



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**

**APLICABILIDADE CLÍNICA DA ENGENHARIA TECIDUAL
NO TRATAMENTO PERIODONTAL REGENERATIVO**

Aracaju
Setembro / 2025

ALBERT REGETZ FONTES HEROLD

**APLICABILIDADE CLÍNICA DA ENGENHARIA TECIDUAL
NO TRATAMENTO PERIODONTAL REGENERATIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no curso de Odontologia da
Universidade Federal de Sergipe como
requisito básico para a conclusão do
Curso de Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Margarete Aparecida Meneses de Almeida

Aracaju
2025

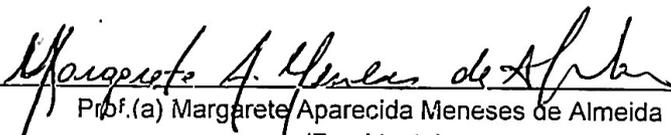


SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

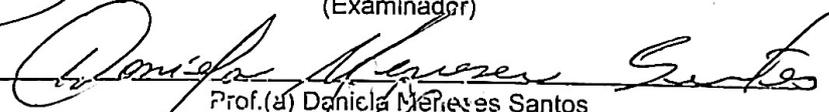
**ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO COMO REQUISITO
PARCIAL DE AVALIAÇÃO DO ESTÁGIO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA INTEGRADA II**

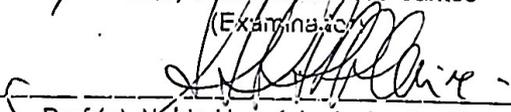
Aos três dias do mês de setembro do ano de dois mil e 2025, às 16:30 horas, na Sala 04 da Didática II do Campus da Saúde "Prof. João Cardoso Nascimento Júnior", teve início a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado "Aplicabilidade clínica da engenharia tecidual no tratamento periodontal regenerativo", apresentado pelo(a) acadêmico(a) Albert Regetz Fontes Herold, como requisito parcial de avaliação do Estágio em Clínica Odontológica Integrada II. A sessão foi instalada pela Coordenadora do Estágio em Clínica Odontológica Integrada II, Profa. Dra. Alaíde Hermínia de Aguiar Oliveira, que apresentou a Banca Examinadora, composta por: Prof(a). Dr(a) Guilherme Oliveira Macedo, Prof(a). Dr(a). Daniela Meneses Santos, Prof(a). Dr(a). Margarete Aparecida Meneses de Almeida (Presidente da Banca). Na sequência, foram fornecidas orientações sobre o processo de avaliação do(a) aluno(a) e iniciada a apresentação. O(A) aluno(a) procedeu à apresentação do seu trabalho no tempo estipulado de 15 minutos, seguida da arguição e avaliação pela Banca Examinadora. As fichas de avaliação preenchidas pelos examinadores foram recolhidas pelo(a) Presidente da Banca e encaminhadas à Coordenação do Estágio, para posterior divulgação das notas atribuídas ao(a) aluno(a). Encerrada a sessão, para constar, eu, Alaíde Hermínia de Aguiar Oliveira, lavrei a presente ata, que vai devidamente datada e assinada pelos membros da Banca Examinadora, pelo(a) Coordenador(a) do Estágio e pelo(a) aluno(a).

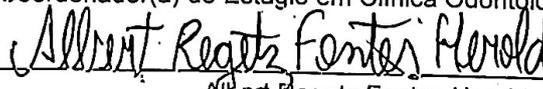
Aracaju, 03 de setembro de 2025.


Prof.(a) Margarete Aparecida Meneses de Almeida
(Presidente)


Prof.(a) Guilherme Oliveira Macedo
(Examinador)


Prof.(a) Daniela Meneses Santos
(Examinadora)


Prof.(a) Alaíde Hermínia de Aguiar Oliveira
Coordenadora do Estágio em Clínica Odontológica Integrada II


Albert Regetz Fontes Herold

RESUMO

A engenharia tecidual tem ganhado relevância como uma abordagem inovadora na Periodontia, sendo aplicada para superar as limitações das terapias convencionais e promover a regeneração de tecidos periodontais. Este trabalho tem como objetivo avaliar a aplicabilidade clínica da engenharia tecidual no tratamento periodontal regenerativo, com foco nos avanços obtidos e na decisão entre o uso de recursos de bioengenharia ou métodos cirúrgicos convencionais. Para atingir esse objetivo, foi realizada uma revisão bibliográfica com base em artigos publicados no "Journal of Periodontology", utilizando filtros para acesso aberto e documentos datados a partir de 2015. Os estudos incluídos consistiram em estudos *in vitro*, modelos animais (*in vivo*), ensaios clínicos randomizados, artigo de consenso baseado em evidências, coortes observacionais e metanálises com amostras humanas, garantindo uma análise científica atualizada sobre o tema. Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo, polpa dentária e ligamento periodontal mostraram potencial de diferenciação e regeneração funcional. Biomateriais como matrizes de colágeno, derivados da matriz do esmalte, folhas celulares vivas e fatores recombinantes - como o fator de crescimento derivado de plaquetas humano recombinante tipo BB - foram associados à melhora na inserção clínica, fechamento de bolsas periodontais e alto grau de satisfação estética. A análise dos ensaios clínicos revelou que técnicas integradas (como cirurgia com derivado da matriz do esmalte, fibrina rica em plaquetas ou arcabouços celulares) não só igualam, como muitas vezes superam os resultados de abordagens convencionais, especialmente em defeitos complexos ou esteticamente demandantes. A combinação entre engenharia tecidual e cirurgia periodontal, inclusive com movimentação ortodôntica precoce, demonstrou ser segura e eficaz, com benefícios sustentados em acompanhamentos de até 10 anos. Conclui-se que a engenharia tecidual possui ampla aplicabilidade clínica e potencial de transformar o panorama da regeneração periodontal. Sua adoção deve ser guiada por protocolos individualizados, estratificação de risco e integração multidisciplinar.

PALAVRAS-CHAVE: Engenharia Tecidual; Regeneração Periodontal; Células-tronco Mesenquimais; Biomateriais; Estética Periodontal; Terapia Periodontal Regenerativa; Fatores Bioativos; Aplicabilidade Clínica; Periodontia; Produtos Biológicos.

ABSTRACT

Tissue engineering has become a relevant and innovative approach in Periodontics, used to overcome the limitations of conventional therapies and promote the regeneration of periodontal tissues. This work aims to evaluate the clinical applicability of tissue engineering in regenerative periodontal treatment, focusing on the advances made and the decision between using bioengineering resources or conventional surgical methods. To achieve this goal, a literature review was conducted based on articles published in the "Journal of Periodontology," using filters for open access and documents dated from 2015 onwards. The included studies consisted of *in vitro* studies, animal models (*in vivo*), randomized clinical trials, evidence-based consensus articles, observational cohorts, and meta-analyses with human samples, ensuring an updated scientific analysis on the topic. Mesenchymal stem cells derived from adipose tissue, dental pulp, and the periodontal ligament showed potential for differentiation and functional regeneration. Biomaterials such as collagen matrices, enamel matrix derivatives, live cell sheets, and recombinant factors - like recombinant human platelet-derived growth factor-BB - were associated with improved clinical attachment, reduced periodontal pocket depth, and a high degree of aesthetic satisfaction. The analysis of clinical trials revealed that integrated techniques (such as surgery with enamel matrix derivative, platelet-rich fibrin, or cellular scaffolds) not only equal but often surpass the results of conventional approaches, especially in complex or aesthetically demanding defects. The combination of tissue engineering and periodontal surgery, including early orthodontic movement, was shown to be safe and effective, with sustained benefits in follow-ups of up to 10 years. We conclude that tissue engineering has broad clinical applicability and the potential to transform the landscape of periodontal regeneration. Its adoption should be guided by individualized protocols, risk stratification, and a multidisciplinary integration.

KEYWORDS: Tissue Engineering; Periodontal Regeneration; Mesenchymal Stem Cells; Biomaterials; Periodontal Aesthetics; Regenerative Periodontal Therapy; Bioactive Factors; Clinical Applicability; Periodontics; Biological Products.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. METODOLOGIA.....	8
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
4.1. Estudos In Vitro.....	10
4.2. Estudos In Vivo.....	14
4.3. Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados.....	16
4.4. Estudos Clínicos Não Randomizados / Observacionais / Pilotos / Coortes.....	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
5.1. Estudos In Vitro.....	21
5.2. Estudos In Vivo.....	23
5.3. Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados.....	24
5.4. Estudos Clínicos Não Randomizados / Observacionais / Pilotos / Coortes.....	25
5.4.1. Medida de Desfecho Composta (COM).....	26
5.4.1.1. Desempenho clínico das categorias COM.....	27
5.5. Considerações Gerais e Implicações Clínicas.....	28
5.6. Considerações Finais.....	29
6. CONCLUSÃO.....	30
6.1. Aplicabilidade Clínica da Engenharia Tecidual.....	31
6.2. Integração entre Bioengenharia com Cirurgia Convencional.....	32
6.3. Proposta de Conduta Clínica.....	33
6.4. Conclusão Final.....	34
7. REFERÊNCIAS.....	35
APÊNDICE A - LISTA DE ABREVIACÕES UTILIZADAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

A Periodontia tem evoluído com os avanços das biotecnologias aplicadas à regeneração tecidual, destacando-se a engenharia tecidual como abordagem promissora. Desde o final do século XX, terapias celulares, biomateriais e produtos biológicos vêm sendo incorporados à prática clínica para superar limitações dos métodos convencionais e ampliar a previsibilidade dos resultados [2, 3, 20].

Fundamentada na interação entre células-tronco mesenquimais, arcabouços biocompatíveis e moléculas sinalizadoras, a engenharia tecidual busca recriar um microambiente propício à regeneração de tecidos especializados. Células-tronco derivadas da medula óssea ou da mucosa oral mastigatória apresentam alta plasticidade, capacidade proliferativa e perfil imunomodulador [2, 20]. Arcabouços de colágeno funcionam como suporte tridimensional, enquanto lisados de plaquetas autólogas fornecem fatores de crescimento essenciais [2].

Estudos clínicos e experimentais demonstram resultados positivos com biocomplexos compostos por células-tronco mesenquimais, estruturas colágenas e lisado de plaquetas, implantados em defeitos intraósseos por técnicas minimamente invasivas. Ensaios clínicos controlados indicam ganho de inserção clínica e estabilidade periodontal comparável (ou superior) às abordagens convencionais, com preenchimento ósseo significativo em 12 meses e ausência de eventos adversos [2, 3, 20].

A análise transcriptômica de célula única revelou subpopulações celulares na mucosa mastigatória compatíveis com células-tronco mesenquimais, com marcadores de autorrenovação e reparo tecidual, enquanto a mucosa de revestimento mostrou expressão voltada à regulação epitelial [20]. Esses achados reforçam a influência do tecido doador na eficácia clínica da terapia celular.

Produtos biológicos como derivados da matriz de esmalte, fatores de crescimento recombinantes tipo BB, proteínas morfogenéticas ósseas tipo 2 e concentrados autólogos de plaquetas têm sido utilizados como adjuvantes em terapias regenerativas [3]. Revisões sistemáticas e consensos indicam que esses agentes podem potencializar o recobrimento radicular, a regeneração de defeitos infraósseos e o preparo de sítios para implantes,

especialmente quando associados a enxertos bioativos. Sua eficácia, contudo, depende da complexidade do defeito, das condições sistêmicas e da execução técnica [3].

Apesar dos avanços, a engenharia tecidual ainda enfrenta desafios frente aos tratamentos cirúrgicos convencionais. Técnicas como o enxerto de tecido conjuntivo subepitelial com retalho avançado coronário permanecem como padrão ouro para terapias periodontais regenerativas ao se referir a recobrimento radicular, pela previsibilidade e resultados estéticos consistentes. A superioridade clínica dos produtos biológicos frente aos enxertos autógenos ainda é debatida, sobretudo em casos com boa espessura de tecido queratinizado [3].

Pacientes com fenótipo periodontal fino, recessões múltiplas ou defeitos complexos tendem a se beneficiar mais das terapias celulares e produtos biológicos, especialmente em abordagens menos invasivas que evitam áreas doadoras [2, 3]. No entanto, fatores como custo, preparo laboratorial, logística e ausência de protocolos padronizados ainda limitam sua aplicabilidade clínica [2, 20].

Diante disso, esta revisão propõe como tema central a “Aplicabilidade clínica da engenharia tecidual no tratamento periodontal regenerativo”, com o objetivo de analisar criticamente as evidências disponíveis. Foram considerados artigos publicados no *Journal of Periodontology* entre janeiro de 2015 e junho de 2025, com acesso aberto, abrangendo estudos experimentais, ensaios clínicos, estudos comparativos, observacionais, retrospectivos e consenso baseado em evidências. A abordagem visa apresentar um panorama atual sobre as possibilidades, benefícios e limitações da engenharia tecidual na periodontia regenerativa.

2. OBJETIVOS

Este trabalho visa verificar a aplicabilidade clínica da engenharia tecidual no tratamento periodontal regenerativo. A pesquisa busca explorar os benefícios proporcionados por essa abordagem em comparação às terapias convencionais, destacando aspectos como eficácia, previsibilidade dos resultados, benefícios estéticos e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Outro aspecto fundamental a ser explorado será a análise da integração entre as técnicas de bioengenharia e os tratamentos cirúrgicos convencionais, com o objetivo de determinar se uma combinação de ambas poderia oferecer resultados superiores em comparação ao uso isolado de cada método.

Por meio desta análise, espera-se contribuir para o avanço do conhecimento sobre a engenharia tecidual na prática periodontal, fornecendo informações que possam auxiliar os profissionais da área na tomada de decisões clínicas mais embasadas e eficazes.

3. METODOLOGIA

Objetivando analisar a aplicabilidade clínica da engenharia tecidual na regeneração periodontal, este trabalho seguiu o modelo de revisão bibliográfica e a busca por referencial teórico foi realizada na base de dados da *American Academy of Periodontology* (AAP), especificamente no *Journal of Periodontology*, dado seu conhecido rigor científico, utilizando o descritor “tissue engineering”. Foram aplicados os seguintes filtros: acesso aberto (no momento da pesquisa), publicações a partir de janeiro 2015 até junho de 2025 e artigos relacionados à aplicação da engenharia tecidual na regeneração periodontal, contemplando modelos experimentais *in vitro*, *in vivo* ou humanos. Os delineamentos considerados foram: estudos comparativos, experimentais, ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos observacionais, de coorte, retrospectivos e artigo de consenso baseado em evidências. Foram excluídos os estudos que tratavam exclusivamente da prevenção da doença periodontal, sem enfoque regenerativo.

Ao todo, foram selecionados 27 artigos, categorizados conforme o delineamento metodológico:

- 1) **Estudos comparativos:** Abedian et al. (2020) ^[11], Huang et al. (2022) ^[10], Mert et al. (2023) ^[17].
- 2) **Estudos experimentais (in vitro / in vivo):** Balaban et al. (2024) ^[4], Blanco-Elices et al. (2021) ^[6], Bozkurt et al. (2023) ^[7], Ferrà-Canellas et al. (2021) ^[9], Janjić et al. (2022) ^[12], Kim et al. (2022) ^[13], Malyaran et al. (2024) ^[16], Nakamura et al. (2019) ^[18], Nasirzade et al. (2020) ^[19], Pinkhasov et al. (2023) ^[20], Srithanyarat et al. (2023) ^[23], Talebian et al. (2020) ^[27].
- 3) **Ensaos clínicos randomizados e controlados:** Apatzidou et al. (2021) ^[2], Basma et al. (2023) ^[5], Lee & Jeong (2022) ^[14], Lee, Kim & Jeong (2020) ^[15], Sánchez et al. (2020) ^[21] (ensaio clínico piloto quasi-randomizado), Tavelli et al. (2023) ^[24], Tavelli et al. (2022) ^[25].
- 4) **Artigo de consenso baseado em evidência:** Avila-Ortiz et al. (2022) ^[3].
- 5) **Estudo observacional:** Isola et al. (2024) ^[11].
- 6) **Estudos retrospectivos / de coorte:** De Ry et al. (2022) ^[8], Simonelli et al. (2023) ^[22], Tietmann et al. (2023) ^[26].

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A regeneração periodontal tem desafiado a prática clínica desde o final dos anos 1990, quando os primeiros conceitos de engenharia tecidual foram empregados para superar as limitações dos tratamentos convencionais em casos de perda óssea e de tecidos de suporte dentário. Ao longo de três décadas, uma variedade de agentes biológicos (definidos pela *Food and Drug Administration* [FDA] como Produtos Biológicos [PB]) como células-tronco, vetores de terapia gênica e fatores bioativos (derivados de matriz de esmalte, fator de crescimento derivado de plaquetas, proteína morfogenética óssea e entre outros) demonstrou segurança e eficácia ao complementar retalhos e enxertos tradicionais, embora complexidade e custo restrinjam ainda sua adoção em larga escala ^[3]. A seguir, delineiam-se fundamentos experimentais que sustentam a aplicação da engenharia tecidual na periodontia, organizados em estudos *in vitro*, modelos animais, ensaios clínicos randomizados e investigações não randomizadas.

4.1. Estudos In Vitro

Em laboratório, o isolamento e o cultivo de células-tronco mesenquimais de diversas fontes do complexo bucal (ligamento periodontal, gengiva marginal e supracrestal, mucosa mastigatória e de revestimento) revelou variabilidade marcante no perfil imunofenotípico, na taxa proliferativa e na multipotência dessas populações [1, 16, 17, 20, 23]. Protocolos enzimáticos com colagenase I e dispase permitiram expandir as células-tronco mesenquimais em meio de Dulbecco modificado por Eagle suplementado, mantendo viabilidade celular acima de 95% (observado por meio do corante tripano azul e ensaio MTT) e caracterizando-as por citometria de fluxo para marcadores positivos aos cluster de diferenciação CD73, CD90, CD105, CD29 e CD44, e negativos aos CD34, CD45 e CD31 [1, 16, 17, 20, 23]. Ensaio de duplicação celular e contagem direta demonstraram que Células-tronco Mesenquimais Derivadas do Ligamento Periodontal (PDLSC) da maxila cresceram mais rapidamente que as da mandíbula ou da medula óssea, refletindo diferenças interindividuais e anatômicas [16, 17]. A capacidade clonogênica (CFU-F) foi surpreendentemente elevada em células supracrestais, sugerindo viabilidade para terapias menos invasivas [23].

A funcionalidade multipotente dessas células-tronco mesenquimais foi comprovada por protocolos padronizados de indução osteogênica, adipogênica e condrogênica, empregando ácidos ascórbico e glicerofosfato, dexametasona e fator de crescimento transformador beta 3 (TGF- β 3) em sistemas “pellet”, com colorações histoquímicas (vermelho de alizarina, *Oil Red O*, azul de toluidina) e quantificação de genes osteoblásticos (fosfatase alcalina, colágeno tipo I, fator de transcrição RunX2, osteocalcina), adipogênicos (receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama tipo 2, proteína de ligação a ácidos graxos tipo 4 [PPAR γ 2, FABP4]) e condrogênicos (aggrecano, colágeno tipo II) por reação em cadeia da polimerase quantitativa com transcrição reversa (RT-qPCR), demonstrando eficiência comparável em todas as regiões anatômicas testadas [1,17,23].

Complementarmente, estudos de transcriptômica por meio de uma técnica que perfila transcriptomas em nível de célula única (sequenciamento de RNA de célula única [scRNA-seq] e de sequenciamento de RNA em massa [bulk RNA-seq]) revelaram assinaturas moleculares distintas entre células-tronco mesenquimais de palato e de mucosa alveolar, utilizando as plataformas 10x Genomics, CellRanger, Seurat e DESeq2, com análise funcional na Enciclopédia de Genes e Genomas de Kyoto e no Repositório de Reações e Vias

Bioquímicas Humanas Reactome, comprovando a influência do nicho anatômico sobre vias de proliferação, angiogênese e regulação da matriz extracelular [20, 23].

Paralelamente à célula-tronco, biomoléculas têm sido avaliadas por seu potencial anti-inflamatório e pró-regenerativo. Em cementoblastos da linha celular de cementoblastos imortalizados de camundongo (OCCM-30), os mediadores pró-resolução resolvina D1 e resolvina E1, derivados do ácido docosahexaenoico e do ácido eicosapentaenoico, aumentaram a proliferação celular medida por impedância elétrica, reforçaram a mineralização tecidual evidenciada pela coloração de von Kossa e modularam a expressão de genes codificadores de proteínas de matriz extracelular, como sialoproteína óssea, colágeno tipo I e osteopontina; de proteínas remodeladoras do tecido, como metaloproteinase de matriz e inibidor tecidual de metaloproteinase; e de mediadores inflamatórios, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), além de receptores quimiotático 23 (ChemR23) e receptor de lipoxina A4 e receptor 2 de peptídeo formil (ALX/FPR2), bem como de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, glutatona peroxidase (GPX) e ciclooxigenase 2 (COX-2) [7].

De modo análogo, a proteína morfogenética óssea tipo 4 (BMP-4) empregada em microimunoterapia na diluição centesimal hahnemanniana 5 (5 CH) estimulou a deposição de colágeno evidenciada pela coloração de vermelho Sirius, reduziu a produção de prostaglandina E2 (PGE₂), de metaloproteinase de matriz tipo 1 (MMP-1) e de inibidor tecidual de metaloproteinase tipo 1 (TIMP-1) em fibroblastos gengivais humanos sob estímulo de interleucina 1 beta (IL-1 β), avaliados por meio de citotoxicidade pela enzima lactato desidrogenase (LDH) e de viabilidade pelo ensaio de MTT, e preservou a morfologia do epitélio em modelo tridimensional de tecido gengival equivalente, composto por fibroblastos gengivais humanos imortalizados e queratinócitos gengivais humanos imortalizados, avaliado pela coloração de hematoxilina e eosina e por imuno-histoquímica para queratinas 17 e 19, vimentina e involucrina [9].

Para simular o microambiente periodontal, biomateriais como membranas de colágeno e substitutos ósseos foram testados em sistemas tridimensionais. Hidrogéis de fibrina-agarose, enriquecidos com fibroblastos da mucosa oral e com células estromais derivadas do tecido adiposo diferenciadas em linhagem endotelial (dADSC), células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea diferenciadas em linhagem endotelial (dBMSC) e células-tronco

da polpa dentária diferenciadas em linhagem endotelial (dDPSC), formaram redes pré-vasculares identificadas por fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), cluster de diferenciação 31 (CD31), fator de von Willebrand e cluster de diferenciação 34 (CD34) por imunofluorescência, e quantificadas por microarranjo de proteínas para VEGF, angiopoietina 1 (ANGPT1), fator de crescimento derivado de plaquetas BB (PDGF-BB) e interleucina 8 (IL-8) [6].

Microtecidos de células do ligamento periodontal (esferoides de alta densidade montados em agarose) apresentaram maior viabilidade no ensaio de viabilidade celular TOX8, maior formação de adesões focais marcadas por vinculina e faloidina, e expressão aumentada de genes regenerativos como colágeno do tipo I alfa 1 (COL1A1), periostina (POSTN) e VEGF, além de genes inflamatórios como interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), quando cultivados em contato com membranas de colágeno e enxertos ósseos, em comparação a monocamadas, avaliados por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real e por ensaio de imun absorção enzimática (ELISA) [12].

Folhas celulares de adipócito desdiferenciado (DFAT) e de células estromais derivadas do tecido adiposo (ADSC) mantiveram rica matriz extracelular após duas semanas em meio suplementado com ácido ascórbico, foram diferenciadas eficientemente conforme coloração de vermelho de alizarina e de *Oil Red O*, apresentaram expressão de genes osteogênicos como fator de transcrição RunX2 e genes adipogênicos, e expressaram marcadores periodontais como fibronectina, osteopontina, periostina e proteína associada ao ligamento periodontal tipo 1 (PLAP-1) por imunofluorescência confocal, indicando superioridade funcional do DFAT para regeneração do ligamento periodontal [10].

Finalmente, a modulação do microambiente inflamatório foi investigada. Em fibroblastos gengivais humanos estimulados com lipopolissacarídeo, o fluxo autofágico (evidenciado pela colocalização da microtúbulo-associada proteína 1A/1B light chain 3 com a proteína associada à membrana lisossomal tipo 1 [LC3/LAMP-1], pelas formas I e II da microtúbulo-associada proteína 1A/1B light chain 3 [LC3-I/II], pela proteína sequestossoma 1 [p62] e pela fosforilação da proteína quinase B e do alvo mecanicista da rapamicina [fosfo-AKT/mTOR]) regulou a secreção de interleucina 6 (IL-6) e de TNF- α , evidenciando dependência da via PI3K/AKT/mTOR (fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B/alvo mecanicista da rapamicina) na inflamação periodontal [13].

Lisados e meios condicionados de fibrina rica em plaquetas (PRF) polarizaram macrófagos primários de camundongos da linhagem BALB/c e da linhagem RAW 264.7 para o fenótipo M2 pró-resolução, reduzindo a secreção de IL-6 e a nuclearização do fator nuclear kappa B p65 (NF- κ B p65), enquanto inibidores do receptor tipo I do fator de crescimento transformador beta (TGF- β RI) destacaram mecanismos mediados por proteínas e por mediadores lipídicos na imunorregulação^[19].

4.2. Estudos In Vivo

Quatro estudos realizados com animais avaliaram segurança, eficácia e integração tecidual de abordagens regenerativas. Em ratos Wistar com periodontite experimental induzida por ligaduras de seda em segundos molares superiores, a injeção local de 250 000 células-tronco mesenquimais gengivais marcadas com proteína fluorescente verde em hidrogel de fibroína/quitosana promoveu retenção celular por até oito semanas, redução significativa da distância entre crista óssea alveolar e junção cimento-esmalte avaliada por microtomografia computadorizada e regeneração qualitativa do ligamento periodontal, do cimento dentário e do osso avaliada pela coloração tricrômica de Masson^[4].

Em camundongos com mutação no gene FOXN1 (Forkhead Box N 1) e imunodeficientes, substitutos de mucosa oral produzidos por bioengenharia com fibrina-agarose contendo fibroblastos de mucosa oral humana e células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo, de medula óssea ou de polpa dentária (indiferenciadas ou diferenciadas em linhagem endotelial) apresentaram enxerto humano identificado por marcação com anticorpo anti-mitocôndria e aumento da densidade microvascular avaliado por anticorpos contra o VEGF, contra o marcador CD31, contra o fator de von Willebrand e contra o marcador CD34, confirmando potencial pró-vascular in vivo após sete dias de implantação subcutânea^[6].

No modelo de defeito fenestrado na mandíbula de ratos Sprague–Dawley, folhas celulares autossustentáveis de DFAT e de ADSC, cultivadas com ácido ascórbico, restauraram defeitos de 3 × 2 × 1 mm; aos quatro e oito semanas, a microtomografia computadorizada revelou maior proporção de volume ósseo em relação ao volume total e maior espessura trabecular, além de menor separação trabecular no grupo de DFAT, enquanto a histologia por hematoxilina e eosina e pela coloração tricrômica evidenciou significativa neoformação óssea e organização do ligamento periodontal em comparação ao grupo de ADSC^[10].

Por fim, ratos Sprague–Dawley receberam pó de colágeno contendo 0,58 nmol do fator de crescimento de fibroblastos básico com domínio de ligação ao colágeno (CB-bFGF) ou do fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) em defeitos horizontais palatinos de 1 mm; o CB-bFGF demonstrou afinidade superior ao colágeno em eletroforese em gel de poliacrilamida em presença de dodecil sulfato de sódio, aumentou a proliferação de células do ligamento periodontal avaliada pelo ensaio de sal tetrazólio solúvel em água tipo 8 (WST-8) e

permaneceu retido no local de aplicação identificado por sistema de imagem in vivo, resultando em regeneração óssea acelerada avaliada por microtomografia computadorizada e aumento da expressão de osteocalcina, antígeno nuclear de células proliferantes e osteopontina por imuno-histoquímica aos quatro e oito semanas^[18].

4.3. Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados

Sete estudos de alto nível metodológico avaliaram intervenções em humanos. Apatzidou et al. (2021) compararam três protocolos de tratamento em 29 pacientes por meio do uso de: biocomplexo de células-tronco mesenquimais da medula alveolar autóloga em manta de colágeno com lisado de fibrina e plaquetas autólogas; manta apenas com lisado de fibrina e plaquetas autólogas; e retalho de acesso mínimo. O biocomplexo produziu ganhos superiores de nível clínico de inserção e profundidade de sondagem sem eventos adversos em 12 meses ^[2].

Basma et al. (2023) demonstraram que aloenxertos corticoesponjosos de partículas pequenas (250–1 000 µm) quando comparadas com os de partículas grandes (1 000–2 000 µm) diferiram em quantidade de osso vital e em áreas de matriz residual após seis meses de aumento de crista lateral, com ganho clínico de largura alveolar comprovado por tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) e por trepanação histomorfométrica ^[5].

Em 42 pacientes, Isola et al. (2024) mostraram eficácia comparável entre Terapia Não Cirúrgica Minimamente Invasiva (MINST) e instrumentação subgengival em quadrantes com relação a redução de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, pontuação de sangramento em boca inteira, pontuação de placa em boca inteira, proteína C reativa (PCR) e fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA₂) em 12 meses ^[11].

Lee & Jeong (2022) e Lee, Kim & Jeong (2020) reportaram estabilidade de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e melhoria em qualidade de vida relacionada à saúde bucal através do uso de matriz óssea suína desmineralizada (DPBM) usada isolada ou adjuvante ao derivado da matriz de esmalte em defeitos de uma parede, comprovadamente observada em seguimentos de dois e quatro anos ^[14, 15].

Tavelli et al. (2023) avaliaram Construções Celulares Vivas (LCC) comparadas com enxerto gengival livre em 24 pacientes e constataram manutenção de largura de tecido queratinizado, recessão gengival e profundidade de sondagem estáveis, além de alta satisfação estética mesmo após 13 anos. As LCCs são substitutos bioativos compostos por queratinócitos e fibroblastos humanos alogênicos incorporados em uma matriz de colágeno bovino, com o objetivo de promover aumento de tecido queratinizado e regeneração periodontal funcional. Essas construções foram avaliadas em um ensaio clínico multicêntrico

com delineamento de boca dividida, comparando-as ao enxerto gengival livre (EGL) autógeno, em pacientes com menos de 1 mm de gengiva inserida [24].

A produção das LCCs envolve a combinação de células vivas com uma matriz tridimensional de colágeno, permitindo a preservação da viabilidade celular e a manutenção da arquitetura tecidual. Essa matriz serve como suporte estrutural e funcional, favorecendo a integração com os tecidos receptores após o enxerto. As células utilizadas são cultivadas sob condições controladas e incorporadas à matriz de forma a manter sua capacidade proliferativa e secretora, contribuindo para a regeneração do tecido gengival com características estéticas e funcionais superiores [24].

Após 13 anos de acompanhamento, as LCCs mantiveram estabilidade clínica comparável ao EGL, com ganho de largura de tecido queratinizado sustentado e variação mínima nos parâmetros periodontais. Além disso, os pacientes relataram maior satisfação estética com as LCCs, destacando melhor integração de cor, textura e contorno gengival em relação ao enxerto autógeno [24]. Esses achados reforçam que as LCC representam uma alternativa eficaz e menos invasiva para procedimentos de cirurgia plástica periodontal, especialmente em zonas estéticas ou em pacientes com contraindicação ao enxerto palatino.

Em recessões múltiplas, Tavelli et al. (2022) evidenciaram que fator de crescimento derivado de plaquetas humano recombinante tipo BB (rhPDGF-BB) em matriz de colágeno reticulado aumentou a cobertura radicular média, a cobertura radicular completa, espessura gengival e largura de tecido queratinizado, melhorando parâmetros volumétricos sem elevar a morbidade após seis meses [25].

O estudo realizado foi um ensaio clínico triplo-cego, placebo-controlado e randomizado, em que Tavelli et al. (2022) incluíram 30 pacientes com recessões gengivais múltiplas adjacentes tipo I para comparar Retalho Avançado Coronal (CAF) associado a uma matriz de colágeno reticulado hidratada com solução salina (grupo controle) comparada a mesma matriz enriquecida com rhPDGF-BB (grupo teste). Aos seis meses, a cobertura radicular média foi significativamente maior no grupo rhPDGF-BB (88,3 %) em comparação ao controle (77,7 %; $p = 0,02$), e a porcentagem de recobrimento radicular completo também foi superior (59,6 % versus 20,5 %; $p < 0,01$). Além disso, o grupo tratado com rhPDGF-BB exibiu ganho médio de espessura gengival de 0,80 mm, frente a 0,51 mm no controle ($p = 0,01$), bem como aumento mais acentuado da largura de tecido queratinizado, indicando

melhor adaptação e previsibilidade do recobrimento radicular. A análise volumétrica digital demonstrou incremento na espessura dos tecidos moles de 0,91 mm no grupo teste versus 0,73 mm no grupo controle ($p = 0,02$) e ganho de volume de 75,4 mm³ contra 58,7 mm³ ($p = 0,048$), confirmando maior estabilidade tridimensional com o uso de rhPDGF-BB. Por fim, avaliações ultrassonográfica e clínica de morbidade pós-operatória mostraram que a inclusão do fator de crescimento não elevou dor, edema ou complicações, demonstrando que o rhPDGF-BB potencializa ganhos clínicos e volumétricos em recessões múltiplas sem comprometer o conforto do paciente ^[25].

4.4. Estudos Clínicos Não Randomizados / Observacionais / Pilotos / Coortes

Quatro investigações complementares forneceram dados de longo prazo ou exploratórios. De Ry et al. (2022) realizaram coorte retrospectivo com 34 pacientes tratados apenas com Derivado da Matriz do Esmalte (EMD) entre 1999 e 2012, documentando manutenção de nível clínico de inserção e baixa taxa de perda dentária em até dez anos, associadas à adesão à Terapia Periodontal de Suporte (TPS), avaliada por equações de estimativas generalizadas e curvas de Kaplan-Meier ^[8].

Sánchez et al. (2020) conduziram um ensaio piloto quase randomizado com duração de 12 meses, comparando o uso de enxerto xenógeno semeado com 10×10^6 células-tronco mesenquimais do ligamento periodontal a enxerto xenógeno isolado, sugerindo tendência a maior ganho de nível clínico de inserção como o uso do enxerto semeado sem eventos adversos ^[21].

Simonelli et al. (2023) validaram, em estudo retrospectivo de quatro anos, a Medida de Desfecho Composto (*Composite Outcome Measure* [COM]) para prever estabilidade periodontal em 74 defeitos, correlacionando defeitos infraósseos e morfologia do defeito a categorias de sucesso (Medida de Desfecho Composto 1 [COM1] à Medida de Desfecho Composto 4 [COM4]) ^[22].

Tietmann et al. (2023) mostraram que 22 pacientes com periodontite estágio IV tratados de forma interdisciplinar mantiveram nível radiográfico ósseo e profundidade de sondagem de bolsa estáveis dez anos após cirurgia regenerativa e movimentação ortodôntica, por meio de análises de Wilcoxon e modelos de efeitos mistos ^[26].

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seção a seguir apresenta os resultados obtidos a partir da análise dos estudos abordados na seção anterior, organizados conforme o delineamento metodológico previamente descrito. A discussão dos achados dessas investigações permite avaliar criticamente a aplicabilidade clínica da engenharia tecidual na regeneração periodontal. Os dados são interpretados à luz dos parâmetros clínicos relevantes, como ganho de inserção, profundidade de sondagem, estabilidade tecidual e satisfação estética por parte do paciente, com destaque para o desempenho de células-tronco mesenquimais, biomateriais bioativos e estratégias integradas. Essa abordagem visa consolidar as evidências disponíveis e propor implicações práticas para a conduta clínica na periodontia regenerativa.

5.1. Estudos In Vitro

Os estudos in vitro demonstraram que as células-tronco mesenquimais derivadas de tecidos gengivais e periodontais apresentam morfologia fibroblastóide, alta adesividade ao plástico (o que favorece o cultivo em laboratório) e viabilidade celular superior a 95% [1, 16, 17, 20, 23]. As PDLSC e as células-tronco mesenquimais gengivais proliferaram eficientemente, com destaque para as células provenientes da maxila, que exibiram maior taxa de crescimento celular e secreção proteica [16, 17]. A origem anatômica influenciou diretamente o desempenho celular, sendo as PDLSC da maxila superiores às provenientes da mandíbula [16].

A caracterização imunofenotípica demonstrou expressão consistente dos marcadores CD73, CD90 e CD105, e ausência dos marcadores CD34 e CD45, em consonância com os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Terapia Celular [1, 16, 17, 23]. Particularidades como a expressão elevada do marcador CD105 nas PDLSC, sugerem uma maior capacidade osteogênica [1]. As células-tronco mesenquimais gengivais supracrestais exibiram expressão dos marcadores CD146 e antígeno de precursor estromal tipo 1 (STRO-1), aproximando-se funcionalmente das PDLSC [23]. A viabilidade celular foi avaliada por meio de coloração vital e ensaios metabólicos, demonstrando crescimento sustentado ao longo de sete dias [1, 20].

O potencial proliferativo variou conforme a origem anatômica, com as PDLSC maxilar apresentando menor tempo de duplicação e maior confluência celular [16, 17]. As células-tronco mesenquimais gengivais supracrestais mostraram capacidade clonogênica semelhante às PDLSC, destacando-se como alternativa acessível e funcionalmente viável [23].

A diferenciação multipotente foi validada para todas as linhagens: osteogênica, adipogênica e condrogênica [1, 17, 23]. As PDLSC formaram nódulos mineralizados mais densos, com expressão aumentada de fosfatase alcalina e de colágeno tipo I (COL-I) [1]. A diferenciação condrogênica foi mais eficiente nas PDLSC da maxila, com maior expressão do fator de transcrição *SRY-box 9* (SOX9) e de aggrecano [17]. As células-tronco mesenquimais gengivais supracrestais apresentaram desempenho superior às células-tronco mesenquimais gengivais marginais, embora ainda inferior ao das PDLSC [23].

As análises moleculares evidenciaram regulação gênica diferencial. As PDLSC induzidas ao protocolo de diferenciação osteogênica apresentaram níveis elevados de

fosfatase alcalina e de COL-I^[1], enquanto as células-tronco mesenquimais não diferenciadas do ligamento periodontal exibiram maior expressão de fator de transcrição *Runt-related transcription factor 2* (RunX2), osteocalcina, SOX9 e aggrecano^[17]. O sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq) revela subpopulações semelhantes a células-tronco mesenquimais na mucosa mastigatória, com enriquecimento em genes de cicatrização^[20]. As células-tronco mesenquimais gengivais supracrestais exibem perfil transcriptômico semelhante ao das PDLSC^[23].

A aplicabilidade clínica das fontes celulares foi consolidada pela superioridade das PDLSC maxilar em proliferação, diferenciação e expressão molecular^[1, 16, 17]. As células-tronco mesenquimais gengivais supracrestais destacaram-se pela acessibilidade e perfil funcional intermediário^[23], enquanto as células da mucosa oral mastigatória apresentaram plasticidade útil em protocolos combinados^[20]. A expressão dos marcadores de superfície CD105, CD146 e STRO-1 pode orientar estratégias de purificação celular para aplicações específicas.

5.2. Estudos In Vivo

Nos modelos animais, a aplicação de células-tronco mesenquimais gengivais encapsuladas em hidrogel de fibroína e quitosana promoveu regeneração periodontal significativa, com redução da perda óssea alveolar, melhor organização do ligamento periodontal, menor migração apical do epitélio juncional, menor infiltração de leucócitos e integração celular persistente. Isso indica que a gengiva é uma fonte promissora de células-tronco mesenquimais para uso em tratamentos periodontais regenerativos [4]. As folhas celulares derivadas de DFAT e as folhas celulares de ADSC aceleram a regeneração de defeitos intraósseos periodontais. Porém, as folhas celulares derivadas de DFAT apresentam desempenho superior por conta de sua capacidade de proliferação, secreção de matriz extracelular, melhor expressão de marcadores periodontais e osteogênicos, além de melhor regeneração funcional do periodonto em defeitos fenestrados. Fora todos esses benefícios, as DFAT podem ser obtidas de tecido adiposo com fácil acesso e sugerem uma fonte promissora e eficaz de entrega celular sem a necessidade de um arcabouço para terapias de regeneração periodontal. [10].

Modelos de mucosa oral biofabricadas com células-tronco mesenquimais diferenciadas para a linhagem endotelial apresentaram vasculogênese ativa in vivo, mais especificamente as dBMSC e dDPSC, que geraram alto número de células marcadas por VEGF, CD31, vWF e CD34 no interior do enxerto, sugerindo tanto angiogênese quanto vasculogênese (formação de novos capilares), proporcionando a formação de uma rede capilar funcional e integração tecidual acelerada [6].

A aplicação de CB-bFGF associado à arcabouço de colágeno prolonga a liberação local sustentada de bFGF, acelera e mantém a regeneração óssea horizontal, inibe a migração epitelial indesejada e estimula a proliferação e diferenciação osteoblástica. Essa estratégia mostra-se promissora como sistema de liberação controlada para terapias de regeneração periodontal complexa, porém necessita de estudos com seguimento prolongado e posterior ensaio clínico controlado e randomizado em humanos [18].

Esses achados reforçam que a combinação das células-tronco, biomateriais bioativos e modulação molecular indicados é eficaz na regeneração periodontal, com potencial translacional direto. Entretanto, faltam serem realizados ensaios clínicos randomizados e controlados para comprovar a sua eficácia clínica.

5.3. Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados

Os ensaios clínicos confirmaram a segurança e a eficácia de abordagens celulares e biomateriais. O biocomplexo com células-tronco mesenquimais derivadas da medula alveolar autóloga demonstrou viabilidade clínica e resultados estáveis em defeitos intraósseos^[2]. O uso de aloenxertos corticoesponjosos com diferentes tamanhos de partículas revelou que partículas maiores promovem maior estabilidade volumétrica, enquanto partículas menores favorecem remodelação tecidual^[5].

A técnica MINST mostrou superioridade na redução da inflamação sistêmica e na melhora clínica periodontal^[11]. A DPBM, com ou sem EMD, apresentou estabilidade clínica sustentada, porém com EMD não apresentou benefícios adicionais além de ter contribuído para maior conforto pós-operatório^[14, 15]. As LCC mostraram melhor integração estética por mimetizar melhor o tecido circundante e apresenta estabilidade funcional em longo prazo, além de não requerer tecido de uma área doadora, superando o enxerto gengival livre^[24].

A combinação de CAF com matriz de colágeno hidratada com rhPDGF-BB resultou em maior cobertura radicular, espessura gengival e satisfação estética^[25]. Esses dados consolidam a viabilidade de terapias regenerativas menos invasivas e biologicamente ativas.

5.4. Estudos Clínicos Não Randomizados / Observacionais / Pilotos / Coortes

Estudos observacionais reforçaram a eficácia de abordagens regenerativas em longo prazo. O uso isolado de EMD resultou em estabilidade clínica por mais de 10 anos, com alta taxa de sobrevivência dentária, de 90,7% e a profundidade de sondagem média caiu de 6,71 mm para 3,75 mm, sustentando-se ao longo do tempo^[8].

A aplicação de PDLSC autólogas com substituto ósseo xenógeno (XBS) foi segura e biologicamente compatível em defeitos intraósseos de duas paredes. Ao longo de 12 meses, observou-se ganho clínico de inserção (CAL) maior no grupo teste ($1,44 \pm 1,87$ mm), que receberam o XBS com PDLSC, quando comparado ao controle ($0,88 \pm 1,68$ mm), que receberam o XBS embebido apenas em solução salina fisiológica, embora esse ganho não apresente significância estatística ($p > 0,05$). Foi observado uma redução de profundidade de sondagem (PD) semelhante entre grupos ($-2,33$ mm no teste e $-2,10$ mm no controle) e a recessão gengival aumentou igualmente em ambos (≈ 1 mm), destacando o impacto inevitável do retalho no tecido marginal. Além disso, os defeitos tratados com PDLSC apresentaram maior proporção de casos com ganho de nível clínico de inserção maior ou igual a 3 mm (33% dos sítios) quando comparados ao grupo controle (20% dos sítios). Outro aspecto relevante foi a profundidade de sondagem final maior que 4 mm, o qual foi observada em 50% dos sítios no grupo teste e 60% dos sítios no grupo controle. Mesmo apresentando resultados positivos, o uso das PDLSC é limitada por desafios logísticos, pois o índice de sucesso no cultivo celular foi de 50%, evidenciando uma limitação prática da abordagem personalizada com expansão autóloga^[21].

A Medida de Desfecho Composto (COM) demonstrou valor preditivo para estabilidade periodontal, com maior sucesso em defeitos COM1 e COM2^[22], que será melhor abordado no tópico seguinte.

A terapia regenerativa combinada à ortodontia mostrou ganhos ósseos sustentados e remodelação funcional em pacientes com periodontite avançada, mesmo após 10 anos, apresentando taxa de perda dentária total em apenas 4,5% dos dentes observados durante o estudo. A maioria dos dentes com mobilidade grau II foi estabilizada com contenção prévia à cirurgia regenerativa, e todos os casos apresentaram melhoras estéticas e funcionais após terapia ortodôntica. A ortodontia foi realizada com protocolos de forças leves e progressivas, iniciada precocemente (3 meses pós-cirurgia), sem prejudicar o tecido regenerado^[26].

5.4.1. Medida de Desfecho Composta (COM)

A Medida de Desfecho Composta (*Composite Outcome Measure*, COM), uma métrica proposta recentemente por *Simonelli et al.* (2023) para classificar os desfechos de tratamentos regenerativos em função de dois critérios combinados: Ganho clínico de inserção (CAL), considerado clinicamente relevante se ≥ 3 mm; e profundidade de sondagem residual (PD), considerada favorável se ≤ 4 mm ^[22].

Com base nesses dois critérios, os defeitos tratados são agrupados em quatro categorias:

Categoria	Critérios combinados	Interpretação clínica
COM1	CAL ≥ 3 mm e PD ≤ 4 mm	Sucesso do tratamento
COM2	CAL < 3 mm e PD ≤ 4 mm	Bolsa fechada, ganho discreto
COM3	CAL ≥ 3 mm e PD > 4 mm	Boa resposta, mas bolsa residual
COM4	CAL < 3 mm e PD > 4 mm	Falha terapêutica

Fonte: *Simonelli et al.* (2023)

O estudo retrospectivo avaliou 74 defeitos intraósseos em 59 pacientes tratados com abordagem de retalho único (SFA), com ou sem biomateriais, comparando os resultados aos 6 meses com a estabilidade clínica aos 4 anos, definida como manutenção ou melhora de CAL (variação < 1 mm) ^[22].

5.4.1.1. Desempenho clínico das categorias COM

A frequência de estabilidade periodontal em 4 anos foi:

- A. COM1: 69,2% dos defeitos mantiveram-se estáveis.
- B. COM2: 75,0% de estabilidade, mesmo com ganho modesto de CAL.
- C. COM3: 50,0% de estabilidade — indicando que ganho de inserção isolado não garante controle de doença se houver bolsa residual.
- D. COM4: apenas 28,6% de estabilidade, com maior incidência de necessidade de reintervenção cirúrgica e perda dentária.

A taxa de sucesso avaliada exclusivamente pela sobrevida dentária em 4 anos foi de 100% para COM1–COM3, mas caiu para 85,7% em COM4, reforçando sua associação com falha terapêutica ^[22].

5.5. Considerações Gerais e Implicações Clínicas

A integração entre células-tronco, biomateriais e modulação inflamatória é essencial para a regeneração funcional do periodonto. Os dados demonstram que:

- 1) Células-tronco mesenquimais derivadas do ligamento periodontal maxilar e adipócitos desdiferenciados possuem perfil regenerativo superior.
- 2) Biomateriais tridimensionais favorecem diferenciação e biointegração.
- 3) Moléculas bioativas como RvE1, proteína morfogenética óssea tipo 4 e fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano aceleram a regeneração.
- 4) A Medida de Desfecho Composta (COM) permite estratificação de risco e planejamento clínico personalizado.

Apesar dos avanços, limitações operacionais como custo, tempo de cultivo e variabilidade anatômica exigem protocolos adaptativos e seleção criteriosa de pacientes.

5.6. Considerações Finais

A convergência entre componentes celulares, bioativos e estruturais aponta para um modelo de medicina periodontal personalizada. A evidência acumulada sustenta que:

Componente	Evidência-chave	Relevância clínica
DFAT / PDLSC	Expressão osteoligamentar elevada	Regeneração do complexo ligamento-osso
Biomateriais 3D	Suporte à diferenciação e biointegração	Enxertos personalizados sem arcabouços rígidos
Moléculas bioativas	Redução de inflamação e estímulo osteogênico	Regeneração funcional com mínima invasividade
Modelos COM / TPS	Previsibilidade de estabilidade e sobrevida	Planejamento e manutenção baseados em risco

O futuro da engenharia periodontal regenerativa reside na integração progressiva desses pilares em protocolos clínicos viáveis, com validação multicêntrica e aperfeiçoamento contínuo das métricas de sucesso.

6. CONCLUSÃO

A presente análise permitiu explorar a aplicabilidade clínica da engenharia tecidual no tratamento periodontal regenerativo, com base em evidências experimentais, pré-clínicas e clínicas extraídas de modelos in vitro, estudos in vivo em animais e ensaios clínicos controlados e observacionais.

As principais questões abordadas foram: **benefícios clínicos da engenharia tecidual, previsibilidade dos resultados, impacto estético, influência na qualidade de vida e viabilidade econômica**; além disso foi questionado se a **integração entre as terapias convencionais e a bioengenharia** poderia gerar resultados superiores; e por fim oferecer informações que possam auxiliar os profissionais da área na tomada de decisões clínicas.

Os dados reunidos indicam que essas terapias oferecem ganhos significativos em regeneração tecidual, estabilidade periodontal e estética, especialmente em casos complexos. No entanto, a previsibilidade dos resultados ainda depende de múltiplos fatores, como tipo de defeito, biomaterial utilizado e protocolo clínico. Quanto à viabilidade econômica, observou-se que os altos custos e a complexidade técnica limitam a adoção ampla, embora alternativas como o uso de células da gengiva, PRF e hidrogéis simples possam reduzir essas barreiras. As principais limitações encontradas incluem a escassez de ensaios clínicos de longo prazo, ausência de padronização nos protocolos e falta de análises custo-benefício robustas. Assim, reforça-se a necessidade de estudos clínicos adicionais que ofereçam dados empíricos mais diretos, consolide a eficácia e sustentem a implementação dessas terapias de forma acessível e segura. Todas essas questões serão abordadas nos subtópicos que se seguem.

6.1. Aplicabilidade Clínica da Engenharia Tecidual

Os estudos analisados demonstraram que a engenharia tecidual é clinicamente efetiva no contexto da regeneração periodontal, sobretudo em lesões intraósseas, com respaldo nos seguintes pontos:

- A. **Eficácia:** Ensaios clínicos com biomateriais bioativos como DPBM, EMD, rhPDGF e folhas celulares demonstraram ganhos clínicos sustentados (2–3 mm de inserção), mesmo após 4 a 10 anos, equiparando-se ou superando os resultados das terapias convencionais.
- B. **Previsibilidade dos resultados:** A introdução de métricas combinadas, como a Composite Outcome Measure (COM), mostrou que é possível prever estabilidade clínica com base em critérios objetivos, como ganho de CAL e fechamento de bolsas, especialmente quando os protocolos incluem seleção de defeitos contidos e manutenção regular.
- C. **Benefícios estéticos:** Estudos com LCCs, CAF + rhPDGF e folhas celulares demonstraram superioridade estética percebida pelos pacientes, com melhor integração de cor, textura e contorno gengival em relação a enxertos convencionais.
- D. **Qualidade de vida:** Avaliações subjetivas (OHIP-14, escalas de satisfação, dor) evidenciaram impacto positivo relevante nas dimensões funcionais e psicossociais após intervenção regenerativa, sobretudo quando há redução de retrações, hipersensibilidade e morbidade cirúrgica.
- E. **Custo e viabilidade econômica:** A maioria dos artigos indica que terapias regenerativas periodontais com engenharia tecidual tendem a ser mais caras que métodos convencionais, principalmente pela complexidade técnica e exigências laboratoriais. No entanto, há alternativas mais acessíveis, como o uso de células da gengiva, biomateriais de baixo custo e protocolos simplificados, que podem tornar essas terapias mais viáveis. A adoção clínica depende do equilíbrio entre custo e benefício, e futuras pesquisas devem incluir análises econômicas para garantir decisões sustentáveis na prática odontológica.

Portanto, a engenharia tecidual, nas suas diferentes vertentes (biomolecular, celular e arquitetural), mostra-se clinicamente aplicável e capaz de promover ganhos consistentes nos pilares fundamentais da terapia periodontal regenerativa.

6.2. Integração entre Bioengenharia com Cirurgia Convencional

A associação entre técnicas cirúrgicas tradicionais e recursos produzidos por bioengenharia demonstrou sinergia terapêutica. Abordagens como MINST e técnicas modificadas ou simplificadas de preservação da papila interdental (MPPT/SPPT), quando combinadas a biomateriais bioativos, favoreceram a preservação de tecidos moles e o controle inflamatório [8, 11]. O uso de arcabouços pré-vascularizados, folhas celulares e matrizes bioativas promoveu melhores condições para regeneração óssea e inserção, ao atuar sobre microambientes teciduais modulados [6, 10].

A integração entre cirurgia regenerativa e movimentação ortodôntica precoce resultou em fechamento de bolsas e ganho ósseo funcional em 90% dos casos ao longo de 10 anos [26], desempenho raramente alcançado por abordagens isoladas. Assim, a sinergia entre recursos de bioengenharia e cirurgia tradicional é não apenas viável, mas desejável, sobretudo em casos complexos com topografia desfavorável.

6.3. Proposta de Conduta Clínica

Integrando os resultados experimentais, in vivo e clínicos, é possível propor um fluxo clínico para aplicação da engenharia tecidual, conforme os dados da literatura apresentada:

Tabela – Proposta de diretriz simplificada para uso clínico de estratégias regenerativas

Situação do Defeito	Protocolo Recomendado	Evidência-chave
Defeito intraósseo \geq 2 paredes	MPPT/SPPT + EMD ou DPBM	[8, 14, 15]
Defeito não contido (1 a 2 paredes)	Andaime xenogênico + folha celular viva derivada de DFATs ou rhPDGF	[10, 25]
Defeito com retração gengival	CAF + CCM + rhPDGF-BB	[25]
Migração dentária	Regeneração + ortodontia precoce	[26]
Alto risco inflamatório sistêmico	MINST + suporte bioativo (PRF, LCC, PDLSC)	[11, 21, 19]
Contraindicação a enxerto autógeno	LCC, folhas celulares ou DPBM + EMD	[24, 14]

Essa diretriz pode auxiliar na triagem e seleção de condutas clínicas personalizadas, considerando morfologia do defeito, risco sistêmico e objetivos funcionais e estéticos. Entretanto, vale ressaltar que são baseados na análise da literatura apresentada e essas propostas carecem de protocolos padronizados e/ou ensaios clínicos controlados que comprovem sua eficácia clínica, demonstrando ser uma das principais limitações para o seu uso.

6.4. Conclusão Final

A engenharia tecidual, em suas expressões celular, bioativa, arquitetural e integrada, é uma realidade promissora e aplicável na regeneração periodontal clínica. Seus benefícios transcendem os desfechos convencionais, promovendo melhorias funcionais, estéticas e psicossociais sustentáveis a médio e longo prazo. A incorporação dessas tecnologias aos procedimentos cirúrgicos tradicionais oferece respostas mais estáveis, completas e amplia a abrangência terapêutica, inclusive em casos avançados como a periodontite estágio IV.

7. REFERÊNCIAS

- [1] ABEDIAN, Z. et al. A comparative study on immunophenotypic characterization and osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells derived from periodontal ligament and gingiva. *Journal of Periodontology*, v. 91, n. 9, p. 1194–1202, set. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.19-0535>>. Acesso em: 06 de dezembro de 2024.
- [2] APATZIDOU, D. A. et al. A tissue-engineered biocomplex for periodontal reconstruction. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 48, n. 8, p. 1111–1125, ago. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jcpe.13474>>. Acesso em: 06 de dezembro de 2024.
- [3] AVILA-ORTIZ, G. et al. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the use of biologics in clinical practice. *Journal of Periodontology*, v. 93, n. 12, p. 1763–1770, dez. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.22-0361>>. Acesso em: 09 de fevereiro de 2025.
- [4] BALABAN, Y. E. et al. Local application of gingiva-derived mesenchymal stem cells on experimental periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*, v. 95, n. 5, p. 456–468, maio 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.23-0246>>. Acesso em: 13 de maio de 2025.
- [5] BASMA, H. S. et al. The effect of bone particle size on the histomorphometric and clinical outcomes following lateral ridge augmentation procedures: A randomized double-blinded controlled trial. *Journal of Periodontology*, v. 94, n. 2, p. 163–173, fev. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.22-0212>>. Acesso em: 19 de abril de 2025.
- [6] BLANCO-ELICES, C. et al. Generation of a novel model of bioengineered human oral mucosa with increased vascularization potential. *Journal of Periodontal Research*, v. 56, n. 6, p. 1116–1131, dez. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jre.12927>>. Acesso em: 14 de dezembro de 2024.
- [7] BOZKURT, S. B. et al. Differential effects of resolvin D1 and resolvin E1 on cementoblast function. *Journal of Periodontology*, v. 94, n. 11, p. 1351–1362, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.22-0510>>. Acesso em: 02 de maio de 2025.
- [8] DE RY, S. P. et al. Long-term clinical outcomes of periodontal regeneration with enamel matrix derivative: A retrospective cohort study with a mean follow-up of 10 years. *Journal of Periodontology*, v. 93, n. 4, p. 548–559, abr. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.21-0347>>. Acesso em: 19 de abril de 2025.
- [9] FERRÀ-CANELLAS, M. D. M. et al. BMP4 micro-immunotherapy increases collagen deposition and reduces PGE2 release in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*, v. 92, n. 10, p. 1448–1459, out. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.20-0552>>. Acesso em: 19 de abril de 2025.
- [10] HUANG, G. et al. Comparative study of dedifferentiated fat cell and adipose-derived stromal cell sheets for periodontal tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 49, n. 12, p. 1289–1303, dez. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jcpe.13705>>. Acesso em: 06 de dezembro de 2024.

- [11] ISOLA, G. et al. Effects of minimally invasive non-surgical therapy on inflammatory markers and clinical outcomes in periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, v. 95, n. 10, p. 949–962, out. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.23-0518>>. Acesso em: 19 de abril de 2025.
- [12] JANJIĆ, K. et al. Effects of collagen membranes and bone substitute differ in periodontal ligament cell microtissues and monolayers. *Journal of Periodontology*, v. 93, n. 5, p. 697–708, maio 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.21-0225>>. Acesso em: 19 de abril de 2025.
- [13] KIM, W. J. et al. Autophagy upregulates inflammatory cytokines in gingival tissue of periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, v. 93, n. 3, p. 380–391, mar. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.21-0178>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [14] LEE, J. H.; JEONG, S. N. Long-term stability of adjunctive use of enamel matrix protein derivative on porcine-derived xenograft for the treatment of one-wall intrabony defects: A 4-year extended follow-up of a randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*, v. 93, n. 2, p. 229–236, fev. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.21-0254>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [15] LEE, J. H.; KIM, D. H.; JEONG, S. N. Adjunctive use of enamel matrix derivatives to porcine-derived xenograft for the treatment of one-wall intrabony defects: Two-year longitudinal results of a randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, v. 91, n. 7, p. 880–889, jul. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.19-0432>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [16] MALYARAN, H. et al. Angiogenic potential in periodontal stem cells from upper and lower jaw: A pilot study. *Journal of Periodontology*, v. 95, n. 7, p. 662–672, jul. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.24-0070>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [17] MERT, S. et al. Comparative analysis of proliferative and multilineage differentiation potential of human periodontal ligament stem cells from maxillary and mandibular molars. *Journal of Periodontology*, v. 94, n. 7, p. 882–895, jul. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.22-0706>>. Acesso em: 09 fevereiro 2025.
- [18] NAKAMURA, S. et al. Acceleration of bone regeneration of horizontal bone defect in rats using collagen-binding basic fibroblast growth factor combined with collagen scaffolds. *Journal of Periodontology*, v. 90, n. 9, p. 1043–1052, set. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.18-0674>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [19] NASIRZADE, J. et al. Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro. *Journal of Periodontology*, v. 91, n. 2, p. 244–252, fev. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.19-0216>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [20] PINKHASOV, I. et al. Single-cell transcriptomic analysis of oral masticatory and lining mucosa-derived mesenchymal stromal cells. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 50, n. 6, p. 807–818, jun. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jcpe.13799>>. Acesso em: 18 maio 2025.

- [21] SÁNCHEZ, N. et al. 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. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 47, n. 11, p. 1391–1402, nov. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jcpe.13368>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [22] SIMONELLI, A. et al. Prognostic value of a composite outcome measure for periodontal stability following periodontal regenerative treatment: A retrospective analysis at 4 years. *Journal of Periodontology*, v. 94, n. 9, p. 1090–1099, set. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.22-0645>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [23] SRITHANYARAT, S. S. et al. Characteristics of mesenchymal stem cells from supracrestal gingival connective tissue. *Journal of Periodontology*, v. 94, n. 3, p. 439–450, mar. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.22-0306>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [24] TAVELLI, L. et al. Living cellular constructs for keratinized tissue augmentation: A 13-year follow-up from a split-mouth randomized, controlled, clinical trial. *Journal of Periodontology*, v. 94, n. 11, p. 1302–1314, nov. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.23-0040>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [25] TAVELLI, L. et al. Recombinant human platelet-derived growth factor improves root coverage of a collagen matrix for multiple adjacent gingival recessions: A triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 49, n. 11, p. 1169–1184, nov. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jcpe.13706>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [26] TIETMANN, C. et al. Long-term stability of regenerative periodontal surgery and orthodontic tooth movement in stage IV periodontitis: 10-year data of a retrospective study. *Journal of Periodontology*, v. 94, n. 10, p. 1176–1186, out. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.23-0081>>. Acesso em: 18 maio 2025.
- [27] TALEBIAN, R.; PANAHIPOUR, L.; GRUBER, R. Ursodeoxycholic acid attenuates the expression of proinflammatory cytokines in periodontal cells. *Journal of Periodontology*, v. 91, n. 8, p. 1098–1104, ago. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/JPER.19-0013>>. Acesso em: 18 maio 2025.

APÊNDICE A - LISTA DE ABREVIACÕES UTILIZADAS

Sigla	Significado por Extenso	Observação
AAP	<i>American Academy of Periodontology</i>	Academia Americana de Periodontologia
ADSC	<i>Adipose-Derived Stromal Cell</i>	Células Estromais Derivadas do Tecido Adiposo
AKT	<i>v-Akt murine thymoma viral oncogene homolog</i> (equivalente a <i>Protein Kinase B</i>)	Proteína quinase B
ALX	<i>Lipoxin A4 Receptor</i>	Receptor acoplado à proteína G envolvido na resolução da inflamação
ANGPT1	Angiopietina 1	Fator envolvido na angiogênese
bFGF	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>	Fator de Crescimento de Fibroblastos Básico
BMP-4	<i>Bone Morphogenetic Protein 4</i>	Proteína Morfogenética Óssea tipo 4
CAL	<i>Clinical Attachment Level</i>	Nível Clínico de Inserção
CAF	<i>Coronally Advanced Flap</i>	Retalho Avançado Coronal
CB-bFGF	<i>Collagen-Binding Basic Fibroblast Growth Factor</i>	Variante do bFGF com afinidade por colágeno
CCM	<i>Cross-Linked Collagen Matrix</i>	Matriz de Colágeno Reticulado
CD29, CD90...	<i>Clusters of Differentiation</i>	Clusters de diferenciação (marcadores imunofenotípicos usados na caracterização de células-tronco)
CFU-F	<i>Colony Forming Unit-Fibroblast</i>	Número total de células formadoras de colônias de fibroblastos

Sigla	Significado por Extenso	Observação
COL1A1	<i>Collagen, type I, alpha 1</i>	Gene que codifica a cadeia alfa-1 do colágeno tipo I
COL-I	<i>Collagen Type I</i>	Colágeno tipo 1
COM	<i>Composite Outcome Measure</i>	Medida de Desfecho Composto
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>	Enzima envolvida na síntese de prostaglandinas e processos inflamatórios
dADSC	<i>Dedifferentiated Adipose-Derived Stromal Cell</i>	Células estromais derivadas do tecido adiposo diferenciadas em linhagem endotelial
dBMSC	<i>Dedifferentiated Bone Marrow Stromal Cell</i>	Células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea diferenciadas em linhagem endotelial
dDPSC	<i>Dedifferentiated Dental Pulp Stem Cell</i>	Células-tronco da polpa dentária diferenciadas em linhagem endotelial
DFAT	<i>Dedifferentiated Fat Cell</i>	Adipócito Desdiferenciado
DPBM	<i>Deminerlized Porcine Bone Matrix</i>	Matriz Óssea Suína Desmineralizada
DPSC	<i>Dental Pulp Stem Cell</i>	Células-Tronco da Polpa Dentária
EGL	Enxerto Gengival Livre	Procedimento cirúrgico de transplante de tecido gengival autógeno
EMD	<i>Enamel Matrix Derivative</i>	Derivado da Matriz do Esmalte
FABP4	<i>Fatty Acid Binding Protein 4</i>	Proteína de Ligação a Ácidos Graxos tipo 4
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agência reguladora de alimentos e medicamentos dos EUA

Sigla	Significado por Extenso	Observação
FOXP1	<i>Forkhead Box P1</i>	Fator de transcrição essencial para desenvolvimento tímico e epitelial
FPR2	<i>Formyl Peptide Receptor 2</i>	Receptor 2 de Peptídeo Formil
GMSC	<i>Gingival Mesenchymal Stem Cell</i>	Célula-Tronco Mesenquimal Gengival
GPX	<i>Glutathione Peroxidase</i>	Glutathione Peroxidase
IL-1 β	Interleucina 1 beta	Citocina pró-inflamatória
IL-6, IL-8 ...	Interleucinas (família de citocinas)	Citocinas pró ou anti-inflamatórias
LAMP-1	<i>Lysosomal-associated membrane protein 1</i>	Proteína Associada à Membrana Lisossomal tipo 1
LC3	<i>Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3</i>	Microtúbulo-associada proteína 1A/1B light chain 3
LC3-I/II	Isoformas de LC3	Indicadores de ativação da autofagia
LDH	<i>Lactate Dehydrogenase</i>	Lactato desidrogenase
LCC	<i>Living Cellular Construct</i>	Construção Celular Viva
Lp-PLA ₂	<i>Lipoprotein-associated Phospholipase A₂</i>	Fosfolipase A2 Associada à Lipoproteína
MINST	<i>Minimally Invasive Non-Surgical Therapy</i>	Terapia Não Cirúrgica Minimamente Invasiva
MMP-1	<i>Matrix Metalloproteinase-1</i>	Metaloproteinase de Matriz tipo 1
MPPT	<i>Modified Papilla Preservation Technique</i>	Técnica cirúrgica modificada de preservação de papila

Sigla	Significado por Extenso	Observação
MSC	<i>Mesenchymal Stem Cell</i>	Célula-Tronco Mesenquimal
MTT	<i>3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide</i>	Corante para ensaio de viabilidade celular
NF-κB p65	<i>Nuclear kappa-light-chain-enhancer of activated B cells RelA</i>	Nuclearização do fator nuclear kappa B p65
OHIP-14	<i>Oral Health Impact Profile – 14</i>	Perfil de Impacto da Saúde Bucal – 14
OCCM-30	<i>Osteocalcin Cementoblast Cell Murine – clone 30</i>	Célula de Cementoblasto Murino sob Controle do Promotor de Osteocalcina – Clone 30
PB	Produto Biológico	Substância produzida por bioengenharia derivada de células ou proteínas para uso terapêutico
PCR	Proteína C Reativa	Marcador sistêmico de inflamação
PD	<i>Probing Depth</i>	Profundidade de Sondagem
PDGF-BB	<i>Platelet-Derived Growth Factor-BB</i>	Fator de crescimento derivado de plaquetas tipo BB
PDL	<i>Periodontal Ligament</i>	Ligamento Periodontal
PDLSC	<i>Periodontal Ligament Stem Cell</i>	Célula-tronco do ligamento periodontal autóloga
PGE2	Prostaglandina E2	Mediador inflamatório
PLAP-1	<i>Periodontal Ligament Associated Protein 1</i>	Proteína associada ao ligamento periodontal
PRF	<i>Platelet-Rich Fibrin</i>	Fibrina Rica em Plaquetas

Sigla	Significado por Extenso	Observação
rhPDGF-BB	<i>Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB</i>	Fator de crescimento derivado de plaquetas humano recombinante tipo BB
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>	Ácido Ribonucleico
RT-qPCR	<i>Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>	Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa com Transcrição Reversa
RunX2	<i>Runt-related Transcription Factor 2</i>	Fator de Transcrição Relacionado ao Runt 2
RvE1	<i>Resolvin E1</i>	Resolvina E1
scRNA-seq	<i>Single-cell RNA sequencing</i>	Sequenciamento de RNA em célula única
SFA	<i>Single Flap Approach</i>	Abordagem de Retalho Único – Técnica cirúrgica conservadora
SOX9	<i>SRY-Box Transcription Factor 9</i>	Fator de Transcrição <i>SRY-box 9</i>
SPPT	Simplified Papilla Preservation Technique	Técnica cirúrgica simplificada de preservação de papila
STRO-1	<i>Stromal Cell Surface Marker 1</i>	Antígeno de Precursor Estromal tipo 1
TCFC	Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico	-
TGF- β 3	<i>Transforming Growth Factor Beta 3</i>	Fator de Crescimento Transformador Beta 3
TGF- β RI	<i>Transforming Growth Factor Beta Receptor I</i>	Receptor tipo I do Fator de Crescimento Transformador Beta
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TIMP-1	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1</i>	Inibidor Tecidual de Metaloproteinase tipo 1

Sigla	Significado por Extenso	Observação
TPS	Terapia Periodontal de Suporte	Fase de manutenção após tratamento ativo
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
WST-8	<i>Water-Soluble Tetrazolium salt 8</i>	Sal Tetrazólio Solúvel em Água tipo 8
XBS	<i>Xenogeneic Bone Substitute</i>	Substituto Ósseo de Origem Animal