

POSSIBILIDADES DA UTILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO DOS TECIDOS PERIODONTAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Possibilities of the use of stem cells in the regeneration of periodontal tissues: a literature review

Edjardi de Pontes Viana¹
Marcelo Gadelha Vasconcelos²
Rodrigo Gadelha Vasconcelos²

¹Acadêmico do curso de graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba– UEPB, Araruna-PB, Brasil.

²Professor Doutor efetivo da Universidade Estadual da Paraíba– UEPB, Araruna-PB, Brasil.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

RESUMO

Introdução: As patologias periodontais são de natureza infecto-inflamatórias e apresentam uma alta prevalência mundial. Recentemente, a engenharia de tecidos dentários tem atraído cada vez mais a atenção no ramo da pesquisa, uma vez que a engenharia de tecidos periodontais baseada em células-tronco é considerada uma técnica promissora para a regeneração dos tecidos periodontais perdidos. **Objetivo:** O trabalho objetivou realizar uma revisão de literatura a respeito das possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais. **Materiais e Métodos:** O presente

Autor correspondente:

Rodrigo Gadelha Vasconcelos
rodrigogadelhavasconcelos@yahoo.com.br

Recebido em: 29/06/2020

Aceito em: 27/08/2020

estudo constitui uma busca bibliográfica realizada em duas respeitadas bases de pesquisa on-line para a produção do conhecimento em saúde: PubMed – U.S. National Library of Medicine e Periódicos Capes, limitando-se a busca ao período de 2005 a 2019. **Resultados:** A descoberta de células-tronco nos tecidos dentais, como ligamento periodontal, polpa dentária e folículo dentário, destacou possibilidades para o desenvolvimento de terapias baseadas em tecnologia de engenharia tecidual para promover a recuperação do periodonto. **Conclusão:** Os estudos citados comprovaram a segurança e a viabilidade das células-tronco a partir de testes *in vitro* seguidos de testes *in vivo*. Além disso, destacam futuras possibilidades para uso clínico.

Palavras-chaves: Células-Tronco. Engenharia de Tecidos. Regeneração Periodontal.

ABSTRACT

Introduction: *Periodontal pathologies are infectious-inflammatory and have a high prevalence worldwide. Recently, dental tissue engineering has increasingly attracted attention in the research field since periodontal tissue engineering applied to stem cells is a promising technique for the regeneration of periodontal loss tissues.*

Objective: *The study aimed to carry out a literature review on the possibilities of using stem cells in the regeneration of periodontal tissues.* **Materials and Methods:** *A bibliographic search was carried out in two online databases respected for the production of health knowledge: PubMed - US National Library of Medicine and CAPES Periodicals, limiting the search for the period from 2005 to 2019.* **Results:** *The discovery of stem cells in dental tissues, such as periodontal ligament, dental pulp, and dental follicle highlighted the possibilities of developing therapies based on tissue engineering technology to promote the recovery of the periodontal.* **Conclusion:** *The studies cited proved the safety and viability of stem cells from in vitro tests followed by in vivo tests. Also, future possibilities for clinical use are highlighted.*

Keywords: *Stem Cells. Tissue Engineering. Periodontal regeneration.*

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são infecções comuns que afetam a população em todo o mundo (EKE *et al.*, 2012). É desencadeada pela resposta imune do hospedeiro a uma grande concentração de microrganismos que se fazem presentes na cavidade oral (HYNES *et al.*, 2012). Além disso, implica em condições inflamatórias crônicas do periodonto, que, caso não sejam devidamente tratadas, podem levar à destruição progressiva do tecido periodontal, resultando numa dentição esteticamente e funcionalmente comprometida, levando a perda prematura dos dentes (PIHLSTROM *et al.*, 2005).

Ainda que as doenças periodontais possam ser tratadas com sucesso nos estágios iniciais, elas são diagnosticadas quando afetam o ligamento periodontal, fazendo com que a maioria dos pacientes procure atendimento odontológico apenas quando as doenças estão avançadas. Portanto, diferentes opções terapêuticas focam na recuperação da saúde perdida dos tecidos periodontais (osso alveolar, ligamento periodontal e cimento). A princípio, o tratamento convencional consiste em enfatizar a higiene, efetuando raspagem e aplainamento radicular, fornecendo antibióticos e, ocasionalmente, realizando cirurgia de retalho de modo a acessar as superfícies radiculares para a remoção adequada do biofilme ali alojado (MONJARAZ *et al.*, 2018).

A engenharia de tecidos dentários tem atraído cada vez mais a atenção no ramo da pesquisa, uma vez que a engenharia de tecidos periodontais baseada em células-tronco é considerada, nos dias atuais, uma maneira promissora de substituir o tecido danificado (PENG *et al.*, 2009). Além disso, devido ao seu potencial terapêutico, atualmente as pesquisas com as células-tronco estão ganhando crescente popularidade e trazendo novas possibilidades no tratamento de distúrbios relacionados à inflamação e regeneração periodontal (MA *et al.*, 2019).

As células-tronco constituem uma gama de células não especializadas, capazes de proliferação, auto-renovação e diferenciação em outros tipos celulares, substituindo tecidos e / ou fragmentos de tecidos comprometidos. Elas foram observadas em muitos reservatórios de teciduais, incluindo o sistema estomatognático. A cavidade oral parece ser uma fonte particularmente atraente de células-tronco, pois essas células estão ricamente presentes e são facilmente acessíveis nos tecidos dentais e periodontais, e podem ser usadas para fins terapêuticos (BROZEK *et al.*, 2018).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura acerca das possibilidades da utilização de células-tronco

na regeneração periodontal. Além disso, este estudo buscou despertar o interesse dos cirurgiões-dentistas a respeito dessas possibilidades encontradas na literatura atual.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo constitui uma revisão da literatura. Para tanto, foi realizada a busca em uma respeitada base de pesquisa online para a produção do conhecimento em saúde: PubMed– U.S. National Library of Medicine e Periódicos Capes, limitando-se a busca ao período entre 2005 e 2019.

Os seguintes descritores foram utilizados para o rastreamento dos artigos: Células-tronco na Odontologia (Stemcells in Dentistry), Regeneração Periodontal e células-tronco (Periodontal regeneration and stemcells), Terapias para Regeneração Periodontal (Therapies for Periodontal Regeneration).

Inicialmente, fez-se necessária a tradução e leitura prévia do resumo das publicações resultantes da busca com a finalidade de obter uma perspectiva genérica de cada uma dessas publicações e, a partir disso, determinar os artigos elegíveis (estudos que tinham relação com a temática a ser abordada) que foram incluídos e artigos não elegíveis (estudos que não tinham relação com a temática a ser abordada) que foram excluídos. Outro recurso utilizado foi a procura manual em listas de referências de artigos selecionados.

Dentre os critérios de inclusão observados para a escolha dos artigos foram considerados: estudos que se enquadravam no enfoque do trabalho, com mais clareza metodológica e mais pertinentes no que se refere à abrangência de informações desejadas.

REVISÃO DE LITERATURA

O PERIODONTO

O periodonto é um tecido complexo composto principalmente de dois tecidos moles e dois tecidos duros (mineralizados); o primeiro inclui o ligamento periodontal e o tecido gengival, e o último inclui osso alveolar e cimento, que cobrem a raiz do dente. Atualmente, sabe-se que no ligamento existe uma população de células-tronco mesenquimais somáticas que podem reconstruir o periodonto (MAEDA *et al.*, 2011).

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

Muitos tipos de células podem ser encontrados no ligamento periodontal saudável, incluindo fibroblastos e células mesenquimais endoteliais, epiteliais, neurais e indiferenciadas. Esses últimos são responsáveis por manter a homeostase de todos os tecidos periodontais, uma vez que mecanismos de sinalização apropriados podem diferenciar-se em cementoblastos (levando à deposição de cimento), de osteoblastos (levando a deposição óssea) ou fibroblastos (levando a formação de novo tecido conjuntivo). O ligamento periodontal é um tecido altamente vascularizado, contendo um rico plexo arteriolar, bem como receptores e terminais nervosos que respondem à propriocepção e à estimulação sensorial (NUÑEZ *et al.*, 2019).

REGENERAÇÃO PERIODONTAL

Nos últimos anos, várias combinações de técnicas regenerativas convencionais foram avaliadas, entre elas: Regeneração Tecidual Guiada (GTR) e Enxerto de tecido ósseo. A partir disso, diferentes modalidades de tratamento foram sugeridas para regenerar os tecidos periodontais danificados nos casos de recessão gengival e periodontite. Portanto, essas estratégias visam alcançar possibilidades com a utilização de células-tronco na tentativa de corrigir defeitos desencadeados a partir das doenças periodontais (SHUE *et al.*, 2012).

De acordo com Xu *et al.*(2018), a identificação de células-tronco de tecidos humanos do ligamento periodontal, denominadas células-tronco (PDLSCs), em 2004, levou a uma nova era de pesquisa em regeneração periodontal. Desde então, descobriu-se que outras células-tronco possuem a capacidade de formar múltiplos tecidos periodontais sob condições apropriadas de indução. Além de seu potencial regenerativo, a capacidade das células-tronco de sofrerem imunomodulação desempenha um papel igualmente importante na obtenção de um resultado regenerativo bem-sucedido.

Portanto, atualmente a odontologia regenerativa está focada em explorar o potencial das células-tronco oral para regeneração do tecido periodontal. Embora algumas abordagens terapêuticas consigam trazer novas possibilidades para melhorar a saúde bucal dos seres humanos, o sucesso clínico em longo prazo é imprevisível e requer ainda muitos estudos clínicos para alcançar melhores resultados (MOZAFFARI *et al.*, 2019).

CÉLULAS-TRONCO COMO COADJUVANTES NA REGENERAÇÃO DO LIGAMENTO PERIODONTAL (PDL)

A regeneração do PDL é um requisito importante para a regeneração periodontal. O resultado ideal ocorre quando a regeneração das fibras colágenas altamente organizadas podem reinserir-se perpendicularmente e firmemente ao cimento e ao novo osso (ZHU *et al.*, 2015).

Essa estrutura abriga uma população de células denominadas “células-tronco do ligamento periodontal” (PDLSCs), e podem diferenciar-se em adipócitos, células formadoras de colágeno e cementoblastos. Podem também regenerar cimento dentário e ligamento periodontal em vários modelos animais. A parótida humana contém células capazes de formar colônias sob condições de cultura; essas células expressam marcadores mesenquimais e epiteliais. Outra população de células-tronco mesenquimais (CTMs) foi encontrada no periósteo mandibular, que pode se diferenciar em osteoblastos e condrócitos (TATULLO *et al.*, 2019).

No estudo *in vivo*, incluindo 2 modelos animais de grande porte, foram extraídas e transplantadas células estromais mesenquimais multipotentes derivadas do ligamento periodontal humano (hPDL-*MSCs*) para observação da regeneração periodontal. As células HPDL-*MSCs* autólogas foram isoladas de dentes de 10 pacientes; elas foram expandidas por duas semanas e cultivadas com suplementos osteoindutivos por mais duas semanas em placas de cultura sensíveis à temperatura. Em seguida, foram transplantadas na superfície da raiz limpa, e os defeitos ósseos foram preenchidos com grânulos de fosfato beta-tricálcico. Os resultados desse estudo validaram a segurança e a eficácia do PDL-*MSC* autólogo com o uso de folhas estromais em defeitos periodontais graves. Todas as descobertas, incluindo profundidade de sondagem periodontal reduzida (média $3,2 \pm 1,9$ mm), ganho clínico de inserção ($2,5 \pm 2,6$ mm) e aumento de osso radiograficamente ($2,3 \pm 1,8$ mm) indicaram melhora significativa das condições periodontais nos 10 casos 6 meses após o transplante. Esses efeitos terapêuticos foram mantidos durante um período médio de acompanhamento ± 19 meses e não houve eventos adversos graves (ONIZUKA e IWATA 2019).

Em outro estudo, PDLSCs foram cultivadas e induzidas osteogenicamente e depois semeadas em arcabouço bifásico de fosfato de cálcio (BCP). Em seguida, esses arcabouços foram transplantados em diferentes dentes de 6 modelos animais, cães. Os resultados

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

mostraram que, em 12 semanas, o transplante de BCP semeado em PDLSCs promoveu regeneração periodontal, incluindo nova formação óssea e novas células do tipo PDL reorganizadas com fibras inseridas perpendicularmente no cimento e osso adjacente, juntamente com abundantes vasos sanguíneos. Os arcabouços cultivados com PDLSCs foram um método promissor para a regeneração periodontal. Além disso, as células-tronco dentárias podem ser promissoras em transplantes para defeitos periodontais sem consequências imunológicas ou inflamatórias adversas (LIU *et al.*, 2019).

Com base nos estudos mencionados, a localização celular e a terapia genética para regeneração periodontal ainda estão nos estágios de pesquisas em laboratório. Essas novas pesquisas sobre células-tronco e novos arcabouços têm o potencial de aumentar significativamente a eficácia da regeneração periodontal osso-ligamento-cimento, bem como de gerar novas possibilidades em outras áreas da engenharia de tecidos e medicina regenerativa (LIU *et al.*, 2019; ONIZUKA e IWATA 2019).

CÉLULAS-TRONCO COMO COADJUVANTES NA REGENERAÇÃO DE CIMENTO PERIODONTAL

As células epiteliais da bainha de Hertwig (HERS) são responsáveis por secretar cimento acelular no estágio inicial da cementogênese. Em contrapartida, o cimento celular reparador é produzido pelo cementoblasto originário do folículo dental. Doenças como a periodontite geralmente afetam o cimento acelular (LIU *et al.*, 2019).

As proteínas específicas do cimento promovem nova formação de cimento e osso para os tecidos periodontais danificados. Essas proteínas incluem fator de crescimento derivado do cimento (CDGF), proteína de fixação do cimento (CAP) e proteína de cimento-1 (CEMP1). A indução de vias de sinalização associadas à mitogênese aumenta a concentração de Ca^{2+} citosólico, ativa a cascata de proteína quinase C e promove a migração e adesão de células progenitoras. Essas ações podem resultar na diferenciação de cementoblastos e osteoblastos e na produção de uma matriz extra celular mineralizada semelhante ao cimento (ARZATE *et al.*, 2014).

A adição do CEMP1 nas culturas de PDLCS aumentou a atividade específica da Fosfatase Alcalina (ALP) em 2 vezes e induziu a expressão de marcadores cementogênicos e osteogênicos, formando novos tecidos que imitavam osso e cimento. As células-

-tronco no PDL, gengiva e osso alveolar serviram como fontes de cementoblastos progenitores, produzindo marcadores específicos do cimento e nódulos mineralizados do tipo cimento em cultura (HOLZ *et al.*, 2011).

Yang *et al.* (2009) desenvolveram um estudo cujo objetivo foi descobrir a capacidade das PDLs em fornecer um microambiente indutor da cementogênese. PDLSCs foram cultivadas em conjunto com células mesenquimais indiferenciadas da papila apical de dentes em desenvolvimento (APTG-CM). Foi utilizado na pesquisa um modelo de camundongos imunocomprometidos e realizados preparos em mandíbula. Os resultados mostraram que pós o transplante, as PDLSCs induzidas apresentaram propriedades semelhantes ao cimento, incluindo alterações morfológicas, proliferação, minerais, expressão de genes e regeneração tecidual. Além disso, geraram nova estrutura do cimento e do ligamento periodontal. Essa estrutura continha uma camada de tecido mineralizado em forma de cimento com fibras de colágeno semelhantes a ligamentos periodontais anexados ao novo cimento. Portanto, segundo os autores citados, APTG-CM demonstrou capacidade de fornecer um microambiente indutor da cementogênese, promovendo a diferenciação de PDLSCs em uma linhagem de cementoblastos. Além disso, mencionam a importância de novos estudos para averiguar mais possibilidades, melhorando, assim, a engenharia de tecidos periodontais.

TERAPIAS PARA REGENERAÇÃO PERIODONTAL

O desenvolvimento de terapias para regeneração periodontal utilizando células-tronco representa novas possibilidades, no entanto são ainda desafiadoras. Acredita-se que investigações sobre células-tronco dentárias em pesquisa básica, pesquisa pré-clínica e estudos clínicos abrirão novos caminhos e possibilidades para otimizar tratamentos de reparo e regeneração de tecidos dentários no futuro (MORSCZECK e REICHERT, 2017).

No entanto, alguns critérios incluindo a escolha das células-tronco mais adequadas, a dosagem adequada e os melhores suportes para células-tronco ainda vêm sendo questionadas, promovendo então a necessidade de muitos estudos a respeito (LIU *et al.*, 2018).

Portanto, algumas combinações de técnicas regenerativas com o uso de células-tronco oriundas dos tecidos periodontais são avaliadas: Regeneração Tecidual Guiada (GTR) e Enxerto de tecido ósseo (SHUE *et al.*, 2012).

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

REGENERAÇÃO TECIDUAL GUIADA

A regeneração tecidual guiada (GTR) é considerada um passo importante no gerenciamento da destruição de tecidos causados pela periodontite, de modo que a GTR usa membranas de polímeros para obter um nicho cirúrgico isolado e protegido fisicamente, habilitado para promover a diferenciação de células-tronco progenitoras em osteoblastos, fibroblastos e cementoblastos (BOTTINO e THOMAS, 2015).

Atualmente, GTR tornou-se aceita como procedimento clínico. Além disso, envolve a utilização de membranas de barreira para prevenir epitélio indesejado e tecido conjuntivo gengival de entrar no local de reparo ao recrutar células do periodonto para preencher novamente a área defeituosa (HAN *et al.*, 2013).

ENXERTOS E SUBSTITUTOS ÓSSEOS

O enxerto ósseo baseado na engenharia de tecidos é considerado uma modalidade de tratamento viável para reparar e regenerar tecidos danificados como resultado de doenças ou lesões (MAZZONI *et al.*, 2019). A perda óssea é uma das principais características da periodontite. Microrganismos patogênicos no biofilme, fatores genéticos e questões ambientais, como o uso do tabaco, podem contribuir para a periodontite e, conseqüentemente, para a perda óssea (LIU *et al.*, 2019).

A restauração do tecido ósseo, juntamente com a restauração de sua função nutritiva, depende da função adequada das células-tronco suportadas por outras técnicas, incluindo a engenharia de tecidos (BROZEK *et al.*, 2018). Células-tronco de origem mesenquimal (CTMs) são progenitoras comuns de odontoblastos e osteoblastos e são consideradas úteis para engenharia de tecidos periodontais. Além disso, podem exercer uma neovascularização. Uma das funções terapêuticas é a indução precoce do tecido de granulação, que, no caso da periodontite, será seguida pela estabilização da rede neovascular no nicho periodontal (MONJARAZ *et al.*, 2018).

Além das células-tronco do ligamento periodontal de origem mesenquimal (PL-MS), são fontes promissoras para regeneração óssea do tecido periodontal, as células-tronco derivadas da papila apical (SCAP), as células foliculares dentárias (DFC) e as células-tronco mesenquimais da polpa (DP-MS) dos dentes decíduos (SHED) e permanentes (DPSC) (KARBANOVÁ *et al.*, 2010).

APLICABILIDADE DAS CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO DO TECIDO PERIODONTAL

A periodontite crônica causa danos aos tecidos de sustentação dos dentes, resultando em perda de dentes em adultos. Recentemente, abordagens técnicas baseadas em células-tronco vêm sendo estudadas para aventar suas possibilidades de aplicação na regeneração do tecido periodontal (PANDUWAWALA *et al.*, 2016).

Panduwawala *et al.* (2016) realizaram uma pesquisa que buscou investigar o potencial regenerativo de células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs) e células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) em construções tridimensionais de folhas de células (3D) para regeneração periodontal *in vivo*. Co-culturas de ambas as células (PDLSCs e HUVECs) foram semeadas em placas de cultura sensíveis à temperatura e fabricadas folhas de células intactas. As folhas de células foram enroladas em torno das raízes humanas preparadas em três combinações diferentes e implantadas subcutaneamente em camundongos imunodeficientes. Os resultados da avaliação histológica revelaram que, após 2, 4 e 8 semanas do implante celular, foram observados arranjos teciduais semelhantes aos ligamentos periodontais ao redor das raízes implantadas nos grupos experimentais. Também foram observados lúmens vasculares nos compartimentos periodontais de grupos contendo HUVEC. A regeneração do ligamento periodontal, a cementogenese e a osteogênese foram evidentes nos grupos experimentais, demonstradas por imunocoloração para periostina e sialoproteína óssea.

Li, *et al.* (2016) elaboraram um estudo piloto que tentou isolar células-tronco derivadas de tecidos inflamatórios da polpa dentária (DPSCs-IPs) de dois pacientes para avaliar a viabilidade e o efeito da reconstrução de defeitos intrabulbares periodontais em cada paciente. Após discutir as características biológicas das DPSCs-IPs em cada paciente, as DPSCs-IPs foram acrescentadas ao material do arcabouço β -tricálcico fosfato e enxertadas na área do defeito periodontal na furca radicular. O estudo evenciou avanços 1, 3 e 9 meses após o tratamento nos dois pacientes.

Como esperado, os resultados apontaram que DPSCs-IPs foram capazes de serem enxertadas e tiveram um efeito de regeneração óssea e reparação de defeitos periodontais 9 meses após a reconstrução cirúrgica. Além disso, comparando os resultados dos dois pacientes no estudo, houve melhora gradual e significativa quando observadas a profundidade de sondagem em milímetros; lesão de furca e o grau de mobilidade. Embora, as taxas de sucesso da cultura de células primárias e do status de crescimento tenham sido levemente inibi-

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

das, os DPSCs-IPs expressaram níveis comparáveis de marcadores de células-tronco, além de manterem sua capacidade de diferenciação (LI *et al.*, 2016).

Shalini e Vandana (2018) compararam 28 pacientes com periodontite tratados com desbridamento de retalho, seguido por transplantes de PDLSCs humanos autólogos que foram cuidadosamente removidos de dentes siso e imediatamente misturados com arcabouços de gelatina-quitosana (utilizada em estudos para auxiliar no processo de cicatrização e regeneração de tecidos). Após o desbridamento, a mistura foi colocada nos defeitos periodontais desses pacientes. Segundo os autores, os resultados desse estudo mostraram que do 3º ao 12º mês, após o transplante de PDLSCs humanos para o local de defeitos periodontais, houve uma redução na profundidade de sondagem e um aumento na densidade óssea na área do defeito em comparação com os tratados apenas com desbridamento de retalho.

Iwata *et al.* (2018) usaram folhas de PDLSCs autólogas humanas derivadas de terceiros molares que foram cultivados em placas de cultura sensíveis à temperatura para geração de novas folhas de células *in vitro* e transplantaram em 10 pacientes que apresentavam periodontite com profundidades de sondagem superiores a 4 mm. Após 2 semanas de cultura, as folhas de células geradas (de 0,55 a 2,00 x 106 células / folha) foram transplantadas com um suporte de Fosfato β -Tricálcico e biodegradáveis de ácido poliglicólico nos defeitos periodontais. Os resultados evidenciaram que em 6 meses de pós-operatório, todos os casos mostraram redução da profundidade de sondagem e aumento da altura óssea; as reduções médias de profundidade de sondagem foram de $3,2 \pm 1,9$ mm e o ganho médio de altura óssea linear baseada em imagem foi de $2,3 \pm 1,8$ mm.

Yang *et al.* (2019) compararam as características odontogênicas de Células Foliculares Dentárias (DFCs) e Células-Tronco de Dentes Decíduos (SHEDs) na regeneração de bio-raízes. As características biológicas dos SHEDs e DFCs foram determinadas *in vitro*. As células foram, então, induzidas a secretar matriz extracelular abundante (MEC) e a formar folhas de células macroscópicas. Foram combinadas as folhas de células com a matriz de Dentina Tratada (TDM) para transplante subcutâneo em camundongos nus e implante ortotópico de osso da mandíbula em ratos Sprague-Dawley para verificar ainda mais seu potencial regenerativo. Os resultados concluíram que DFCs exibiram uma maior taxa de proliferação e maiores capacidades de osteogênese e adipogênese, enquanto os SHEDs apresentaram maior capacidade de migração e excelente potencial neurogênico. As folhas de células foliculares dentárias (DFCSs) e as folhas de células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos

(SHEDSs) expressavam não apenas proteínas da MEC, mas também proteínas osteogênicas e odontogênicas. Importante, semelhante ao DFCSs / TDM, SHEDSs / TDM também é conseguida com sucesso *in vivo* na regeneração dos tecidos periodontais, que consistem em fibras do ligamento periodontal, vasos sanguíneos e osso alveolar recém-formado.

Chen *et al.* (2016) realizaram um ensaio clínico cujo objetivo era descobrir as possibilidades da regeneração periodontal por meio de transplante de substratos ósseos embrulhados em células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs) autólogas, com membranas de GTR e substratos ósseos derivados de bovinos. O tecido do PDL obtido foi dissociado em uma solução de 0,2% de colagenase tipo I e as PDLSCs foram cultivadas para expansão, digeridas com tripsina para obter suspensões de células únicas e foram inoculadas em 6 cavidades. Placas com 1×10^5 células / nicho com 30 μg / mL de ácido l-ascórbico por aproximadamente 10 dias. Folhas PDLSCs foram separadas mecanicamente e enroladas para embalar os substratos ósseos, colocados 1 mm acima da altura dos defeitos periodontais. A membrana de colágeno foi colocada no complexo substrato/folha para cobrir osso. Os autores observaram a segurança das PDLSCs autólogas, embora não tenham encontrado eficácia terapêutica significativa dos PDLSCs. Era possível que o substratos ósseos usados neste ensaio clínico pudessem ter mascarado o potencial da folha PDLSCs, porque eles foram considerados materiais de absorção lenta. Julgando ainda, a necessidade de que mais pesquisas devem ser realizadas com folhas PDLSCs destacadas mecanicamente para esclarecer esse ponto.

Cai *et al.* (2015) pesquisaram células-tronco mesenquimais da medula óssea (CTMS) de ratos Fischer e semeadas em andaimes eletrospuniais poli (ácido láctico-co-glicólico) / poli (ca-caprolactona) e, em seguida, pré-cultivadas para diferentes condições *in vitro*: potencial de diferenciação em outras linhagens; diferenciação osteogênica; e diferenciação condrogênica. Posteriormente, as estruturas celulares pré-cultivadas foram implantadas em defeitos periodontais experimentais dos ratos Fischer. Após 6 semanas de implantação, análises histomorfométricas foram aplicadas para avaliar os tecidos periodontais regenerados. O resultado sobre essa abordagem de diferenciação condrogênica mostrou regeneração do tecido alveolar do osso e ligamentos *in vivo*. O potencial de diferenciação multi-linhagem superou apenas a regeneração ligamentar, enquanto na abordagem da diferenciação osteogênica aumentou a regeneração óssea alveolar. Além disso, o estudo concluiu que a diferenciação condrogênica das CTMs antes do implante é uma estratégia útil para

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

a regeneração do osso alveolar e do ligamento periodontal, conforme constatado no estudo com o modelo de rato utilizado.

Ki *et al.* (2017) realizaram um estudo do tipo relato de caso, objetivando realizar uma nova abordagem com PDLSCs de aplicação direta, utilizando células-tronco na técnica de regeneração periodontal (SAI-PRT) para a regeneração de defeitos periodontais causada por Periodontite Localizada. Foi feita uma tentativa de colher PDLSCs autólogos para aplicação direta usando o Abgel (esponja de gelatina-Shri biocompatível e biodegradável) como andaime na regeneração de defeitos periodontais intra-ósseos. Após todos os protocolos cirúrgicos, um retalho mucoperiosteal foi elevado distalmente ao segundo pré-molar inferior direito, e no segundo molar inferior direito, dois milímetros além do defeito periodontal. O transplante consistiu em tecidos moles aderentes à raiz de um terceiro molar impactado extraído do mesmo paciente. Foi misturado ao tecido de transplante autólogo, raspagens de cimento e arcabouço de esponja de gelatina biocompatível e biodegradável para obter uma massa transferível para o defeito selecionado. O acompanhamento clínico em um ano revelou um ganho de 6 mm no nível de fixação medido a partir de um ponto de referência fixo (*stent*) com uma alteração insignificante na posição marginal gengival. Os resultados sob avaliações radiográficas revelaram que a porcentagem de preenchimento do defeito foi de 44,5% e houve uma alteração positiva na radiopacidade da área do defeito, sugerindo melhora no osso recém-formado. Assim, as células-tronco periodontais do tecido aderente ao terceiro molar contribuíram para a regeneração do defeito apresentado.

RESULTADOS

Os estudos aqui citados demonstram que as abordagens baseadas em células-tronco do ligamento periodontal e células endoteliais da veia umbilical humana em construções tridimensionais de folhas de células 3D foram capazes de ser potencialmente benéficas e, portanto, incentivadas para terapia periodontal regenerativa futura (PANDUAWAWALA *et al.*, 2016).

PDLSCs são células multipotentes e, sob a influência de fatores de crescimento adequados, podem se diferenciar em osteoblastos, fibroblastos e cementoblastos para formar tecidos do tipo PDL. A matriz cimentícia é uma fonte rica de muitos fatores de crescimento, como IGF, FGF, BMPs e muitos mais, que influenciam as atividades de vários tipos de células periodontais. Um arcabouço ou um material transportador auxilia no transplante de células-tronco e vários

fatores angiogênicos no local em que a regeneração periodontal é desejada. Para tanto pode-se utilizar esponja de gelatina biocompatível e biodegradável e também com suporte de osteoblastos, conhecidos por promover a regeneração óssea em defeitos ósseos. A assistência com células-tronco na técnica de regeneração periodontal (SAI-PRT) resultou em parâmetros clínicos e radiográficos bem-sucedidos, como ganhos de inserção clínica, diminuição da profundidade da bolsa de sondagem e preenchimento satisfatório de defeitos periodontais intra-ósseos quando avaliados por um período de um ano (KI *et al.*, 2017).

Além disso, o uso de PDLSCs humanos autólogos no tratamento de defeitos periodontais foi seguro e eficaz; os autores mencionam ainda que estudos controlados multicêntricos e randomizados com um tamanho amostral aumentado ainda são essenciais para examinar a eficácia da terapia periodontal humana baseada em PDLSCs (IWATA *et al.*, 2018). Ambos os SHEDs e DFCs possuíam uma capacidade de diferenciação odontogênica semelhante *in vivo*, e os SHEDs foram considerados células com alto potencial de semeadura e possibilidades para uso na regeneração dos tecidos periodontais no futuro (YANG *et al.*, 2019).

Como mencionado acima, as células derivadas do PDL podem ter o potencial de induzir a regeneração periodontal ao redor dos dentes naturais. No entanto, não existe um protocolo padrão para isolamento e cultivo de células derivadas de PDL. Tornando discussões importantes para definir as condições ideais de cultura e um sistema de avaliação de células derivadas de PDL. Pesquisas adicionais devem ser realizadas para determinar as características das células transplantadas para posterior desenvolvimento da citoterapia com células derivadas de PDL (CHEN *et al.*, 2016).

DISCUSSÃO

Com base nos estudos citados, os autores comprovaram a segurança e a viabilidade das células-tronco a partir de estudos *in vitro* seguidos de estudos *in vivo*, bem como futuras possibilidades para uso clínico. As experiências demonstraram que PDLSCs são o principal regulador da diferenciação celular periodontal. De fato, os PDLSCs usados em combinação com diferentes biomateriais foram capazes de promover um processo de regeneração óssea e tecidual (KI *et al.*, 2017, LI *et al.*, 2016).

Embora a aplicação direta da terapia com células-tronco PDL pareça promissora, ela ainda está em seu estágio inicial, sendo necessá-

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

rios mais trabalhos nessa área para validar os resultados. A assistência autóloga de células-tronco na técnica de regeneração periodontal (SAI-PRT) surgiu como uma via construtiva no tratamento de defeitos ósseos periodontais. Atualmente, as limitações do estudo são as incertezas sobre o número e a viabilidade das células transplantadas imediatamente após a raspagem dos tecidos nas superfícies radiculares dos dentes extraídos. O SAI-PRT é clinicamente viável e econômico comparado às técnicas atualmente disponíveis; portanto, a aplicação clínica dessa nova técnica é recomendada (KI *et al.*, 2017).

Segundo autores mencionados neste estudo, acredita-se que as PDLSCs desempenham um papel no reparo e também podem estar envolvidos na renovação homeostática desse tecido. Os estudos de caracterização em ensaio clínico de PDLSCs ainda são pouco frequentes, portanto se fazem necessários muitos estudos para definir as condições ideais de cultura e um sistema de avaliação de células-tronco derivadas de PDL para respostas definitivas em ensaio clínico (BROZEK *et al.*, 2018, MONJARAZ *et al.*, 2018).

Levando em consideração o conceito de GTR, fica claro que as células-tronco PDL são as células-chave para regeneração periodontal e homeostase; portanto, a abordagem citoterapêutica para a regeneração periodontal começou com a derivação de células PDL. Estudos que exploram o uso potencial de células-tronco no tratamento das doenças periodontais em modelos animais estão em andamento. Além disso, pesquisas a respeito de terapias baseadas em células-tronco vêm sendo desenvolvidas para melhorar as possibilidades da regeneração baseada em sua dupla função de fornecer células suficientes e recriar um microambiente para regeneração (BOTTINO e THOMAS, 2015).

No entanto, alguns critérios, incluindo a escolha das células-tronco mais adequadas, a dosagem adequada e os melhores suportes para células-tronco, ainda vêm sendo questionados, promovendo uma série de estudos a respeito (HAN *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, algumas combinações de técnicas regenerativas convencionais foram avaliadas, entre elas estão: Regeneração tecidual guiada (GTR) e Enxerto de tecido ósseo, fazendo uso de células-tronco para abrir novas possibilidades nas terapias de regeneração dos tecidos periodontais. Além disso, diferentes modalidades de tratamento foram sugeridas como tentativas de regenerar os tecidos periodontais danificados nos casos de doença periodontal.

Devido ao potencial terapêutico, atualmente no ramo das pesquisas, as células-tronco estão ganhando crescente popularidade em todo o mundo para aplicações em engenharia de tecidos e no tratamento de distúrbios relacionados à inflamação e regeneração periodontal. Portanto, essas estratégias visam a utilidade das células-tronco para corrigir defeitos desencadeados a partir das doenças periodontais e regenerar novos tecidos periodontais.

Os autores comprovaram a segurança e viabilidade das células-tronco a partir de estudos *in vitro* seguidos de testes *in vivo*, bem de como futuras possibilidades para uso clínico. As experiências demonstraram que PDLSCs são o principal regulador da diferenciação celular periodontal. No entanto, ainda não existe um protocolo padrão para isolamento e cultivo de células-tronco, levantando discussões importantes para se definir as condições ideais de cultura e um sistema de avaliação de células derivadas de PDL entre outras fontes. Portanto, pesquisas adicionais devem ser realizadas para determinar novas características das células transplantadas para gerar novas possibilidades terapêuticas.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

REFERÊNCIAS

ARZATE, Higinio., ZEICHNER-DAVID, margarita., MERCADO-C, Gabriela. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. **Peridontology** 2000, Copenhagen: Blackwell Munksgaard, v.67, p.211-233, 2014. <http://dx.doi: 10.1111 / prd.12062>

BOTTINO, Marco, C., THOMAS, Vinoy. Membranes for Periodontal Regeneration – A Materials Perspective. *Front Oral Biol*, **Biomaterials for oral and Craniomaxillofacial Applications**, Suíça, Basel, Karger, v.17, p.99-100, 20 de julho de 2015. <http://dx.doi: 10.1159 / 000381699>

BROZEK, R., KURPISZ, R., KOCZOROWSKI, R. Application of stem cells in dentistry for bone regeneration. **Journal of physiology and pharmacology**, Cracóvia: Sociedade Fisiológica Polonesa, v.69, n.1, p.23-33, 2018. <http://dx.doi:10.26402 / jpp.2018.1.03>

CAI, X., et al. Influence of bone marrow-derived mesenchymal stem cells pre-implantation differentiation approach on periodontal regeneration in vivo. *Journal of Clinical Periodontology*, Malden, Massachusetts: Wiley-Blackwell, v.42, n.9, p.380-389, Fev. 2015. <http://dx.doi:10.1111/jcpe.12379>

CHEN, F.M., et al. Correction to: Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. **Stem Cell Research & Therapy**, Inglaterra, v.7, n.1, 2016. <http://dx.doi.org 10.1186/s13287-016-0288-1>

EKE, P.i. et al. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010, **Journal of Dental Research**, Califórnia, v.91, n.10, p.914-920, ago. 2012. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034512457373>.

HAN, J., et al. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Australian Dental Journal* **The official journal of the Australian Dental Association**, Associação Dental Australiana, Sydney, v.59, p.117-130, 2013. <http://dx.doi: 10.1111/adj.12100>

HOLZ, Lía. et al. Cementum protein 1 (CEMP1) induces differentiation by human periodontal ligament cells under three-dimensional culture conditions. **Cell Biology International**, Inglaterra John Wiley & Sons Chichester, v.36, n.2, p.129-136. <http://dx.doi: 10.1042 / cbi20110168>

HYNES, Kim et al. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. *Periodontology* 2000, Dinamarca, v. 59, n. 1, p. 203-227, 2012. <http://dx.doi: 10.1111 / j.1600-0757.2012.00443.x>

IWATA, T. et al. Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets e A safety and efficacy study in ten patients. **Regenerative Therapy**, Países Baixos, v.9, p.38-44, jul. 2018. <http://dx.doi: 10.1016/j.reth.2018.07.002>

KI V, Ryana H, Dalvi PJ. Autologous periodontal stem cell assistance in periodontal regeneration technique (SAI-PRT) in the treatment of periodontal intrabony defects: A case report with one-year follow-up. **J Dent Res Dent Clin Dent Prospects**, Irã, v.11, n.2, p.123-126. Jun. 2017. <http://dx.doi:10.15171/joddd.2017.022>, 2017.

KARBANOVA, J., et al. Characterization of Dental Pulp Stem Cells from Impacted Third Molars Cultured in Low Serum-Containing Medium, **Cells Tissues Organs**, Suíça, v.193, n.6, p.344-365, nov. 2010. <http://dx.doi: 10.1159 / 000321160>

LI, Y., et al. Repair of human periodontal bone defects by autologous grafting stem cells derived from inflammatory dental pulp tissues. **Stem Cell Research and Therapy**, Inglaterra, v.7, n.1, p.141. 22 Set. 2016. <http://dx.doi:10.1186/s13287-016-0404-2>

LIU, An-Qi., et al. Contributions of Bioactive Molecules in Stem Cell-Based Periodontal Regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v.19, n.4, p.1016, 2018. <http://dx.doi: 10.3390/ijms19041016>

LIU, Jin., et al. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. **Cells**, Suíça, v.8, n.6, p.537, 4 jun. 2019. <http://dx.doi: 10.3390 / cells8060537> PMID: 31167434

MA, L., et al. Maintained Properties of Aged Dental Pulp Stem Cells for Superior Periodontal Tissue Regeneration. **Aging and Disease**, Califórnia, v. 10, n.2. Califórnia, abr. 2019. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2018.0729> v.10

MAEDA, H., et al. Promise of periodontal ligament stem cells in regeneration of periodontium, **Stem Cell Research & Therapy**, Inglaterra, v.2, n.4, p.33. jul 2011. <http://dx.doi: 10.1186 / scrt74>

MAZZONI, E., et al. Hydroxylapatite-collagen hybrid scaffold induces human adipose-derived mesenchymal stem cells to osteogenic differentiation in vitro and bone regrowth in patients. **Tissue engineering and regenerative medicine Stem Cells Translational Medicine**, Hoboken, NJ: Wiley Periodicals, Inc. em nome da AlphaMed Press, p.1-12, 2019. <http://dx.doi:10.1002/sctm.19-0170>

MONJARAZ, Beatriz, H. et al; Mesenchymal Stem Cells of Dental Origin for Inducing Tissue Regeneration in Periodontitis: A Mini-

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.

-Review, **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 19, n.4, p. 944, mar. 2018. <http://dx.doi:10.3390 / ijms19040944>

MORSCZECK, C., REICHERT, T.E. Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. **Expert Opinion on Biological Therapy**, Abingdon, Oxford: Taylor e Francis, v.18, n.2, p.187-196, nov. 2017.<http://dx.doi: 10.1080 / 14712598.2018.1402004>

MOZAFFARI, M, S., et al., Stem cells and tooth regeneration: prospects for personalized dentistry. **EPMA Journal**, Cham: Springer International Publishing, jan. 2019. <http://dx.doi: 10.1007 / s13167-018-0156-4>

NUÑEZ, J., et al. Terapia celular na regeneração periodontal. **Periodontologia 2000**, Copenhague: Blackwell Munksgaard, v.79, p.107-116, 2019. <http://dx.doi: 10.1111 / prd.12250>

ONIZUKA, S., IWATA, T. Application of Periodontal Ligament-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Sheets for Periodontal Regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 20, n. 11, p. 2796, jun. 2019. <http://dx.doi:10.3390 / ijms20112796>

PANDUWAWALA, C,P., et al. In vivo periodontal tissue regeneration by periodontal ligament stem cells and endothelial cells in three-dimensional cell sheet constructs, **Journal of Periodontal Research**, Malden, Massachusetts: Wiley-Blackwell, v.52, n.3, p.408-418, Published by John Wiley & Sons Ltd. jun. 2016. <http://dx.doi:10.1111/jre.12405>

PENG, L., YE, L. E ZHOU, X. Mesenchymal Stem Cells and Tooth Engineering. **International Journal of Oral Science**, Bangalore, Índia, v.1, n. 1, p. 6–12, 2009. <http://dx.doi: 10.4248 / ijos.08032>

PIHLSTROM, B. L., MICHALOWICZ, B. S., JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **The Lancet**, LondresElsevier, v. 366, n. 9499, p. 1809-1820, nov. 2005. [http://dx.doi: 10.1016 / S0140-6736 \(05\) 67728-8](http://dx.doi: 10.1016 / S0140-6736 (05) 67728-8)

SHALINI, H.S; E VANDANA, K.L. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in treatment of periodontal osseous defects: A randomized controlled trial. **J Indian Soc Periodontol**. Índia, v.22, n.6, p.503-512. 2018. http://dx.doi:10.4103/jisp.jisp_92_18

SHUE, Li., YUFENG, Zhang., MONY, Ullas. Biomaterials for periodontal regeneration. **Biomatter**, Londres, v.2, n.4, p.271-277, out. 2012. <http://dx.doi.org/10.4161/biom.22948>

TATULLO, Marco., et al. Strategic Tools in Regenerative and Translational Dentistry. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v.20, n.8, p.1879, abr. 2019. <http://dx.doi:10.3390/ijms20081879>

XU, Yue, X., et al. Concise Review: Periodontal Tissue Regeneration Using Stem Cells: Strategies and Translational Considerations. **Stem cells Translational Medicine, Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, Wiley Periodicals, Hoboken NJ Estados Unidos, nov. 2018. <http://dx.doi: 10.1002 / sctm.18-0181>

YANG, X., et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. **Theranostics**, Austrália, 2019; v.9, n.9, p.2694-2711, abr. 2019. <http://dx.doi: 10.7150/thno.31801>

YANG, Z-H., et al. Apical tooth germ cell conditioned medium enhances the differentiation of periodontal ligament stem cells into cementum/ periodontal ligament-like tissues. **Journal of Periodontal Research**, Malden, Massachusetts: Wiley-Blackwell, v.44, n.2, p.199-210, 2009. <http://dx.doi: 10.1111 / j.1600-0765.2008.01106.x>

ZHU, Weting., et al. PDL regeneration via cell homing in delayed replantation of avulsed teeth, **Journal of Translational Medicine**, Inglaterra, v.13, n.1, p.357, 2015. <http://dx.doi: 10.1186 / s12967-015-0719-2>

VIANA, Edjardi de Pontes, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Possibilidades da utilização de células-tronco na regeneração dos tecidos periodontais: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 459-478, 2020.