

USO DE CÉLULAS MESENQUIMAIS INDIFERENCIADAS PARA A REGENERAÇÃO PERIODONTAL EM HUMANOS: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Use of Undifferentiated Mesenchymal Cells for Periodontal Regeneration in Humans: A Narrative Review of the Literature

Laura Mol de Carvalho¹ – ORCID ID 0009-0000-6580-8420

Maria Alice Ferreira de Oliveira¹ – ORCID ID 0009-0006-8412-479X

Dayane Ferreira Resende¹ – ORCID ID 0000-0003-0185-393X

Vitória Netto de Albuquerque¹ – ORCID ID 0000-0001-5346-8692

Elton Gonçalves Zenóbio¹ – ORCID ID 0000-0002-0537-1535

Fernando Antônio Mauad de Abreu¹ – ORCID ID 0000-0001-7399-7153

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC Minas

fmauadabreu@gmail.com

RESUMO

Atualmente, diversas terapias para tratamento de doença periodontal são realizadas, tais como cirurgias de acesso para tratamento de bolsas e cirurgias reconstrutivas, associadas a enxertos ósseos e moléculas bioativas. Técnicas de bioengenharia tecidual, baseadas no uso de células tronco mesenquimais, também têm sido descritas visando a regeneração dos tecidos periodontais. Essas células podem ser obtidas de diferentes locais da cavidade oral, como o ligamento periodontal, polpa dentária de dentes decíduos esfoliados e das células progenitoras do folículo dental. Objetivo: realizar uma revisão narrativa da literatura com o intuito de revelar o estado da arte da terapia periodontal regenerativa com o uso de células mesenquimais indiferenciadas. Materiais e métodos: Realizou-se uma revisão bibliográfica de “estudos clínicos” e “estudos clínicos controlados randomizados” recorrendo à base de dados PubMed e Google Scholar, nos últimos 10 anos, com as seguintes palavras-chaves: “stem cells, periodontal regeneration, mesenchymal cells derived from the periodontal ligament, dental-derived mesenchymal stem cells. Resultados: A utilização de células mesenquimais indiferenciadas da cavidade oral para a regeneração periodontal é alvo de grandes pesquisas sendo um tema promissor para a medicina regenerativa, que já se comprovaram de fácil obtenção comparadas a outros locais. Conclusão: São observados resultados favoráveis com a utilização de células mesenquimais indiferenciadas da cavidade oral em terapias periodontais regenerativas, porém mais estudos são necessários a fim de comprovar sua eficácia/efetividade.

Palavras-chave: Periodonto. Regeneração. Células Tronco. Doença periodontal. Ligamento Periodontal. Saúde periodontal.

ABSTRACT

Currently, several therapies for the treatment of periodontal disease are performed, such as access surgeries to treat pockets and reconstructive surgeries, associated with bone grafts and bioactive molecules. Tissue bioengineering techniques, based on the use of mesenchymal stem cells, have also been described for the regeneration of periodontal tissues. These cells can be obtained from different

locations in the oral cavity, such as the periodontal ligament, dental pulp of exfoliated primary teeth and progenitor cells of the dental follicle. Objective: Conduct a narrative review to reveal the current state of regenerative periodontal therapy using undifferentiated mesenchymal cells. Materials and methods: A bibliographical review of "clinical studies" and "randomized controlled clinical studies" was carried out using the PubMed and Google Scholar databases in the last 10 years, with the following keywords: "stem cells, periodontal regeneration, mesenchymal cells derived from the periodontal ligament, dental-derived mesenchymal stem cells. Results: Undifferentiated mesenchymal cells from the oral cavity, a promising topic for regenerative medicine, have proven to be easily obtainable compared to cells from other locations. Conclusion: While favorable results are observed with the use of undifferentiated mesenchymal cells from the oral cavity in regenerative periodontal therapies, more studies are needed to prove their efficacy.

Keywords: Periodontium. Regeneration. Stem Cells. Periodontal disease. Periodontal Ligament. Periodontal health.

INTRODUÇÃO

O periodonto é uma estrutura importante da cavidade oral, composta pelo osso alveolar, cemento radicular, ligamento periodontal e gengiva, quatro tecidos muito distintos, mas que juntos desempenham um papel fundamental na proteção e sustentação dos elementos dentais. Quando há uma disbiose nestes tecidos, decorrente do acúmulo de placa bacteriana, resposta imune do hospedeiro, tipo de microbiota oral e fatores ambientais externos, é dado o diagnóstico de doença periodontal, uma condição multifatorial. Essa patologia, pode se encontrar em um estágio inicial, afetando apenas a gengiva (tecido de proteção), como também pode se encontrar em um estágio mais avançado, afetando os tecidos de sustentação do elemento dental. Dessa forma, se a doença periodontal não for tratada há perda óssea e uma consequente perda de inserção clínica, que pode levar à mobilidade e perda dentária, interferindo diretamente na qualidade de vida do paciente¹.

Atualmente, o tratamento visto como padrão ouro para a preservação do tecido periodontal é a raspagem e o alisamento radicular, que visam eliminar uma das etiologias da doença, o acúmulo de biofilme. Com isso, cria-se um ambiente propício para a reinserção conjuntiva,

levando a redução da bolsa periodontal e o retardo ou fim da progressão da doença². Além da preservação, vários procedimentos já foram desenvolvidos para alcançar alguma regeneração periodontal, incluindo enxertos ósseos (autógenos, xenógenos e sintéticos), regeneração óssea guiada, que visa a neoformação do tecido ósseo que foi perdido por meio da utilização de membranas ou telas de titânio, além da utilização de fatores de crescimento, como a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF), um coágulo enriquecido que acelera o processo de cicatrização. Essas técnicas têm se mostrado eficazes na promoção de reparo periodontal, entretanto, são limitadas e com baixa previsibilidade dependendo da severidade da doença³.

As técnicas de reconstrução do osso alveolar e tecido mole gengival, utilizando os biomateriais, apresentam um grande progresso. Porém, quando se trata do restabelecimento dos aspectos funcionais e estruturais do ligamento periodontal o sucesso dos estudos são limitados⁴. Muitas vezes, os tratamentos existentes estabelecem apenas uma "nova inserção" com a formação de novo cimento com a inserção de fibras de colágeno numa superfície radicular desprovida do ligamento periodontal⁵. Sendo assim, novas terapias de

regeneração periodontal estão sendo estudadas utilizando técnicas de engenharia tecidual baseada no transplante de células tronco, que são células mesenquimais indiferenciadas. Elas possuem algumas características de auto replicação e diferenciação em outras células especializadas, como fibroblastos, adipócitos, condrócitos e osteócitos, exercendo diferentes funções, tendo assim potencial regenerativo⁶.

Estudos mostraram que as células mesenquimais indiferenciadas da medula óssea tem potencial para auxiliar na regeneração dos tecidos periodontais, entretanto, a sua coleta é bem dolorosa e invasiva para os pacientes, que devem ser submetidos a cirurgias com anestesia geral. Enquanto isso, as células da cavidade oral, são de fácil obtenção e estão presentes em vários sítios, como o ligamento periodontal, folículo dentário, tecido pulpar, osso alveolar, tecido gengival e corpo de Bichat, e são igualmente eficientes no processo regenerativo. Essa tecnologia é uma promessa de que se alcançarão maiores resultados com uma grande previsibilidade e eficácia e tem sido considerada uma abordagem altamente útil para as práticas clínicas⁶.

Dessa forma, este trabalho tem o intuito de realizar uma revisão narrativa da literatura revelando novas formas de regeneração tecidual a partir do transplante de células-tronco presentes na cavidade oral, tendo em vista a sua diferenciação em células periodontais. Com esse avanço da medicina regenerativa e o desenvolvimento de técnicas com maior previsibilidade, futuramente, o conceito de saúde periodontal pode ser alterado, visto que, o tratamento periodontal poderá englobar a reconstrução do periodonto reduzido e não apenas o fim do processo

infeccioso, restabelecendo estética e bom funcionamento para o paciente¹.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho visa apresentar estudos sobre a regeneração tecidual periodontal por meio de células mesenquimais indiferenciadas. Realizou-se uma revisão bibliográfica de “estudos clínicos” e “estudos clínicos controlados randomizados” recorrendo à base de dados PubMed e Google Scholar, nos últimos 10 anos, com as palavras-chaves de busca em inglês: “stem cells, periodontal regeneration, mesenchymal cells derived from the periodontal ligament, dental-derived mesenchymal stem cells. Após a leitura dos resumos, foram selecionados artigos científicos de pesquisa clínica em humanos sobre a regeneração periodontal, com a utilização de células mesenquimais.

REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CÉLULAS MESENQUIMAIS INDIFERENCIADAS

Os tecidos do periodonto humano possuem uma capacidade de regeneração endógena, porém limitada. Nesses casos, estudos sobre terapia regenerativa vêm avaliando a possibilidade da entrega de células mesenquimais indiferenciadas exógenas, para ajudar no processo regenerativo, incluindo a recuperação de grandes porções teciduais perdidas. Essas células são de grande interesse para a comunidade científica atual, uma vez que, representam um grupo celular indiferenciado, por apresentarem baixo grau de diferenciação que, a partir do estímulo e expressão de determinados genes, podem se diferenciar (especializar) em diversas células específicas.⁶ Um pequeno número de células mesenquimais

indiferenciadas podem dar origem a uma grande quantidade de células diferenciadas (especializadas) em que, antes de chegarem a sua progênie, elas se dividem em células amplificadoras transitórias e altamente proliferativas. Sua função de ampliar, por meio do seu ciclo de divisão, resulta em células diferenciadas⁷.

As células mesenquimais indiferenciadas apresentam duas classificações, de acordo com seu potencial de diferenciação ou sua origem. Em relação ao potencial de diferenciação, sendo as com maior poder de diferenciação as totipotentes, quando são capazes de gerar todos os tipos de células e tecidos do corpo, incluindo tecidos embrionários e extra embrionários, sendo encontradas somente no óvulo fecundado nas primeiras fases de divisão do embrião (zigoto), as pluripotentes quando possuem a capacidade de gerar células dos folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma); e, por fim, as células mesenquimais indiferenciadas multipotentes, que são as células responsáveis pela renovação celular do nosso corpo e geram somente alguns tipos celulares (apenas aqueles que compõem o tecido ou órgão específico em que estão localizadas). A segunda classificação é quanto a sua origem, embrionárias ou não embrionárias. Quando apresentam origem não embrionária também podem ser chamadas de células mesenquimais indiferenciadas adultas, que são encontradas em tecidos já diferenciados e apresentam função específica. A maioria dessas células são restritas à linhagem multipotente, enquanto as embrionárias se restringem às totipotentes e pluripotentes⁷.

A medicina regenerativa vem estudando duas técnicas para alcançar uma melhor regeneração de tecidos lesados,

com a utilização das células mesenquimais indiferenciadas. A primeira técnica recebe o nome de homing celular e é baseada na aceleração do mecanismo endógeno de regeneração do hospedeiro, por meio da deposição de moléculas de sinalização biológica no local desejado. Essa técnica é considerada muito útil e prática, entretanto, apresenta uma previsibilidade menor se comparada a segunda técnica, a de transplante celular. Essa segunda técnica consiste na coleta de células mesenquimais indiferenciadas do próprio indivíduo para serem cultivadas em laboratório e transplantadas no local da lesão. Uma fonte promissora dessas células é a cavidade oral, que possui diversos sítios de fácil retirada, como a polpa de dentes decíduos esfoliados, papila apical e ligamento periodontal.⁶ As células-troncos embrionárias, por possuírem uma maior plasticidade são de grande interesse, entretanto, existem questões éticas que dificultam sua utilização, já que em sua retirada o desenvolvimento do feto é interrompido⁶.

O processo de retirada e cultura das células é similar, independentemente do local da coleta. Numa descrição breve e resumida, o tecido de origem é triturado e lavado em solução salina tamponada com fosfato (PBS) contendo penicilina/estreptomicina (P/S) seguida com adição da colagenase, uma enzima responsável por quebrar as ligações peptídicas do colágeno e soltando as células da matriz extra-celular, iniciando assim, a sua fase de digestão. Logo depois, ocorre sua incubação a 37°C por 30 a 90 minutos. Após esse período, é necessária a neutralização da atividade da colagenase, associando-se ao soro fetal bovino (FBS). Após esses processos, o material é submetido a centrifugação e digestão enzimática para separar as células-tronco do tecido e outros

componentes, o que permite a obtenção de uma população purificada de células. Por fim, em um meio de cultura apropriado, a expansão celular é iniciada. Elas são cultivadas em placas de cultura celular e a cultura é expandida para até 15 passagens, o que significa que as células são dissociadas, lavadas e novamente cultivadas em uma nova cultura após o primeiro ciclo de crescimento e proliferação. O número de passagens que uma linhagem celular indica sua estabilidade⁸.

ORIGEM DAS CÉLULAS MESENQUIMAI DA CAVIDADE ORAL

- Derivadas do Ligamento Periodontal (PDL)

O ligamento periodontal é um tecido conjuntivo fibroso que envolve e sustenta o dente e está localizado entre o osso alveolar e o cemento radicular. As células lá presentes são classificadas em multipotentes e se diferenciam em fibroblastos, osteoblastos e cementoblastos e formam tecidos que se assemelham ao ligamento periodontal, incluindo as fibras de Sharpey. Elas são denominadas de células mesenquimais indiferenciadas derivadas do ligamento periodontal (PDLSCs)⁶.

A idade do doador pode influenciar no seu potencial de proliferação e diferenciação, entretanto o microambiente extrínseco em que é cultivada pode modular suas ações. Outro fator importante é que as PDLSCs podem inibir respostas imunes e reações inflamatórias, o que faz delas ainda mais promissoras. Elas não possuem apenas características de células indiferenciadas (autorrenovação e multipotência), mas também possuem potencial de fabricarem tecido do

ligamento periodontal tridimensionalmente, tornando a primeira escolha de células para a bioengenharia periodontal.⁶ PDLSC pode ser uma fonte celular promissora para a regeneração periodontal, apresentando maior potencial proliferativo e osteogênico em comparação com células estromais mesenquimais (MSC) para MSC derivadas da medula óssea⁶.

- Derivadas da Papila Apical

As células mesenquimais indiferenciadas derivadas da papila apical (SACP) estão localizadas no ápice dos dentes que estão em crescimento, ou seja, estão presentes apenas em dentes não irrupcionados, durante a rizogênese. Elas têm a capacidade de se diferenciar em adipócitos e odontoblastos. Possuem uma taxa maior de proliferação que as células da polpa dentária e do PDLSC⁶.

Uma vantagem das SACP é o fato de que elas estão disponíveis desde o início do desenvolvimento dos dentes. Além disso, a fonte de células mesenquimais indiferenciadas da papila apical são semelhantes às embrionárias, já que estão no processo de desenvolvimento, entretanto são mais fáceis de serem obtidas.⁶ O desenho esquemático a seguir ilustra as células mesenquimais da papila apical (Fig. 1)

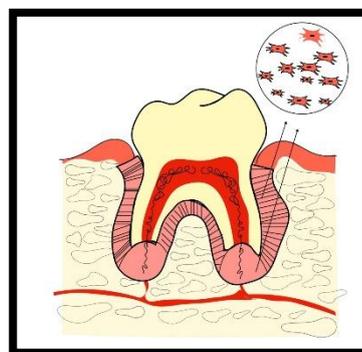


Fig.1: Desenho esquemático das células mesenquimais da papila apical.

- Derivadas do Folículo Dental

O folículo dentário é um tecido conjuntivo frouxo que envolve o órgão do esmalte e a papila do germe dentário, em desenvolvimento, antes que ocorra a irrupção. As células presentes nesse tecido (DFCs) exibem uma maior plasticidade se comparadas às outras células mesenquimais indiferenciadas dentárias. Além disso, se extraídas em uma fase precoce do desenvolvimento do dente, representam uma grande fonte de células pluripotentes, compartilhando várias características com as células mesenquimais indiferenciadas embrionárias. Assim como as SACP, podem ser obtidas facilmente de terceiros molares humanos em desenvolvimento e apresentam a capacidade de se diferenciar em fibroblastos do PDL, osteoblastos e cementoblastos⁶.

- Derivadas da Polpa Dental

As células da polpa dentária (DPSCs) possuem uma boa capacidade regenerativa e são capazes de se diferenciar em odontoblastos, formando a dentina reparadora, e osteoblastos, auxiliando na neoformação óssea. Além do isolamento de polpas saudáveis, estudos também isolaram polpas inflamadas, que são removidas diariamente em tratamentos endodônticos e, foi comprovado que, os resultados são de mesmo impacto que as híginas.

As populações de DPSCs são multipotentes e tem a capacidade de se diferenciarem também em condrócitos, adipócitos, osteoblastos/osteócitos, miócitos, células neuronais e cardiomiócitos, sendo, todavia, uma maior fonte osteogênica, muito promissora para regenerações ósseas. Elas mostram um

tempo de duplicação menor e uma maior porcentagem de células progenitoras. Estudos recentes relataram a possibilidade da utilização dessas células para enxertos ósseos entre uma criança e os pais, o que seria uma opção para a ortopedia e cirurgias bucomaxilofaciais.⁶ O desenho esquemático a seguir ilustra as células mesenquimais da polpa dental (Fig. 2)

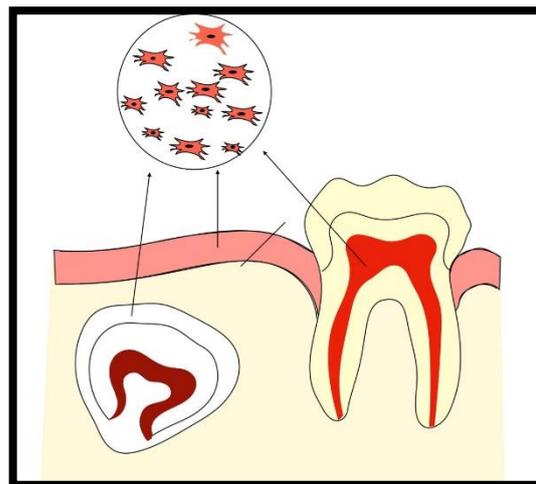


Fig.2: Desenho esquemático das células mesenquimais da polpa dental.

- Derivadas do Tecido Gengival

O tecido gengival, tecido de sustentação e proteção do dente, está ligado ao dente e ao osso subjacente e apresenta resistência as forças de mastigação, possuindo um papel importante na manutenção da saúde bucal. Acredita-se que é um sítio promissor para a coleta de células mesenquimais indiferenciadas, visto que, possui uma boa cicatrização após feridas (se assemelhando ao feto nessa característica). As células mesenquimais indiferenciadas derivadas do tecido gengival possuem grande facilidade de serem isoladas, além de proliferarem mais rapidamente, se comparadas às originárias da medula

óssea, na ausência de fatores de crescimento⁶.

- Derivadas do Tecido Adiposo

O tecido adiposo é um tecido conjuntivo que se caracteriza por armazenar gordura, é altamente complexo e é composto por adipócitos maduros, pré-adipócitos, fibroblastos, células do músculo liso vascular, células endoteliais, monócitos, macrófagos e linfócitos. (BEHDIN, et al. 2020) Ele pode ser considerado outra grande fonte de células para estratégias de engenharia de tecidos já que o tecido adiposo contém um grande número de células estromais e é relativamente fácil de obter em grandes quantidades⁶.

As células mesenquimais indiferenciadas adultas derivadas do estroma do tecido adiposo (ASCs) apresentam potencial para se diferenciarem em células de tecidos mesodérmicos, como os adipócitos, as cartilagens, os ossos e o músculo esquelético e não mesodérmicos, como os hepatócitos, as células pancreáticas endócrinas, os neurônios, os hepatócitos e as células endoteliais vasculares. São de fácil coleta e de baixa morbidade para o paciente, diferentemente das originárias da medula óssea por exemplo, em que a coleta é mais agressiva. As ASCs podem ser obtidas, por exemplo, do Corpo de Bichat.⁹ O desenho esquemático a seguir ilustra a localização do corpo de Bichat (Fig. 3)

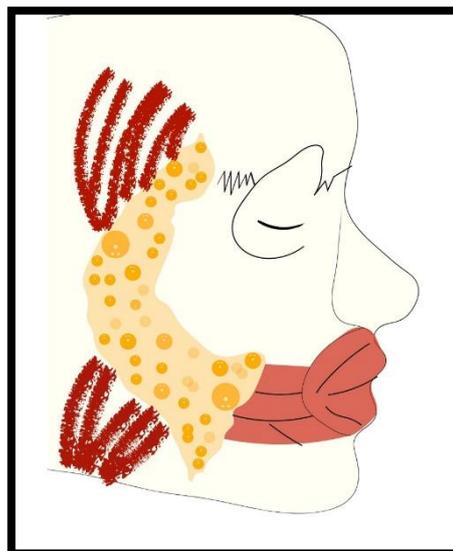


Fig.3: Desenho esquemático da localização do corpo de Bichat.

ESTUDOS EM HUMANOS

Chen et al. (2016)¹⁰ em um ensaio clínico randomizado trataram defeitos periodontais intraósseos de 30 pacientes entre 18 e 65 anos, designados aleatoriamente para dois grupos: grupo Controle e grupo Células. Cada sujeito recebeu, anteriormente a cirurgia, instruções sobre higiene oral, raspagem completa da boca e planejamento radicular antes do tratamento cirúrgico. Durante a fase cirúrgica o grupo Controle recebeu apenas tratamento com regeneração tecidual guiada e Bio-oss®. Já o grupo Células passou por uma cirurgia prévia de exodontia de terceiros molares impactados para a retirada das células mesenquimais indiferenciadas do ligamento periodontal desses elementos. Após esse procedimento, os pacientes receberam tratamento periodontal com regeneração tecidual guiada e Bio-oss® combinado com células mesenquimais indiferenciadas autólogas do ligamento periodontal. Como resultado, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois

grupos, mas foi constatado que é uma técnica segura para ser realizada.

Em 2016, Li, Ye et al.¹¹ retiraram células tronco do tecido pulpar de dois pacientes em que, um possuía lesão de furca no elemento 46 e o outro um defeito em que uma das raízes do elemento 36 se encontrava exposta pela lingual por uma lesão de periodontite. As células foram cultivadas e colocadas em solução de D-Hank e, após passar por todos os processos, foram inseridas nos defeitos periodontais dos pacientes depois do tecido infectado ser retirado. O paciente foi acompanhado por 1,3 e 9 meses após o desbridamento cirúrgico e foi observado que após os 9 meses de monitoramento, houve uma significativa regeneração do tecido lesado, nos dois pacientes que foram estudados. Em relação às características clínicas do paciente número 2, houve uma melhora em praticamente todos os âmbitos - placa, sangramento, profundidade de sondagem, lesão de furca e mobilidade, mostrando que ocorreu também um ótimo efeito terapêutico com a inserção das células indiferenciadas.

Shalini e Vandana (2018)¹² compararam dezesseis pacientes que apresentavam profundidade de bolsa periodontal $\geq 5-8$ mm após terapia de raspagem e alisamento radicular em dente vital e assintomático com evidência radiográfica de perda óssea angular. Foram selecionados e agrupados em duas categorias: grupo controle foi tratado apenas com desbridamento de retalho aberto e o grupo teste foi tratado com desbridamento, seguido da aplicação direta das células mesenquimais indiferenciadas do ligamento periodontal autólogas (PDLSCs), extraídas de um terceiro molar, misturadas com gelatina quitosana (um produto utilizado em estudos que auxilia na cicatrização e

regeneração dos tecidos em questão). De acordo com os autores, houve um aumento significativo do nível clínico de inserção do grupo teste em relação ao controle, nos meses 6, 9 e 12; assim como a medida da junção cimento esmalte (JCE) com o osso alveolar, ressaltando que no grupo controle houve uma reabsorção da crista alveolar do início do estudo até determinados intervalos de 3 meses. Em relação à área do defeito, a partir do sexto mês observou-se um grande salto na resolução da área, de 30% para 51%. Quanto à densidade óssea, enquanto o grupo controle obteve uma diminuição, o grupo que utilizou células mesenquimais indiferenciadas mostrou um crescimento com o passar do tempo¹².

Ferrarotti et al. (2018)¹³ realizaram um ensaio clínico controlado em humanos para regeneração periodontal (em dentes maxilares e mandibulares) utilizando células mesenquimais indiferenciadas autólogas retiradas da polpa dentária (DPSC). Para esse estudo 29 pacientes foram selecionados para tratamento de defeitos periodontais angulares, sendo 14 deles no grupo controle e 15 no grupo teste. O grupo controle foi tratado apenas com a esponja de colágeno e no grupo teste foi adicionado DPSC à esponja. Em um período de observação de 6 a 12 meses foi observado um maior ganho no nível de inserção clínica, redução da profundidade de sondagem e preenchimento do defeito ósseo radiográfico no grupo teste.

Hernández-Monjaraz B et al. (2018)¹⁴ publicaram um relato de caso no qual foi recuperado o segundo pré-molar inferior esquerdo de um paciente utilizando células mesenquimais indiferenciadas da polpa dentária de um dente decíduo de um paciente doador. O dente tratado apresentava mobilidade grau II e profundidade de bolsa periodontal de 6,5 mm. Primeiramente, o paciente foi

submetido a fase não cirúrgica da terapia periodontal e instruções quanto à higiene oral. Em seguida, foi realizada a cirurgia na região dos pré-molares inferiores na qual as superfícies radiculares foram alisadas, tecido de granulação removido e toda a região irrigada com NaCl 0,9%. Então, no defeito ósseo, houve a colocação de um suporte seco de esponja liofilizada de colágeno-polivinilpirrolidona, no qual adicionaram as células mesenquimais indiferenciadas em 250 µl de solução salina tamponada com fosfato. Por fim, como barreira, foi adicionada uma membrana de titânio revestida com Teflon e reposicionaram o retalho utilizando fios de sutura absorvíveis. Durante as avaliações feitas após 3 e 6 meses da intervenção, observaram que o paciente não apresentava sinais de rejeição ao tratamento. Em adicional, houve uma diminuição da profundidade da bolsa periodontal (inicialmente de 6,5 mm para 3,5 mm após 6 meses de tratamento) e da mobilidade dentária. Ao compararem as tomografias volumétricas de feixe cônico e dos ensaios de densitometria óssea constataram uma diminuição da área danificada e um aumento na densidade mineral óssea nas paredes do defeito.

Sánchez et al. (2020)¹⁵ utilizaram células mesenquimais indiferenciadas autólogas do ligamento periodontal (PDLSC) em que o grupo controle foi composto por 9 pessoas que receberam como tratamento de defeitos intraósseos (1–2 paredes) biomaterial xenógeno, enquanto os 10 pacientes do grupo teste receberam também as PDLSC associadas ao biomaterial. Após acompanhamento de 6,9 e 12 meses foi apresentado no grupo teste um maior ganho de nível de inserção clínica e diminuição da profundidade de sondagem em relação ao outro grupo,

entretanto, não houve diferenças estatisticamente significantes.

DISCUSSÃO

A utilização de células mesenquimais indiferenciadas da cavidade oral para a regeneração periodontal é alvo de grandes pesquisas sendo um tema promissor para a medicina regenerativa, que já se comprovaram de fácil obtenção comparadas à outros locais, como a medula óssea. As células tronco da cavidade oral possuem várias origens. Os autores Chen et al. (2016);¹⁰ Shalini e Vandana (2018)¹² e Sánchez et al. (2020)¹⁵, para realização de seus estudos, retiraram as células do ligamento periodontal (PDLSC), enquanto LI, Ye et al (2016)¹¹; Ferrarotti et al. (2018)¹³ e Hernández-Monjaraz B et al. (2018)¹⁴, retiraram células da polpa dentária (DPSC).

Todas as células que são cultivadas possuem um agente carreador, que pode mudar a sobrevivência da célula, aumentando ou diminuindo. Em relação às que foram retiradas do ligamento periodontal, Chen et al. (2016)¹⁰ utilizaram Bio-oss® como agente carreador. Shalini e Vandana (2018)¹² utilizaram gelatina quitosana e, por fim, Sánchez et al. (2020)¹⁵ utilizaram um biomaterial xenógeno. Em relação aos autores que utilizaram células da polpa dental, LI, Ye et al (2016)¹¹ utilizaram a solução de D-Hank. Ferrarotti et al. (2018)¹³ a esponja de colágeno e Hernández-Monjaraz B et al. (2018)¹⁴, 250 µl de solução salina tamponada com fosfato. Grande parte dos autores utilizaram soluções salinas.

Em relação ao tempo de acompanhamento dos pacientes, LI, Ye et al (2016)¹¹ e Chen et al. (2016)¹⁰ acompanharam durante 1,3 e 9 meses; Shalini e Vandana (2018)¹² por 6, 9 e 12 meses; Ferrarotti et al. (2018)¹³, 6 e 12

meses; Hernández-Monjaraz B et al. (2018)¹⁴, 3 e 6 meses e Sánchez et al. (2020)¹⁵, 6, 9 e 12 meses. Todos os autores passaram dos 6 meses de observação e metade deles por 1 ano. Mesmo com diferenças de 6 meses entre alguns estudos, todos se mostraram já com ótimos resultados regenerativos mesmo em um curto período de tempo, mostrando a eficácia do tratamento em diferentes tipos de defeitos.

Por fim, em relação ao tipo de defeito tratado LI, Ye et al (2016)¹¹ relataram dois tipos de defeitos em que, um paciente possuía lesão de furca e o outro um defeito em que uma das raízes de um dente se encontrava exposta pela lingual por uma lesão de periodontite, ou seja, perdas horizontais em ambos os casos. Chen et al. (2016)¹⁰, Shalini e Vandana (2018)¹², Hernández-Monjaraz B et al. (2018)¹⁴, Ferrarotti et al. (2018)¹³, Sánchez et al. (2020)¹⁵, mostraram que os pacientes estudados possuíam defeitos ósseos angulares a serem regenerados.

CONCLUSÃO

A utilização de células mesenquimais indiferenciadas da cavidade oral em terapias periodontais regenerativas é alvo de inúmeras pesquisas na literatura científica. São observados resultados promissores, porém mais estudos são necessários a fim de comprovar sua eficácia/efetividade.

REFERÊNCIAS

1. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. **J Periodontol.** 2018 Jun;89 Suppl 1:S9-S16. doi: 10.1002/JPER.16-0517.
2. Hasturk H. Inflammation and Periodontal Regeneration. **Dent Clin**

- North Am.** 2022 Jan;66(1):39-51. doi: 10.1016/j.cden.2021.08.003.
3. Ayub LG, Novaes Júnior AB, Grisi MFM, Taba Júnior M, Palioto DB, Souza SLS. Regeneração óssea guiada e suas aplicações terapêuticas. **Braz J Periodontol.** 2011 Dec;21(4): 24-31
4. Swanson WB, Yao Y, Mishina Y. Novel approaches for periodontal tissue engineering. **Genesis.** 2022 Sep;60(8-9):e23499. doi:10.1002/dvg.23499.
5. Felizardo, RDAS. Regeneração periodontal de defeitos infra-ósseos em pacientes tratados na pós-graduação de periodontologia da FMDUL: um estudo retrospectivo. 2021. **Tese de Doutorado.**
6. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. **Biomaterials.** 2012 Sep;33(27):6320-44. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.048.
7. Souza, VF. Células-tronco: uma breve revisão. **Revista de ciências médicas e biológicas.** 2003,2(2):251-6.
8. Yarak, S; Okamoto, OK. Human adipose-derived stem cells: current challenges and clinical perspectives. **Anais brasileiros de dermatologia.** 2010,85:647-56.
9. Behdin S, Alqahtani HM, Bissada NF. Therapeutic potential of adipose tissue stem cells for periodontal regeneration. **J Periodontol.** 2020 Jun;91(6):732-3. doi: 10.1002/JPER.19-0340.
10. Chen FM, Gao LN, Tian BM, Zhang XY, Zhang YJ, Dong GY, Lu H, Chu Q, Xu J, Yu Y, Wu RX, Yin Y, Shi S, Jin Y. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. **Stem Cell Res Ther.** 2016 Feb 19;7:33. doi: 10.1186/s13287-016-0288-1

11. Li Y, Zhao S, Nan X, Wei H, Shi J, Li A, Gou J. Repair of human periodontal bone defects by autologous grafting stem cells derived from inflammatory dental pulp tissues. **Stem Cell Res Ther.** 2016 Sep 22;7(1):141. doi: 10.1186/s13287-016-0404-2.
12. Shalini HS, Vandana KL. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in treatment of periodontal osseous defects: A randomized controlled trial. **J Indian Soc Periodontol.** 2018 Nov-Dec;22(6):503-512. doi: 10.4103/jisp.jisp_92_18.
13. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, Aimetti M. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. **J Clin Periodontol.** 2018 Jul;45(7):841-850. doi: 10.1111/jcpe.12931.
14. Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Ledesma-Martínez E, Alcauter-Zavala A, Mendoza-Núñez VM. Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. **J Int Med Res.** 2018 Jul;46(7):2983-2993. doi: 10.1177/0300060518773244.
15. Sánchez N, Fierravanti L, Núñez J, Vignoletti F, González-Zamora M, Santamaría S, Suárez-Sancho S, Fernández-Santos ME, Figuero E, Herrera D, García-Sanz JA, Sanz M. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. **J Clin Periodontol.** 2020 Nov;47(11):1391-1402. doi: 10.1111/jcpe.13368