiang-Zhen Yan, Fang Yang, John A Jansen, Rob B M de Vries, Jeroen J J P van den Beucken	2015 systematic review e meta-analysis	realizar uma revisão sistemática e uma meta-análise sobre abordagens baseadas em células para regeneração periodontal em estudos com animais para obter mais clareza sobre sua eficácia	PDLSC, BMSC, ASC, DPSC, GMSC, SHED, IPS, periosteo, cimento, células foliculares	Deiscência, fenestração, intra-óssea furca, defeitos induzidos por inflamação crônica	as terapias baseadas em células têm um efeito favorável na regeneração periodontal em comparação com as terapias apenas com portadores de células. A análise mostrou um efeito favorável da PDLSC na formação de PDL, mas não de BMSC. No entanto, não mostrou uma diferença estatisticamente significativa no efeito entre PDLSC e BMSCs

V. Discussão

A. Stem cells

Em organismos multicelulares, existem várias populações de células. Entre elas contamos as células-tronco também conhecidas como, células estaminais ou "stem cell". A origem desta palavra surgiu no final do século XIX. Foi atribuído para descrever células envolvidas na linhagem de células germinativas e ambas progenitoras do sistema sanguíneo. São as células "mães" de outras células. Elas têm duas características principais, a capacidade de autorrenovação indefinidamente, e a diferenciação em células especializadas. Existem duas categorias de células-tronco. As células embrionárias, nas primeiras fases de desenvolvimento, geram todas as células do corpo. As células adultas, aparecem nas regiões específicas dos órgãos. Estas células constituem um estoque de células especializadas. (1,2)

1. Células-tronco embrionárias

As células estaminais embrionárias são derivadas do blastocisto, estágio de desenvolvimento inicial de mamíferos. Elas são numa fase totipotente, ou seja, dão origem a tecidos embrionários e extraembrionários. Contudo, as células que podem ser recuperadas são células pluripotentes. Têm a capacidade se diferenciar em células de uma das três camadas embrionárias (ectoderma, mesoderma, endoderma), mas não células de tecido extraembrionárias (Figura 2). São também ilimitadas. Elas são uma das fontes celulares mais promissoras para a engenharia de tecidos. No entanto, a existência de várias controvérsias éticas, limita o seu uso em pesquisa e prática clínica.(3,4)

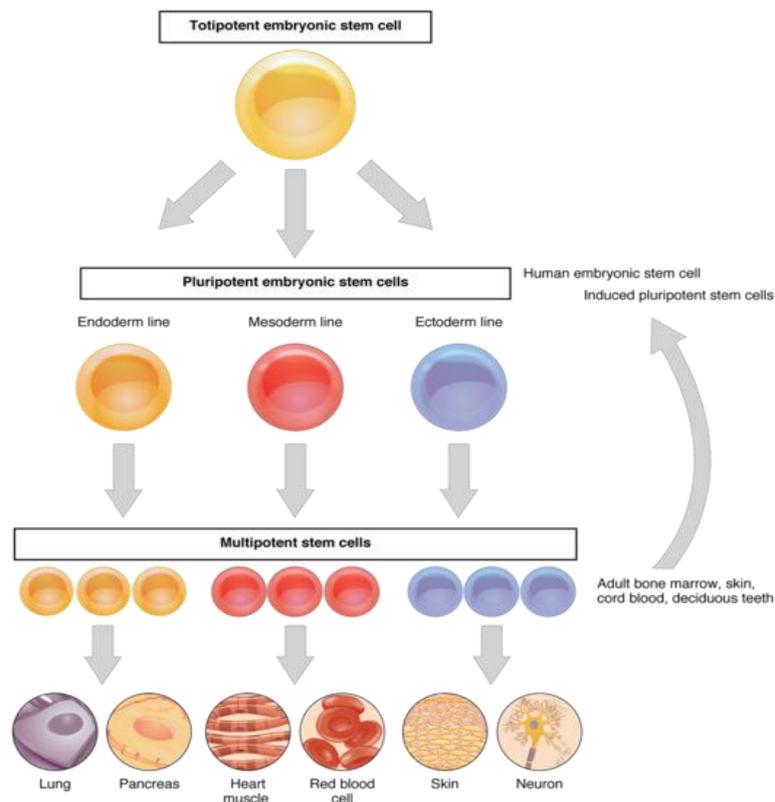


Figura 2: Hierarquia da potência celular

2. Células-tronco adultos

As células-tronco adultas também são apelidas células-tronco somáticas ou células-tronco pós-natais. Foram encontradas em vários tecidos. Elas são responsáveis pela substituição das células quando são danificadas ou destruídas. São chamadas células específicas. Uma das suas características é que são células multipotentes. Isso significa que retêm a sua capacidade de autorrenovação, mas diferenciam-se em células de apenas uma ou duas linhagens (Figura 2). Falamos sobre células-tronco mesenquimais (MSC) para distinguir células adultas que se originam do mesoderma (Figura 2). As MSCs constituem uma população heterogênea. Podem, dependendo do ambiente, se diferenciar em células ósseas (osteoblastos), cartilagem (condrócitos), e gordura (adipócitos). As MSCs também têm potencial de imunomodulação. Segundo International Society for Cellular Therapy existem três critérios mínimos para a identificação as células-tronco mesenquimais humanas: *"1) Aderência ao plástico quando mantido em condições de cultura padrão; 2) Expressão de marcadores, incluindo CD105, CD73 e CD90, e ausência de expressão de marcadores de células hematopoiéticas, como CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79alpha ou CD19 e HLA-DR; 3) Capacidade de se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e condroblastos in vitro"* (Dominici et al., 2006). Essas células referem-se aos tecidos de onde são originários. Distinguímos várias fontes de células estaminais. A primeira fonte representa as células autólogas, células do próprio organismo e administradas a si mesmo. A segunda é célula alogênica. Consiste na coleta de células de um doador e administrar a um receptor. Existe também célula xenogênica, a administração de células é feita entre espécies diferentes. (5-9)

a) Origem não dentária

(1) Células estaminais da medula óssea (BMSC)

As "bone marrow mesenchymal stem cells" (BMSSC ou BMSC) são células-tronco derivadas da medula óssea. Se trata das mais estudadas e usadas em várias práticas, sobretudo em ortopedia. Elas são frequentemente coletadas na crista ilíaca, mas podem ser também no osso alveolar. Foi demonstrado que elas possuem capacidade de diferenciação osteogênica, adipogênica, condrogênica e miogênica (Figura 3). A sua utilidade foi comprovada na regeneração óssea, o que justifica o seu interesse na regeneração



periodontal. Elas promovem a regeneração do osso alveolar, cemento, ligamento periodontal e participa na vascularização. (3)(6)(10)

As BMSSC autólogas vem, em geral, da medula óssea da crista ilíaca. Vários estudos mostraram a sua capacidade na regeneração periodontal. Pesquisadores como Kawaguchi ou Hasegawa analisaram o desempenho de BMSCs autólogas em defeitos de furca de classe III em cães beagle. Os cinco estudos obtiveram a formação de novo osso, cemento e ligamento periodontal. Mas nem todos eles tiveram regeneração completa. Resultados semelhantes foram encontrados para defeitos de fenestração. Dois pesquisas sobre o cemento foram capazes de fabricar novo tecido, mas consideram que BMSCs não representam uma mais-valia. As BMSCs alogénicas foram também consideradas. Elas levam igualmente, à formação de osso, tecido periodontal, no entanto, a regeneração do cemento não está claro. (3,5,11–13)

Muito poucos estudos foram encontrados sobre os humanos. Ambos manipularam BMSCs com Plasma rico em plaqueta (PRP) como transportador. O primeiro dirigido por Yamada Y et al.2005, foi um relato de caso sobre o tratamento dum defeito periodontal intraósseo. Ele concluiu que essas células melhoras as medidas periodontais como *"profundidade da bolsa, ganho de inserção, perda de sangramento na sondagem e mobilidade dentária"* (Portron et al. 2019). Alguns anos mais tarde, os mesmos autores em 2013 e outros como Baba em 2016, realizaram o mesmo experimento numa amostra maior, ou seja, cerca de dez pessoas. Encontraram resultados semelhantes. Segundo os diferentes estudos, *"BMSC promove a formação óssea nos defeitos de fenestração e furca III, mas não no defeito de três paredes. Tem um efeito positivo na regeneração do cemento nas lesões de furca III, mas não na fenestração"* (Tassi et al. 2017). O uso das BMSCs parece contribuir para a formação de tecidos periodontais novos. Porém, esta população de células possui algumas limitações devido à sua colheita que é dolorosa e limitada. (14)(15)(11)

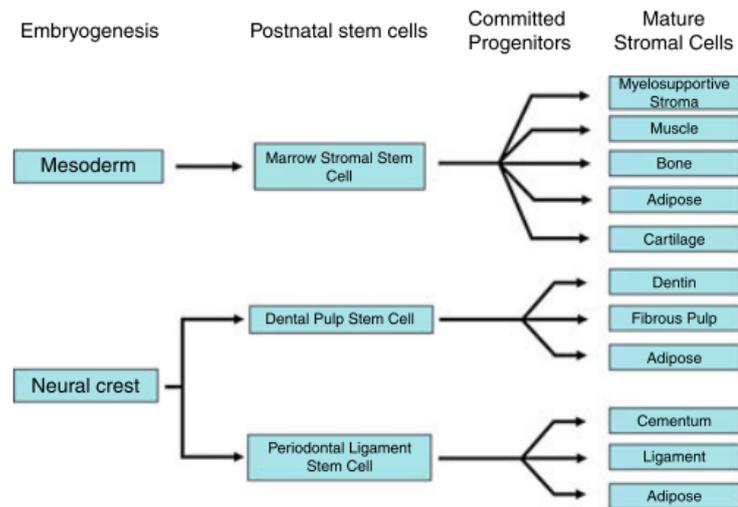


Figura 3: Hierarquia estromal de diferenciação celular.

(2) Células-tronco derivadas do tecido adiposo (ASC)

As "adipose-derived stem cells" (ASCs) são derivadas do tecido adiposo humano. Isso torna-os mais acessíveis, abundantes e menos invasivo. O tecido adiposo tem maior células-tronco mesenquimais (MSC) que a medula óssea. Existem vários locais de coleta de tecido. Os pesquisadores estão interessados na "buccal fat pad", chamada bolas de Bichat (BFP) como fonte de ASCs. "A densidade das reservas de células-tronco varia com o tecido adiposo e depende da localização, tipo e espécie" (Lakshmi et al). Portanto, permanece necessário analisar o potencial de ASCs derivadas das bolas de Bichat em comparação com aqueles derivados de gordura subcutânea. As ASCs dispõem da capacidade de proliferar e diferenciar-se em osteoblastos, condrócitos, adipócitos, miócitos, cardiomiócitos e células endoteliais. A ASC secreta muitos fatores de crescimento. Isso contribui para o desenvolvimento da vascularização e a cicatrização. Foram efetuadas algumas experiências para investigar a regeneração periodontal. Podemos citar três estudos pré-clínicos. Dois baseados no uso de ASCs e PRP como matriz (scaffold), e um com poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA). Eles demonstraram formação de novo cimento, e osso. O de Tobita et al. 2008 menciona formação de ligamento periodontal perpendicular. Os três ensaios clínicos que foram feitas sobre humanos investigaram os defeitos extensos do osso alveolar. Obtiveram criação de novo osso com padrão lamelar. Foi provado que ASCs são benéficos para formar cimento e osso. Parecem ter maior capacidade para regenerar o cimento que as outras células e transportadores (Li et al.). Tem baixo número de pesquisas e diferenças de

tamanhos entre as amostras. Torna-se difícil dizer se o tecido adiposo promove mais o cimento que o osso e vice-versa.(3,6,10,16–20)

b) Origem dentária

As células estaminais dentárias representam uma nova fonte de células. Elas detêm características semelhantes às células-tronco não dentárias, como capacidade imunorreguladora. São células derivadas de cristas neurais, mantendo as mesmas propriedades que as MSCs (Figura 3). Isso inclui a expressão de certos genes marcadores e a diferenciação em linhas mesenquimais (osteoblastos, condrócitos e adipócitos). Eles são mais fáceis de obter e o seu isolamento celular apresenta menos morbidade. A vantagem é que podem ser recuperadas a partir de resíduos clínicos, tal como dentes extraídos ou dentes de leite. Bastantes fontes de MSCs dentárias foram identificadas (Figura 4).(3,10,14,21)

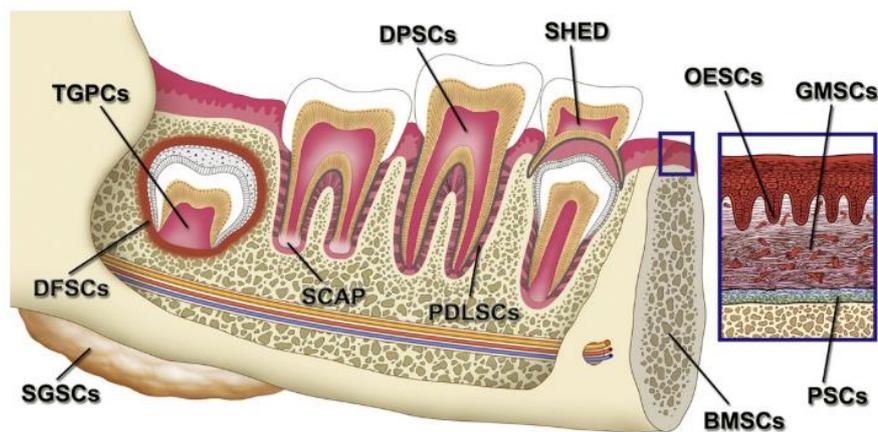


Figura 4: Fontes de células-tronco adultas na região oral e maxilofacial. BMSCs: MSCs derivadas da medula óssea de osso orofacial, DPSCs: células-tronco da polpa dentária; SHED: células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos; PDLSCs: células-tronco do ligamento periodontal; DFSCs: células-tronco do folículo dentário; TGPCs: células progenitoras do germe do dente; SCAP: células-tronco da papila apical; OESCs: células progenitoras / stem cells; GMSCs: MSCs derivadas da gengiva; PSCs: células-tronco derivadas do periosteio; SGSCs: células-tronco derivadas de glândulas salivares. (imagem de H. Egusa et al.)

(1) Células-tronco do ligamento periodontal (PDLSC)

O ligamento periodontal (PDL) é um tecido conjuntivo especializado que envolve a raiz do dente e o conecta ao osso alveolar. Ele detém células estaminais que desempenham um papel importante na homeostase do periodonto. Essas células podem ser coletadas a partir de dentes extraídos. PDLSCs têm da mesma maneira as características das “stem cells”, incluindo autorrenovação, multipotência, e capacidade imunorreguladora. Na verdade, elas

diferenciam-se em várias células da linha mesenquimal, mas também em células das outras linhas (Figura 5). Possuem a competência de suprimir as respostas imunológicas e reações inflamatórias. São excelentes candidatos para tratamentos com células alogênicas. Têm, além disso faculdades únicas. Elas podem formar feixes de colágeno semelhantes às fibras de Sharpey, conectados numa estrutura idêntica ao cimento (Seo et al, 2004). Isso resulta num tecido PDL tridimensional. Dispõem duma taxa de proliferação mais alta do que as células derivadas da medula óssea (Seo et al, 2004). A capacidade das PDLSCs para regenerar tecidos periodontais foi comprovada. Durante os estudos pré-clínicos, a formação de novo osso, cimento, e PDL foram relatados. Guo et al. 2014, encontraram inserção perpendicular das fibras no defeito periodontal. Segundo os trabalhos realizados em animais, "PDLSC promove osso nos defeitos circunferenciais (deito a volta do dente) e fenestração. Porém, falhou em estimular a regeneração óssea em defeitos de três paredes" (Tassi et al. 2017). As pesquisas concordam que as PDLSCs aumentam a formação de ligamento periodontal e cimento. Ao contrário, o efeito sobre a regeneração óssea não é homogêneo nos estudos. (3,9,11,15)

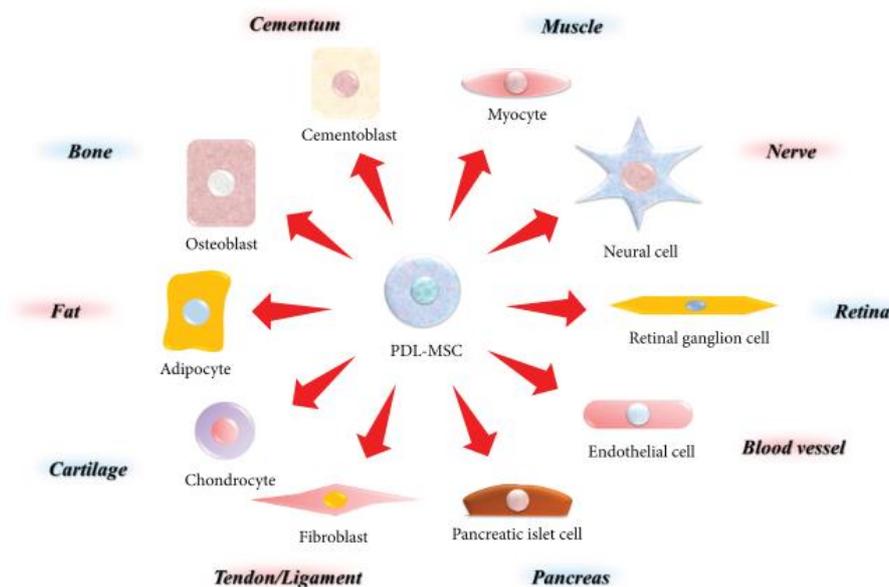


Figura 5: multipotência da PDLSCs

Em relação aos estudos clínicos em humanos, Chen et al. conduziram um ensaio clínico randomizado (RCT). Fizeram a comparação da cicatrização intraóssea por membrana de regeneração tecidual guiada (GTR) com folha PDLSC autólogas combinada com Bi-oss



(material de enxerto), em relação ao tratamento com GTR e Bio-oss sem células. Encontraram um aumento significativo do osso alveolar. Concluíram que o tratamento de PDLSC autólogas para defeitos periodontais intraósseos é seguro. *Ding et al.* analisaram PDLSC alogénicas e autogénicas. Concluíram que ambas células melhoraram a regeneração periodontal. Mesmo alguns estudos se contradizendo, os resultados sugerem que PDLSCs exibem o melhor potencial para a regeneração periodontal. *"As fibras periodontais são muito mais orientadas, osso recém-formado e cimento foram observados"* (*Portron et al 2019*)(6,10,14,22–24)

(2) Células-tronco da polpa dentária (DPSC)

As "dental pulp stem cells" (DPSC) foram as primeiras células-tronco humanas identificadas. São células que estão na câmara pulpar (Figura 4) *"DPSCs são frequentemente encontrados em regiões altamente vascularizadas da polpa e podem ser coletados do tecido pulpar de dentes humanos extraídos clinicamente de indivíduos jovens e idosos por vários métodos de isolamento"* (*Huang et al., 2006; Laino et al., 2005*). Isso torna-os mais acessíveis. Podem igualmente ser coletadas de polpa inflamada ou dente cariado. Essas células diferenciam-se em cementoblastos, odontoblastos, osteoblastos, adipócitos, células formadoras de colágeno. As características morfológicas são semelhantes às MSC. As DPSC formam complexo idêntico ao dentina-polpa. Em geral, a produção de osso foi observada. As DPSCs parecem mais eficácia para a regeneração óssea que as outras células estaminais (Li et al.). Encontram mais volume osso nos resultados. A sua capacidade de produzir cimento e PDL é questionável. O facto de serem regenerados ou não depende não só das DPSC, mas também de outros fatores desconhecidos. As células derivadas da polpa parecem melhorar os parâmetros clínicos periodontais. O ensaio clínico controlado randomizado (RCT) de Ferrarotti et al. sugere que as DPSC reduzem a perda de inserção clínica (CAL) e profundidade de sondagem (PD), perda óssea. *"Mas devido ao pequeno tamanho da amostra e à potencial heterogeneidade dos outros RCTs, esses resultados não devem ser considerados definitivos"* (Novello et al.). As evidências atuais *"não permitem concluir que as DPSC podem ser as células ideais para a regeneração periodontal. Os resultados parecem inconsistentes"* (*Hynes et al.*). A PDLSC apresentou melhor desempenho para formar osso alveolar, cimento e PDL. (3,6,11,12,21,25–31)

(3) Células-tronco de folículo dentário (DFSC)

O folículo dentário é um tecido conjuntivo frouxo. Ele envolve o órgão do esmalte e o germe dentário em desenvolvimento antes da erupção (Figura 4). Ele irá formar o ligamento periodontal e esta na origem de outras células periodontais. As “Dental follicle stem” (DFSC) podem ser isoladas de terceiros molares humanos impactados. São capazes de se diferenciar em cementoblastos, osteoblastos, condroblastos, adipócitos, neurónios. O seu potencial na regeneração periodontal da mesma maneira foi demonstrado. *“Os DFSCs colhidos no estágio inicial da formação da coroa mostraram osso recém-formado e vascularização” (Ercal et al.)* A DFSC tem competência para criar ligamento periodontal in vivo (Yokoi et al.). Estudos in vitro observaram a diferenciação das DFSC no cimento (Morsczech et al. 2005, Handa et al. 2002). A DFSC seria capaz de ajudar na formação de uma raiz (Guo et al. 2011; Chung et al. 2011). Após a injeção de células DPSC num rato, a formação de um complexo cimento-PDL foi encontrada. As DFSC podem representar uma boa alternativa, embora PDLSC parece permanecer a melhor opção. (3,6,10–12,26)

(4) Células-tronco de dentes decíduos (SHED)

As “Stem cells from human exfoliated deciduous teeth” (SHED) são células estaminais de dentes de leite esfoliados (Figura 4). Cada vez mais pessoas não têm o terceiro molar. Tivemos que encontrar outras fontes alternativas. A SHED é um candidato ideal porque é um lixo biológico. São muito seguras porque não são invasivas, são células autólogas, portanto não possuem imunogenicidade. Essas células são isoladas da polpa dos dentes decíduos. Portanto, devem ter capacidade comparável às DPSC, embora com propriedades de células estaminais embrionárias. Eles têm maior proliferação e diferenciação. *“SHED não conseguiu diferenciar-se em osteoblastos diretamente, mas induziu a formação de um novo osso, criando um modelo para células osteogênicas hospedeiras murinas” (Miura et al. 2003).* A injeção de SHED induz a formação de osso in vivo. O autor Wang sugere que DPSCs são usados para formar tecidos moles e SHEDs para tecidos mineralizados (Wang et al. 2012b).(3,10–12,32)

(5) Células-tronco derivadas da papila apical (SCAP)

A papila dentária é uma condensação de tecido conjuntivo localizado na extremidade das raízes de um dente permanente em desenvolvimento (Figura 4). Podemos, deste modo, às vezes colher a papila apical de dentes do siso extraídos. As “Stem cells from apical papilla” (SCAP) se diferenciam em adipócitos, odontoblastos, osteoblastos. *“Têm mais proliferação e mineralização in vitro que DPSC, e também mais proliferação que PDLSC”* (Fa-Ming et al. 2012). Expor fatores de crescimento em momentos-chave pode mudar o potencial de diferenciação do SCAP (Ercal et al. 2018). *“SCAP foi exposto a basic fibroblast growth factor (bFGF) durante a passagem de células antes da indução osteogênica, a diferenciação aumentada foi indicada”* (Wu et al. 2012). O facto de poder orientar potencialmente a diferenciação e conseguinte a regeneração, faz dela uma candidata promissora. As SCAPs têm a habilidade para formar um complexo cimento-PDL in vivo (Han, Chun et al. 2010). Mais investigações são necessárias para afirmar que SCAP é uma boa alternativa na regeneração periodontal. (3,11,12)

(6) Outras células-tronco orais

Existem outras fontes de células-tronco orais menos estudadas. Entre elas, “Gingival Mesenchymal Stem Cells”(GMSCs) são obtidas cortando o tecido da gengiva. Possuem uma alta proliferação, são homogêneas com capacidade diferenciar-se em células osteogênicas. As células-tronco GMSC autólogas foram implantadas no defeito periodontal criado. Eles demonstraram um potencial para regeneração periodontal (Fawzy ESKM et al. 2015). Outros autores implantaram células-tronco em defeito de furca classe III. Eles obtiveram nova formação óssea (Yu et al. 2013^a). (11,26,27)

Outra categoria de células foi sugerida, como células derivadas do periósteo. São extraídas do osso mandíbula. Têm da mesma forma, potencial osteogénico. A atividade osteogénica da cicatrização de alvéolos dentários foi também analisada (Evian et al. 1982). Os alvéolos são uma fonte potencial de células-tronco. *“O transplante autólogo dessas células em defeitos periodontais de parede única resultou na regeneração dos defeitos pela formação de novo osso, fibras semelhantes ao ligamento periodontal e tecido semelhante ao cimento”*(Nakajima et al., 2014). Várias alternativas foram estudadas, mas é necessário

fornecer mais pesquisas com amostras maiores, de modo a obter mais características.
(3,6,33,34)

c) Célula-tronco pluripotente induzida (IPS)

Chamadas de "Induced Pluripotent Stem cells" (IPS), são células-tronco pluripotentes geradas artificialmente a partir de células somáticas. São reprogramadas graças aos diferentes métodos de genéticos. As células são capazes diferenciar-se em qualquer célula do corpo humano. Podem ser produzidas em quantidades ilimitadas. As IPS constituem uma solução alternativa à utilização de células estaminais embrionárias. Podem ser usadas em diferentes áreas da medicina dentária, incluindo regeneração periodontal. As IPS foram fabricadas com base bastantes fontes de células-tronco orais como SCAP, SHED, mucosa oral, polpa dental, fibroblasto gengival (Figura 6). As células IPS humanas foram diferenciadas como osteoprogenitoras formadoras de osso usando alguns fatores (Villa-Diaz et al. 2012; Kanke et al. 2014; Ochiai-Shino et al. 2014; Phillips et al. 2014; Tang et al. 2014; Wang, Deng, et al. 2015; Wang, Liu, et al. 2015). Podem ser transformadas em células osteoprogenitoras, ou IPSC-MSC, depois em células osteoprogenitoras. Na maioria dos estudos foi encontrada formação óssea. *As "IPSCs osteoinduzidas têm uma capacidade osteogênica igual ou maior do que outras MSCs. Nenhuma diferença significativa foi observada no potencial osteogênico de iPSCs de várias fontes"* (Bastami F et al.) Em combinação com ou sem "scaffold" podem facilitar a cicatrização de um defeito ósseo periodontal e gerar novo tecido. As IPSC-MSC permitiram a formação de tecido mineralizado e tecido semelhante ao PDL (Hynes et 2013). São promissoras, são fáceis de obter e tratar. Essas células evitam constrangimentos éticos e reduzem a rejeição imune. Mas é importante salientar que as IPSC têm problemas securitária. Têm instabilidade genómica e tendem a formar tumores. O potencial das IPS é comprovado, mais ainda são necessárias investigações antes de iniciar os ensaios clínicos em seres humanos. (34–38)

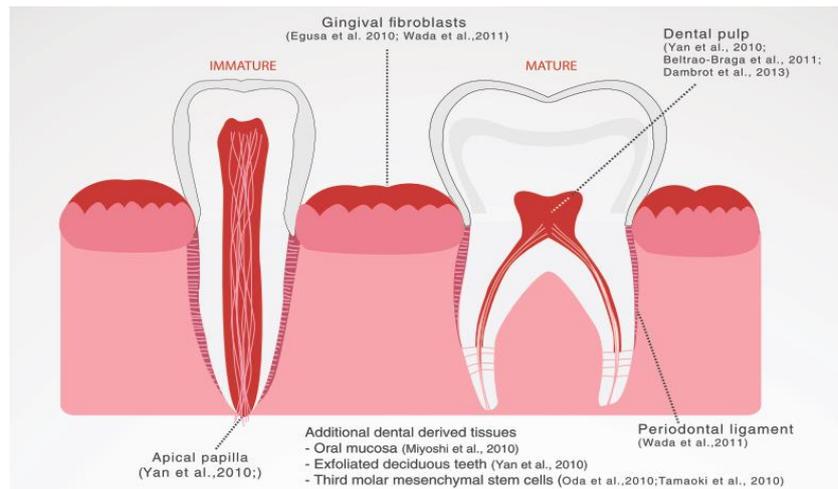


Figura 6: Tecidos dentários dos quais as células estaminais pluripotentes induzidas foram geradas.

B. Regeneração periodontal

A regeneração é um processo biológico que contribui para reformar células de tecidos danificadas, bem como as suas funções e morfologia. Quando a regeneração não esta completa, usa-se o termo reparação. Refere-se a uma cicatrização em que as lesões são substituídas por tecido cicatricial ou granulação. Hoje, os tratamentos convencionais da periodontite se concentram na reparação. O objetivo é minimizar a progressão da doença. Eles levam "a formação de um longo anexo epitelial juncional, que é de natureza não fisiológica e resulta numa conexão deficiente entre as raízes e o osso alveolar" (Caton et al. 1980). (39)

1. Os requisitos/conduita para a regeneração periodontal

O ligamento periodontal mede entre 100-400 μm , do osso alveolar até o cemento. O primeiro desafio é criar um espaço de 150 a 400 μm (T de Jong et al. 2017). Isso limita as possibilidades de colocar "scaffold" prontas para uso. O ideal seria um sistema de células e fibras que utiliza a renovação natural do colagénio, cemento e osso. A regeneração periodontal consiste na formação de tecidos moles entre dois tecidos mineralizados. E necessário preparar a superfície do osso ou do implante para uma boa fixação das fibras de colagénio. Pode ser com condicionamento ou revestimento de colagénio (T de Jong et al. 2017). O periodonto regenerado deve ser capaz de autorreparação e prevenir a carga mastigatória. Um dos principais requisitos é o alinhamento das fibras de Sharpey para que



o PDL seja incorporado ao cimento e ao osso alveolar. Em relação à escolha das células, para uma regeneração do PDL bem realizada alguns critérios são necessários. Ela deve conseguir proliferação, porque, em geral, é necessário 5×10^4 à 2×10^8 células. Deve ser capaz de produzir e remodelar o colagénio. Efetivamente, existe uma taxa de rotação (turnover) de colagénio que contribui para a função no periodonto natural. A célula escolhida deve também, ser acessível e causa o mínimo de morbidade possível. Deve promover a neovascularização, que desempenha um papel importante na sobrevivência das células. (26,40)

2. Mecanismo biológico das células-tronco na regeneração periodontal

Dois hipóteses principais foram atribuídas ao mecanismo das células estaminais sobre a regeneração periodontal. Primeiro, a diferenciação direta das células transplantadas. Elas diferenciam-se em células especializadas para regenerar o tecido danificado. As células possuem efeito imunoregulador, e anti-inflamatório. Parece que elas poderiam ajudar a reduzir os altos níveis de espécies reativas do oxigénio (ROS) e citocinas que estão presentes na periodontite (Hernandez-Monjaraz et al. 2018). Efetivamente, a injeção de células-tronco permite a neoformação de vasos sanguíneos que transportam sinais para o local da lesão. Isso produz cedo, tecido de granulação que será estabilizado. Os sinais também permitem a redução da inflamação e mais regeneração. Alguns provocam a transformação de MSCs em osteoblastos, cementoblastos e fibroblastos. Este conjunto de eventos permitirão a regeneração do periodonto. Ainda são necessários estudos para determinar todos os fatores envolvidos. Mas pode citar Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha), que não tem efeito direto sobre a proliferação das células, mas participa na mineralização da matriz extracelular. O "Insulin-like growth factor 1"(IGF1) permite a síntese do colagénio. As metaloproteínas de matriz extracelular, quando administradas a células-tronco permitem a remodelação da matriz extracelular na osteogênese. (21,33)

A segunda hipótese chama-se "guided endogenous regeneration". Usa o princípio de "cell homing", as células-tronco têm um efeito indireto graças a fatores parácrinos. O periodonto tem naturalmente a capacidade de autorregeneração. Tem nichos de células-troncos para contribuir à regeneração. As vezes grau de lesão de tecido que não pode ser restaurado por mecanismos endógenos sozinhos. A entrega de células estaminais e fatores

torna-se necessária. Fatores como a substância P causam uma cascata de mobilização de células-tronco dos seus nichos. As células viajam para o local da lesão através do fluxo sanguíneo. Uma vez lá, estas células serão capazes de proliferar e diferenciar-se usando fatores de crescimento e biomateriais fabricados por bioengenharia (Figura 7). Wang Y et al. 2015, demonstraram que as BMSC autólogas foram capazes de ser recrutados na reparação de tecidos de um defeito periodontal. São ainda necessários trabalhos para utilizar os mecanismos de regeneração através da bioengenharia. (3,13,20,41)

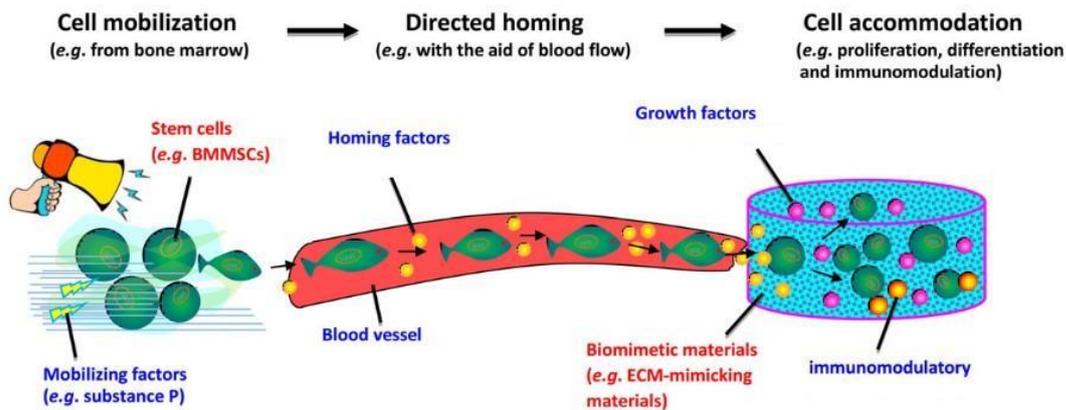


Figura 7: Representação da mobilização de células-tronco do seu nicho, (por exemplo, medula óssea) usando fatores de mobilização celular, como substância P, movimento celular direcionado com o auxílio do fluxo sanguíneo e fatores de localização celular e a regulação do destino das células-tronco (por exemplo, proliferação e diferenciação celular), por meio dos biomateriais e fatores de crescimento. Adaptação de Xu et al., « Concise Review: Periodontal Tissue Regeneration Using Stem Cells: Strategies and Translational Considerations ».

C. Engenharia tecidual periodontal

Três componentes são essenciais para realizar a engenharia tecidual, as células multipotentes, fatores de crescimento e "scaffold" / matriz extracelular.

1. Biomateriais

O termo "scaffold" refere-se a um biomaterial concebido como estrutura de suporte. Em geral, permite provocar interações celulares, portanto, a formação de novos tecidos tridimensionais. O conceito é baseado numa estratégia biomimética. O "scaffold" não deve ter uma resposta inflamatória ou rejeição do organismo. Deve ser biodegradável para ser substituído por tecido recém-formado. Idealmente, deve ser poroso e rígido para promover a integridade dos tecidos moles e reduzir o risco de exposição. O "scaffold", além disso, deve ser capaz de manter o espaço por um tempo adequado para permitir o

desenvolvimento do periodonto. A degradação da matriz e a formação do tecido devem ser proporcionais. *“Uma degradação rápida pode comprometer a neoformação de tecidos, enquanto uma degradação lenta pode favorecer o encapsulamento ou a obstrução óssea”* (Amghar-Maach S. et al. 2019). Cada vez mais pesquisas desenvolvem biomateriais que imitam a matriz extracelular (ECM) natural. (3,30,39)

a) Biomateriais polímeros naturais

A vantagem dos biomateriais naturais é que eles têm semelhanças com a matriz extracelular. Em geral, são biodegradáveis, absorvíveis e conseguem promover a cicatrização. O seu inconveniente em comparação com outros biomateriais, é o risco de contaminação quando são de origem animal ou humana (Tabela 2). O colagénio é o biomaterial mais usado devido a sua boa biocompatibilidade e segurança, pois contribui para diversos processos fisiológicos. As células são injetadas no colagénio nas formas de esponjas ou membrana. Entretanto, a taxa rápida de degradação pode impedir a geração de tecidos estáveis. Outros biomateriais são assim usados conjuntamente com o colagénio. Por exemplo, a quitosana que é encontrada na parte exterior de crustáceos. Como a gelatina, a quitosana tem uma baixa antigenicidade. Comumente, hidrogéis são feitos a partir dos polímeros naturais. Em seguida, iniciam-se processos de gelificação, alteração da temperatura, e pH. Os géis têm uma absorção elevada, não possuem resistência mecânica para suportar um dente. Mas mostram melhor retenção das células e pode ser concedido apoio, por exemplo, com fêrula(3,14,39,42,43).

b) Biomateriais polímeros sintéticos

Os biomateriais sintéticos oferecem estabilidade mais elevada, e facilitam à formação de macro/microestruturas. Os mais usados são poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido láctico) (PLA) e os copolímeros como PLGA ou PLLA (Tabela 2). Experiências com PLLA/COL/HA foram realizadas para gerar osso ou cimento (Gonçalves et al.; Zhao M et al.). São utilizados na forma de membrana barreira como suporte e também pode guiar a migração de osteoblastos para uma área desejada. Outros biomateriais também são usados, como poli (etilenoglicol) (PEG) ou poli (óxido de etileno) (PEO), frequentemente como adjuvantes. São matrizes fibrosas e alinhadas que podem fornecer orientação adequada para células (F-M. Chen et al. 2012). E por essa razão que biomateriais adicionais podem facilitar a formação de fibras de matrizes organizadas. Os polímeros e hidrogéis injetáveis

são os mais adequados para a formação do PDL, devido à sua alta plasticidade. Quando as lesões são retentivas, é melhor usar biomateriais em géis ou líquidos. Mas quando as lesões são maiores, um substituto ósseo é mais adequado^(3,26,30,39,43).

c) Cerâmicos

Falamos de cerâmicos para cálcio fosfato, sulfatos de cálcio e vidro bioativo. Em regra, possuem uma estrutura cristalina e porosa. As construções de vidro ou cerâmica são os mais adaptados para formar o osso alveolar e a superfície do cimento. É a melhor escolha nas bolsas periodontais em virtude das suas propriedades osteoindutoras e osteocondutoras. Efetivamente, as matrizes como fosfato de cálcio (CaP), têm analogia com o componente do osso, a hidroxiapatita de cálcio (HA). O HA/TCP é um substituto ósseo frequentemente usado. O cerâmico mais conhecido é Fosfato beta-tricálcico (β -TCP). Ele desempenha um papel importante como um veículo celular que suporta a regeneração do tecido periodontal *(Jiang J et al. 2009)*. Às vezes, polímeros sintéticos ou naturais são adicionados em cerâmicos. Sozinho o β -TCP o sofre de degradação rápida com pouca formação óssea *(F-M. Chen et al. 2012)*. Usa-se com hidroxiapatita ou polímeros biodegradáveis. Usualmente, vários biomateriais podem ser misturados para obter propriedades e benefícios adicionais.^(3,39,42,44)

d) Moléculas bioativas

As moléculas bioativas promovem a regeneração dos tecidos regulando as atividades celulares (Tabela 2). Entre elas, "Platelet-rich plasma" (PRP), é plasma sanguíneo enriquecido em plaquetas por centrifugação. O PRP é uma fonte concentrada de plaquetas autólogas. Ele atua como um veículo confiável devido às suas características de ser autólogo e, com baixo risco imunológico. Da mesma maneira, existe "Platelet-rich fibrin" (PRF), acelera a cicatrização dos tecidos. Portanto, desempenha um papel na regeneração de defeitos intraósseos ou lesões de furca. PRP e PRF podem também promover "cell homing".^(3,20,39)

2. Técnicas de fornecimento das "stem cells"

Vários métodos foram desenvolvidos para entregar as células na regeneração periodontal. A escolha da técnica depende das células e do defeito periodontal.

- a) Injeção de células em suspensão
 - o Sem biomateriais

As células-tronco podem ser injetadas diretamente, a partir das células isoladas in vitro, na lesão. A injeção direta sem "scaffold" é a maneira mais comum e conveniente. Ela representa um benefício para pessoas com doenças sistêmicas e sem periodontite grave, pois é menos invasiva. Contudo, *"as desvantagens são perda de células, transplante deficiente, localização inadequada, disseminação para o tecido circundante e perda de controle sobre o destino celular"* (W.-Y. Zeng et al. 2020).⁽⁴²⁾

- o Com biomateriais

Como visto anteriormente, as injeções de hidrogel têm uma aplicação mais fácil porque são maleáveis. Eles permitem a proliferação e diferenciação celular. Se os hidrogéis não são suficientes, existem géis preformados ou esponja. Muitos estudos foram realizados com matrizes moles, incluindo Nuñez et al., 2012. Os resultados levaram à regeneração periodontal. Existem outras alternativas, como "scaffolds" sólidos. Têm uma melhor função mecânica na regeneração óssea. ^(3,42)

- b) Cell sheeting

O método "cell sheet" consiste na obtenção de células em forma de camadas sem biomaterial. É interessante porque permite obter uma cultura em monocamada ou multicamadas, sem destruir a ECM secretada pelas células. Isso minimiza a perda celular e viabilidade. Uma camada pode ligar-se a outra, formando uma estrutura em 3D. Uma caixa de cultura de um polímero sensível à temperatura, N-isopropilacrilamida, é usado para a colheita das células (Figura 8). A técnica de "cell sheeting" foi utilizada em várias pesquisas, incluindo tratamentos de defeitos ósseos. Na pesquisa de Hu et al., as camadas de células DPSC humanas mostraram uma capacidade maior de regeneração óssea do que a injeção

direta. Iwata et al. produziram uma "cell sheet" em multicamadas com biomateriais osteoindutivos. Isso levou à formação de cemento e osso ligados a fibras periodontais orientadas. As desvantagens encontradas são o custo, o tempo de cultura, a baixa capacidade de fixação em tecido duro. Existe o risco de necrose se as folhas são muito grossas. Mesmo assim, os dados sugerem que o conceito permite a regeneração periodontal. (3,20,42)

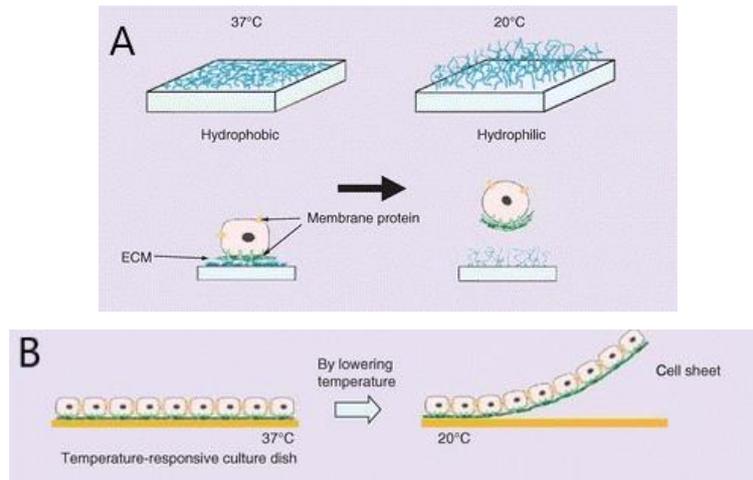


Figura 8: Caixa de cultura sensíveis à temperatura mostrando a fixação e desprendimento da folha de células. (A) A 37 ° C, as células ligam-se a superfícies hidrofóbicas e abaixo de 32 ° C as células se destacam da superfície hidrofílica. (B) superfície de cultura sensível à temperatura é capaz de preservar a junção célula a célula e o ECM. Adaptação de Masuda S et al., "Cell sheet engineering for heart tissue repair."

- c) spheroid culture
 - o Sem biomaterial

A «spheroid culture» é baseada no princípio de agregados de células e automontagem. Esses grupos formam uma estrutura e funcionalidade próximas ao tecido natural. Em comparação com o método de "cell sheet", essas células são capazes de produzir ECM e outros fatores de crescimento em maior quantidade. Para a regeneração periodontal, vários métodos de fabricação de "cultura de esferoide" são usados. No sistema "pellet culture", as células são concentradas no fundo do tubo por força centrífuga. O método gota suspensa usa tensão superficial e forças gravitacionais. A técnica com micropoços pode controlar melhor o tamanho dos esferoides. A "spheroid culture" apresenta várias vantagens para a regeneração periodontal, tais como um melhor potencial osteogênico e efeitos imunomoduladores. É um método muito adesivo devido ao alto nível de ECM. No entanto, uma diminuição no tamanho dos esferoides foi observada com o tempo.

Isso pode ser explicado pelo aumento da morte celular. São necessários estudos para a aplicação clínica. (3,42,45)

- Com biomaterial

Através da adição de hidrogéis às microesferas, este método melhora eficazmente a viabilidade das células enquanto reduz a apoptose celular. Esses métodos são mais adequados como dispositivos de entrega de medicamento que de células.(3)

d) Matrizes multifásicas

É possível imitar as diferentes camadas de tecido do periodonto sobrepondo materiais e células. As estruturas multifásicas geram interações complexas espaço-tempo durante os processos de remodelação periodontal.

- Electrospinning

"Electrospinning" ou Eletrofiação é um método de produção de nanofibras que usa força elétrica a partir de soluções de polímeros com área de superfície maior do que as fibras obtidas por outros processos de fiação convencionais (Figura 9) Este processo imita a ECM natural. Isso fornece uma matriz, mas também um ambiente adequado para a regeneração. *"Porque as células já têm uma predisposição para reconhecer esses materiais, o seu uso pode ter uma baixa probabilidade de induzir respostas imunológicas negativas"*(F.-M. Chen et al. 2012). A técnica pode orientar o crescimento das fibras ou células, como as fibras periodontais. Pode da mesma maneira, contribuir para a regeneração óssea. Tem algumas desvantagens. Se o diâmetro da fibra é pequeno pode haver infiltração de células devido à redução do tamanho dos poros. Também existem dificuldades em sincronizar a taxa de degradação com a formação do tecido periodontal. Se a estrutura se degrada antes da regeneração, o "scaffold" pode colapsar.(3,20,42,46)

- 3D printing

A impressão tridimensional é uma das técnicas de produção de matrizes compartmentadas em 3D. Dentre as diversas técnicas de bioimpressão, a extrusão é um dos métodos mais utilizados na regeneração periodontal. Funciona com duas cabeças de impressão.

Uma deposita o gel e a outra, as células. Essas matrizes podem regular o comportamento celular e orientar os tecidos. Obtêm-se ligamentos periodontais orientados e ligados ao osso e ao cimento (Ivanovski S et al. 2014). Matrizes com uma camada de polímeros específicos do osso e uma camada específica para PDL foram fabricados para recriar a interface dente-ligamento. Alguns autores combinaram várias tecnologias. Vaquette et al. fabricaram um "scaffold" ósseo em 3D e um com a técnica de eletrofiação para a camada PDL com várias "cell sheet" de PDLSC. Duas categorias de células são entregues. Estudos in vitro demonstraram que a camada óssea permitiu o crescimento celular e a mineralização da ECM. Obtiveram melhor fixação à dentina, mas com fibras periodontais paralelas. Os autores, Park et al., também usaram impressão 3D em cera para formar uma matriz de duas fases. A camada óssea era formada por policaprolactona (PCL) e a camada PDL por ácido poliglicólico (PGA). Eles comprovaram a regeneração do tecido ósseo e ligamentos periodontais com fibras paralelas e orientadas obliquamente. Matrizes com três camadas também foram estudados. Lee CH et al., criaram uma matriz com diferentes tamanhos de poros. Produziram uma interface cimento-dentina, uma camada PDL e uma camada óssea. Houve formação de fibras oblíquas incrustadas no osso neoformado e no cimento. Mas esta continua a ser uma matriz difícil de se adaptar aos defeitos complexos. Mesmo assim, existem imprecisões para "scaffold" multifásicos.(20,34,42)

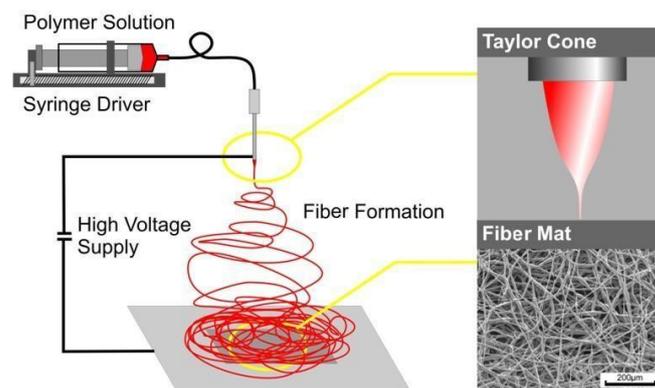


Figura 9: Processo de eletrofiação (electrospinning)

D. Aplicação em situações clínicas

1. Na Periodontite

A doença periodontal é uma condição infecciosa e inflamatória que destrói o tecido ao redor do dente. Se não for tratada, evolui para a perda do dente e pode causar complicações locais e sistêmicas. Existe um desequilíbrio entre microrganismos patogênicos e benéficos. Quando a resposta imune e anti-inflamatória do hospedeiro é insuficiente, isso cria uma inflamação crônica. É caracterizada pela formação de bolsas, recessão gengival e perda óssea. A periodontite é a principal causa de perda dentária. A maioria dos estudos foi feita em defeitos periodontais criados por cirurgia. As investigações atrás referidas demonstraram a regeneração de tecidos. Mas muito poucas experiências recriaram as mesmas condições inflamatórias da periodontite. Alguns desses estudos suplementaram os defeitos periodontais com bactérias anaeróbias ou materiais de moldagem para induzir inflamação crônica. Quando as condições normais não são atendidas, o corpo não protege mais contra espécie reativa de oxigênio (ROS). Ocorre estresse oxidativo (OxS) que destrói o periodonto. Alguns ensaios pré-clínicos mostraram que as MSCs reduzem esse estresse oxidativo, eles teriam um efeito antioxidante. Normalmente, as células-tronco são coletadas do próprio paciente ou de um doador saudável. Investigações sugerem que células isoladas como PDLSC, SCAP, DPSC, a partir de tecidos inflamados, mantêm o mesmo potencial de regeneração que as células saudáveis. Portanto, seria possível tratar uma pessoa afetada por periodontite com as suas próprias células doentes. Os iPSC-MSCs também foram estudados no tratamento da periodontite. Yang et al. 2014, administraram bactérias *Porphyromonas gingivalis* na cavidade oral de ratos, para reproduzir a periodontite. A injeção de iPSC-MSC reduziu significativamente a inflamação no tecido periodontal e diminuiu a perda óssea alveolar. Eles facilitam a regeneração dos tecidos e inibem a resposta inflamatória crônica. Pesquisas adicionais sobre os mecanismos de ação das células-tronco num ambiente inflamatório podem melhorar a terapia com células-tronco para doença periodontal inflamatória.^(11,21,27,37,47)

2. No implante

Os tratamentos com implantes dentários são geralmente usados por médicos dentistas para substituir dentes perdidos. Inicialmente, a colocação do implante foi realizada apenas em

pacientes com quantidade suficiente de osso. Os desafios que a terapia celular pode representar para os implantes são, portanto, a regeneração óssea, mas também a ligação das fibras periodontais à superfície do implante. Quase todos os estudos sobre o uso de MSCs em defeitos peri-implantar usaram "scaffolds". Eles não encontraram nenhuns efeitos adversos em estudos pré-clínicos. Mais pesquisas precisam ser feitas para avaliar a segurança para aplicação clínica. Efeitos positivos foram observados na consolidação óssea ao redor de implantes dentários. Em ensaios clínicos, a taxa de formação óssea melhorou. Diferentes graus de sucesso foram encontrados, mas *"a análise de evidências de baixo nível existentes sugere que as MSCs autólogas derivadas da medula óssea fornecem resultados superiores."* (Misawa M. et al. 2015). Estudos pré-clínicos demonstraram a formação de fibras de colagénio paralelas à superfície do titânio. O implante dentário não inicia um processo biológico de formação de fibras de colagénio-cimento. Não possui nichos de células-tronco ou condições para estimular a atividade das células ligadas ao cimento. A melhoria da interface cimento-titânio é provavelmente o elemento importante para a estabilidade dos tecidos periodontais ao redor do implante. Há necessidade de pesquisas mais avançadas sobre o mecanismo de formação do cimento para a obtenção de resultados satisfatórios para os implantes. Washio K et al. conseguiram, por meio da técnica do "cell sheet", obter tecido periodontal e cimento semelhante ao periodonto natural. Eles tiveram de fazer um condicionamento ácido para preparar a superfície do implante. Uma das questões que também precisa ser analisada em pesquisas futuras é se o titânio é o material mais adequado para implantação de células-tronco. A terapia com células-tronco parece ser uma alternativa promissora aos enxertos ósseos autólogos.(10,48–53)

3. Em ortodontia

A ortodontia, como a ortopedia dentofacial, envolve a regeneração óssea. O uso de aparelhos ortodônticos também envolve complicações periodontais como gengivite, deiscência, fenestrações, recessão ou proliferação gengival. A regeneração do periodonto é, portanto, uma preocupação nesta área. A aplicação de células-tronco pode ser usada para acelerar a movimentação ortodôntica. O movimento dentário ortodôntico (OTM) desloca o ligamento periodontal (PDL) e o osso alveolar devido à carga mecânica. Isso cria necrose focal, seguida pelo recrutamento de osteoclastos. As células-tronco podem ser usadas para acelerar o OTM, fornecendo células progenitoras. Feng L et al. aplicaram células



progenitoras PDL a um dente submetido a força ortodôntica. Sob o efeito dessa força, o colagénio dos PDLSCs se degradou. Assim que a força foi interrompida, o colagénio PDL degradado foi restaurado. Isso sugere que os PDLSCs são capazes de responder à ortodontia mecânica. Protegem contra a reabsorção óssea devido à carga oclusal e movimento dentária ortodôntica. As células podem, na mesma forma, contribuir para a extensão da movimentação dentária ortodôntica. A reabsorção radicular externa (ERR) também é um dos efeitos colaterais dos tratamentos ortodônticos. Há perda de cemento e, nos casos mais graves, de dentina. A terapia com células-tronco pode ser usada para regeneração de raízes reabsorvidas. Devem ser desenvolvidos mais estudos in vivo para a aplicação clínica.(48,54)

4. Bioengenharia da raiz (Bio-root)

O implante dentário é atualmente o tratamento de escolha para a substituição de um dente perdido. Mas, como visto anteriormente, isso requer um certo número de critérios, incluindo uma quantidade suficiente de osso. Pode igualmente existir fraturas do implante e riscos de infecção. Hoje, a regeneração de um dente inteiro continua a ser complicada. A regeneração apenas da raiz parece mais encorajadora. Permite construir uma raiz biológica, mas também o seu tecido periodontal associado. Este é um dos fatores-chave para manter a função fisiológica do dente. A raiz do dente é composta por dentina, cemento e periodonto. Os autores Sonoyama et al., 2006 incorporaram MSCs na forma de camadas de células no osso alveolar. Eles usaram um "scaffold" em forma de raiz (Figura 10). Foram utilizadas células-tronco autólogas, as SCAPs para regenerar dentina e PDLSC para ligamento periodontal. Formou-se um complexo raiz / periodontal. Um estudo semelhante foi realizado por Wei et al., 2013 com DPSC e PDLSC alogênicas. Eles também obtiveram uma bio-raiz funcional. Alguns estudos mostraram que os DFCs são mais adequados para a formação de essa raiz. Devido ao seu recurso limitado, Yang X et al. analisaram o SHED como uma fonte alternativa. Semelhante aos DFCs, SHEDs formaram PDL, ossos e vasos sanguíneos in vivo. Os autores Z.H. Gao et al. compararam a bio-raiz ao implante dentário. A raiz biológica, histologicamente apresenta uma dentina e tecidos periodontais semelhantes aos dentes naturais. As propriedades biomecânicas do implante foram superiores. Mas a má adaptação do implante no osso pode ocasionar a falha da sua fixação. No entanto, a raiz criada tem propriedades biomecânicas semelhantes às do osso.

Portanto, é interessante continuar a investigação sobre regeneração periodontal na construção de uma bio-raiz. (12,32,55)

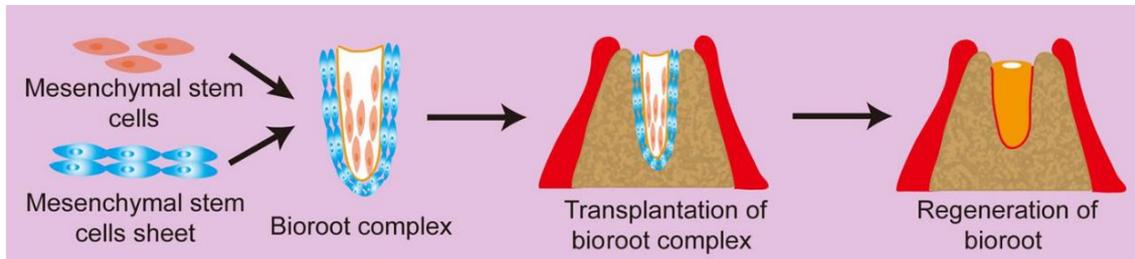


Figura 10: Regeneração do bioroot a partir de células-tronco mesenquimais e "cell sheet" de células-tronco mesenquimais

E. As limitações

Uma das principais limitações do estudo realizado é a heterogeneidade dos dados. Em cada experimento, diferentes matrizes foram utilizadas, bem como diferentes técnicas, de defeitos periodontais, e modelo. Isso torna os resultados não comparáveis. Às vezes, os fatores de crescimento desempenham um papel importante em alguns estudos. Não foi detalhado nesta pesquisa, os fatores são numerosos e certos mecanismos biológicos ainda não são bem conhecidos. Os protocolos usados também são muito divergentes. É necessário estabelecer protocolos rígidos. Eles terão que considerar a carga oclusal nos tecidos recém-formados. E também a idade dos doadores como um parâmetro importante. O fato de a capacidade de diferenciação das células depender da idade, dificulta a padronização e as orientações. Os diferentes graus de sucesso provavelmente estão relacionados ao uso de diferentes populações de células. Isto também pode ser devido à origem da fonte, nomeadamente autóloga ou xenogénica. A revisão concentrou-se principalmente nas células mais estudadas para regeneração periodontal, em particular PDLSC e BMSC. Outras fontes não mencionadas podem ser promissoras. Devem ser realizados mais estudos para determinar o "scaffold" mais apropriado para diferentes defeitos. Também é importante notar que nem todos os estudos foram randomizados. Terão de ser realizados testes em maior escala com randomização. Para introduzir a regeneração de tecidos na prática clínica, kits de células já prontos podem ser considerados. Toda a pesquisa foi feita em pacientes ou animais saudáveis. É, portanto, difícil aplicar os resultados em pacientes com doenças sistémicas.

VI. Conclusão

Hoje, os tratamentos convencionais usados na periodontologia como a raspagem e o alisamento radicular pretendem retardar a perda dentária. A terapia com células-tronco tem um efeito benéfico para regenerar o tecido periodontal perdido. A sua acessibilidade e semelhança com o tecido-alvo oferecem vantagens às células-tronco dentárias em relação a outras fontes. Até ao momento, não parece representar qualquer risco para os pacientes. Os resultados fornecem dados importantes para aplicação na prática clínica como um tratamento de rotina.

VII. Referências bibliográficas

1. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the Origin of the Term “Stem Cell.” Vol. 1, Cell Stem Cell. Elsevier Inc.; 2007. p. 35–8.
2. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine [Internet]. Vol. 85, Respiration. Respiration; 2012 [cited 2021 May 5]. p. 3–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257690/>
3. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. Vol. 33, Biomaterials. 2012. p. 6320–44.
4. Bindu A H, B S. Potency of Various Types of Stem Cells and their Transplantation. Journal of Stem Cell Research & Therapy. 2011;01(03).
5. Crossman J, Elyasi M, El-bialy T, Mir CF. Archives of Oral Biology Cementum regeneration using stem cells in the dog model : A systematic review. Archives of Oral Biology [Internet]. 2018;91(April):78–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.04.001>
6. Bassir SH, Wisitrasameewong W, Raanan J, Ghaffarigarakani S, Chung J, Freire M, et al. Potential for Stem Cell-Based Periodontal Therapy. Vol. 231, Journal of Cellular Physiology. 2016. p. 50–61.
7. Ledesma-Martínez E, Mendoza-Núñez VM, Santiago-Osorio E, Beerman I, Hare J. Mesenchymal Stem Cells for Periodontal Tissue Regeneration in Elderly Patients. Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2019;74(9):1351–8.
8. Nuñez J, Vignoletti F, Caffesse RG, Sanz M. Cellular therapy in periodontal regeneration. Periodontology 2000. 2019;79(1):107–16.
9. Onizuka S, Iwata T. Application of periodontal ligament-derived multipotent mesenchymal Stromal cell sheets for periodontal regeneration [Internet]. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019 [cited 2021 Feb 3]. Available from: </pmc/articles/PMC6600219/?report=abstract>



10. Sybil D, Jain V, Mohanty S, Husain SA. Oral stem cells in intraoral bone formation. *Journal of Oral Biosciences* [Internet]. 2020;62(1):36–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.12.001>
11. Ercal P, Pekozer GG, Kose GT. Dental stem cells in bone tissue engineering: Current overview and challenges. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1107:113–27.
12. Hu L, Liu Y, Wang S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. *Oral Diseases*. 2018;24(5):696–705.
13. Wang Y, Zhou L, Li C, Xie H, Lu Y, Wu Y, et al. Bone marrow-derived cells homing for self-repair of periodontal tissues: a histological characterization and expression analysis. 2015;8(10):12379–89.
14. Portron S, Soueidan A, Marsden AC, Rakic M, Verner C, Weiss P, et al. Periodontal regenerative medicine using mesenchymal stem cells and biomaterials: A systematic review of pre-clinical studies. *Dental Materials Journal*. 2019;38(6):867–83.
15. Tassi SA, Sergio NZ, Misawa MYO, Villar CC. Efficacy of stem cells on periodontal regeneration: Systematic review of pre-clinical studies. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(5):793–812.
16. Khojasteh A, Hosseinpour S, Rad MR, Alikhasi M. Buccal Fat Pad – Derived Stem Cells in Three-Dimensional Rehabilitation of Large Alveolar Defects: A Report of Two. :45–54.
17. Lakshmi Kanth K, Sanivarapu S, Moogla S, Kutcham RS. Adipose tissue - adequate, accessible regenerative material. *International Journal of Stem Cells*. 2015;8(2):121–7.
18. Pellacchia V, Renzi ÆG, Becelli ÆR, Socciarelli F. Bone Regeneration of the Maxillofacial Region Through the Use of Mesenchymal Cells Obtained by a Filtration Process of the Adipose Tissue. 2016;27(3):2015–7.
19. Alvira-gonzález J, Sánchez-garcés MSMÀ, Sánchez CM, Gay-escoda C. Assessment of Bone Regeneration Using Adipose-Derived Stem Cells in Critical-Size Alveolar Ridge Defects: An Experimental Study in a Dog Model. 2016;31(1):8–13.
20. Xu XY, Li X, Wang J, He XT, Sun HH, Chen FM. Concise Review: Periodontal Tissue Regeneration Using Stem Cells: Strategies and Translational Considerations. Vol. 8, *Stem Cells Translational Medicine*. John Wiley and Sons Ltd.; 2019. p. 392–403.
21. Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Monroy-García A, Ledesma-Martínez E, Mendoza-Núñez VM. Mesenchymal stem cells of dental origin for inducing tissue regeneration in periodontitis: A mini-review [Internet]. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018 [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565801/>
22. Chen F-M, Gao L-N, Tian B-M, Zhang X-Y, Zhang Y-J, Dong G-Y, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. *Stem Cell Research & Therapy* [Internet]. 2016 Dec 19 [cited 2021 Feb 11];7(1):33. Available from: <http://stemcellres.com/content/7/1/33>
23. Xiangzhen Yan a, b, PhD, DDS Fang Yang a, PhD John A. Jansen a, PhD, DDS Rob B.M. de Vries c, PhD, MA Jeroen J.J.P. van den Beucken a, * P a. Cell-based approaches in

- periodontal regeneration: A systematic review and meta-analysis of periodontal defect models in animal experimental work Xiangzhen. (309):1–56.
24. Tomokiyo A, Yoshida S, Hamano S, Hasegawa D, Sugii H, Maeda H. Review Article Detection , Characterization , and Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells in Periodontal Ligament Tissue. 2018;2018.
 25. Hu L, Liu Y, Wang S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. *Oral Diseases*. 2018;24(5):696–705.
 26. Li Q, Yang G, Li J, Ding M, Zhou N, Dong H, et al. Stem cell therapies for periodontal tissue regeneration: A network meta-Analysis of preclinical studies. *Stem Cell Research and Therapy*. 2020 Oct 2;11(1).
 27. Tomasello L, Mauceri R, Coppola A, Pitrone M, Pizzo G, Campisi G, et al. Mesenchymal stem cells derived from inflamed dental pulpal and gingival tissue: A potential application for bone formation. *Stem Cell Research and Therapy* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Feb 11];8(1). Available from: /pmc/articles/PMC5540218/
 28. Novello S, Debouche A, Philippe M, Naudet F, Jeanne S. Clinical application of mesenchymal stem cells in periodontal regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*. 2020;55(1):1–12.
 29. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(7):841–50.
 30. Amghar-Maach S, Gay-Escoda C, Sánchez-Garcés MÁ. Regeneration of periodontal bone defects with dental pulp stem cells grafting: Systematic Review [Internet]. Vol. 11, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. Medicina Oral S.L.; 2019 [cited 2021 Feb 11]. p. e373–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31110618/>
 31. Ashri NY, Ajlan SA, Aldahmash AM. Dental pulp stem cells: Biology and use for periodontal tissue engineering [Internet]. Vol. 36, *Saudi Medical Journal*. Saudi Arabian Armed Forces Hospital; 2015 [cited 2020 Nov 9]. p. 1391–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620980/>
 32. Yang X, Ma Y, Guo W, Yang B, Tian W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. *Theranostics* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 11];9(9):2694–711. Available from: /pmc/articles/PMC6525984/
 33. Gaubys A, Papeckys V, Pranskunas M. Use of Autologous Stem Cells for the Regeneration of Periodontal Defects in Animal Studies: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Research* [Internet]. 2018 Jun 29 [cited 2021 Mar 9];9(2):2. Available from: /pmc/articles/PMC6090251/
 34. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile W v. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases [Internet]. Vol. 95, *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc.; 2016 [cited 2021 Mar 31]. p. 255–66. Available from: /pmc/articles/PMC4766955/
 35. Du M, Duan X, Yang P. Induced Pluripotent Stem Cells and Periodontal Regeneration. 2015;(44):257–65.



36. Malhotra N. Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells in Dentistry : A Review. 2016;9(2):176–85.
37. Gronthos S, Bartold PM. Induced Pluripotent Stem Cells : A New Frontier for Stem Cells in Dentistry. 2015;
38. Bastami F, Nazeman P, Moslemi H, Rezai M, Sharifi K, Khojasteh A. Induced pluripotent stem cells as a new getaway for bone tissue engineering : A systematic review. 2017;(August 2016):1–29.
39. Menicanin D, Hynes K, Han J, Gronthos S, Bartold PM. Cementum and periodontal ligament regeneration. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. Springer New York LLC; 2015 [cited 2020 Nov 8]. p. 207–36. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-22345-2_12
40. de Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(6):965–74.
41. Brozek R, Kurpisz M, Koczorowski R. Application of stem cells in dentistry for bone regeneration. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;69(1):23–33.
42. Zeng WY, Ning Y, Huang X. Advanced technologies in periodontal tissue regeneration based on stem cells: Current status and future perspectives. Vol. 16, *Journal of Dental Sciences*. Association for Dental Sciences of the Republic of China; 2021. p. 501–7.
43. Mosquera-Perez R, Fernández-Olavarria A, Diaz-Sanchez RM, Gutierrez-Perez JL, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D. Stem cells and oral surgery: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2019;11(12):1181–9.
44. Padial-molina M, Valle FO, Lanis A, Mesa F, Ehrenfest DMD, Wang H, et al. Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells and Novel Supportive Therapies for Oral Bone Regeneration. 2015;2015.
45. Ryu NE, Lee SH, Park H. Spheroid Culture System Methods and Applications for Mesenchymal Stem Cells [Internet]. Vol. 8, *Cells*. NLM (Medline); 2019 [cited 2021 May 5]. Available from: [/pmc/articles/PMC6953111/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/351111/)
46. Electrospinning - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/electrospinning>
47. Hernández-monjaraz B, Santiago-osorio E, Ledesma-martínez E, Aguiñiga-sánchez I, Sosa-hernández NA, Mendoza-núñez VM. Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells as a Treatment for Periodontal Disease in Older Adults. 2020;2020.
48. Washio K, Tsutsumi Y, Tsumanuma Y, Yano K, Srithanyarat SS, Takagi R, et al. In Vivo Periodontium Formation Around Titanium Implants Using Periodontal Ligament Cell Sheet. *Tissue Engineering - Part A*. 2018;24(15–16):1273–82.
49. Yuri M, Misawa O, Huynh-ba G, Villar GM, Villar CC. Ef fi cacy of stem cells on the healing of peri-implant defects : systematic review of preclinical studies. 2016;
50. Choi H, Park K, Jung N, Shim J, Moon H, Kim H, et al. In Vivo Study for Clinical Application of Dental Stem Cell Therapy Incorporated with Dental Titanium Implants. 2021;



51. Egido-Moreno S, Valls-Roca-umbert J, Céspedes-Sánchez JM, López-López J, Velasco-Ortega E. Clinical efficacy of mesenchymal stem cells in bone regeneration in oral implantology. Systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 18, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG; 2021 [cited 2021 Apr 1]. p. 1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494139/>
52. Eggert F-M, Levin L. Biology of teeth and implants: Host factors - pathology, regeneration, and the role of stem cells. Quintessence international (Berlin, Germany : 1985) [Internet]. 2018;49(6):497–509. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756133>
53. Iwasaki K, Washio K, Meinzer W, Tsumanuma Y, Yano K, Ishikawa I. Application of cell-sheet engineering for new formation of cementum around dental implants [Internet]. Vol. 5, Heliyon. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 Mar 31]. p. e01991. Available from: </pmc/articles/PMC6626299/>
54. Safari S, Mahdian A, Motamedian SR. Applications of stem cells in orthodontics and dentofacial orthopedics: Current trends and future perspectives. World Journal of Stem Cells. 2018;10(6):66–77.
55. Gao ZH, Hu L, Liu GL, Wei FL, Liu Y, Liu ZH, et al. Bio-Root and Implant-Based Restoration as a Tooth Replacement Alternative. 2016;(4).

Tabela 2: Matrizes usadas na regeneração periodontal

Biomaterial	Exemplos
Polímeros naturais	- Colágeno - Gelatina - Quitosana - Celulose - Biocoral
Polímeros sintéticos	- Policaprolactona (PCL) - poliglicólido (PGA) - Polilactido (PLA) - Fosfato tricálcico beta (PCL / β -TCP)
Moléculas bioativas	- Platelet-rich plasma (PRP) - Platelet-rich fibrin (PRF) - Enamel matrix derivative (EMD) - Bio-oss