

CÉLULAS-TRONCO DO LIGAMENTO PERIODONTAL EM HIDROGÉIS PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS EM ANIMAIS

EDUARDO DA SILVA MARCELLO¹; TIAGO SCHLINDVEIN DE ARAUJO²;
EDUARDO TROTA CHAVES³; THIAGO MARCHI MARTINS⁴
WELLINGTON LUIZ DE OLIVEIRA DA ROSA⁵

¹Universidade Federal De Pelotas - emarcello674@gmail.com

² Universidade Federal De Pelotas - tiagoschlar@gmail.com

³Universidade Federal De Pelotas - eduardo.trota@yahoo.com

⁴ Universidade Federal De Pelotas - thiagoperio@yahoo.com.br

⁵ Universidade Federal De Pelotas - darosa.wlo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela destruição progressiva do periodonto, levando à perda óssea e dentária em estágios avançados (PAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2018). Nesse cenário, terapias regenerativas surgem como alternativas promissoras. As células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs), isoladas inicialmente por SEO et al. (2004), apresentam capacidade multipotente, podendo diferenciar-se em osteoblastos, cementoblastos e fibroblastos, além de secretar fatores imunomodulatórios e pró-angiogênicos (CAO et al., 2022; LI et al., 2022). Apesar disso, sua aplicação clínica ainda enfrenta limitações quanto à viabilidade celular e retenção no local do defeito (ROATO et al., 2022).

Além disso, os hidrogéis destacam-se como veículos de transporte celular devido à sua biocompatibilidade, semelhança com a matriz extracelular e possibilidade de liberação controlada de biomoléculas (GUO et al., 2024; ZHAO et al., 2022). Evidências pré-clínicas têm demonstrado que PDLSCs encapsuladas em hidrogéis favorecem a regeneração óssea e periodontal em diferentes modelos animais (FRASER et al., 2022; WANG et al., 2023). Dessa forma, o objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente o uso de hidrogéis como veículos de PDLSCs para regeneração de defeitos ósseos em modelos animais.

2. METODOLOGIA

A revisão sistemática está reportada de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; PAGE et al., 2021), com buscas nas bases PubMed, Scopus, Embase e Web of Science até março de 2025, realizadas por dois revisores independentes. O estudo foi registrado no OSF (Open Science Framework) DOI 10.17605/OSF.IO/S3HVP.

Foram incluídos apenas estudos in vivo em modelos animais avaliando PDLSCs (Periodontal Ligament Stem Cells – células-tronco do ligamento periodontal) encapsuladas em hidrogéis para reparo de defeitos ósseos. Para a análise de dados, foram extraídos por dois revisores independentes informações sobre: tipo de hidrogel, origem e caracterização das PDLSCs, modelo animal, método de aplicação, tempo de acompanhamento e principais desfechos

quantitativos e qualitativos, incluindo BV/TV (Bone Volume / Total Volume – fração de volume ósseo em relação ao volume total do defeito), BMD (Bone Mineral

Density – densidade mineral óssea), trabecular, histologia e marcadores osteogênicos.

O risco de viés foi avaliado pelo SYRCLE's Risk of Bias Tool (Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation – HOOIJMANS et al., 2014).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em 938 registros, dos quais 11 estudos preencheram os critérios de inclusão. Os hidrogéis mais utilizados foram GelMA (n=4), quitosana (n=3), alginato (n=2), colágeno tipo I (n=1) e PLGA-PEG-PLGA (n=1). Os modelos animais empregados incluíram principalmente ratos (n=9), além de um estudo em camundongos e outro em minipigs. Os dados gerais dos estudos incluídos estão descritos na Tabela 1.

Autor (Ano)	País	Modelo Animal	Local do Defeito	Follow-up	Tipo de Hidrogel	Método de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle
An et al., 2024	China	Rato	Defeito mandibular	8 semanas	GelMA	Injetável	Y-GOQD GelMA	Controle (sem material)
Pan et al., 2019 (A)	China	Rato	Defeito alveolar	8 semanas	Hidrogel termossensível	Injetável	Hidrogel PDGF-BB	Hidrogel sem PDGF-BB
Pan et al., 2019 (B)	China	Rato	Defeito alveolar	4 e 8 semanas	GelMA (10%)	Injetável	GelMA + PDLSCs	Apenas GelMA
Sun et al., 2023	China, EUA	Rato	Defeito de osso alveolar	12 semanas	Hidrogel de alginato em scaffold CPC	Injetável	CPC + PDLSCs + 0,1% Metformina	Apenas scaffold CPC
Wang et al., 2023	China	Rato	Defeito periodontal	4 semanas	Hidrogel CHI-OCS poroso alinhado	Scaffold implantado	Hidrogel alinhado + PDLSCs	Hidrogel comum
Ma et al., 2017	China	Rato	Defeito mandibular	8 semanas	GelMA	Injetável	GelMA + PDLSCs	Scaffold GelMA
Moshaverinia et al., 2014	EUA	Rato	Defeito de calvária	8 semanas	Alginato modificado com RGD	Injetável	RGD-Alginate + PDLSCs	Apenas alginato
Babo et al., 2016	Portugal	Camundongo	Defeito de calvária	6 semanas	CHI-GEL/na nHA (compósito)	Scaffold implantado	CHI-GEL/nHA + PDLSCs	Apenas CHI-GEL/nHA
Fraser et al., 2022	China	Rato	Defeito de calvária	8 semanas	GelMA (scaffold impresso em 3D)	Scaffold implantado	Scaffold GelMA 3D + PDLSCs	Scaffold sem células
Zhao et al., 2021	China	Minipig	Defeito mandibular	12 semanas	Scaffold compósito CG/nHA	Implantação cirúrgica	CG/nHA + PDLSCs	Apenas CG/nHA

Zong et al., 2023	Bélgica	Rato	Perda óssea ortodôntica	6 semanas	Colágeno tipo I + nanopartículas de ouro	Injetável	Colágeno + PDLSCs pré-tratados com AuNPs	Colágeno + PDLSCs não tratados
-------------------	---------	------	-------------------------	-----------	--	-----------	--	--------------------------------

Nos defeitos mandibulares, observou-se aumento da densidade mineral óssea e formação de matriz trabecular organizada (AN et al., 2024; MA et al., 2017; ZHAO et al., 2021). Em defeitos alveolares, os hidrogéis associados a fatores bioativos, como BMP-2 ou nanopartículas de ouro, promoveram maior formação óssea e evidências de neovascularização (PAN et al., 2019; ZONG et al., 2023). Nos modelos de defeitos periodontais, a aplicação de PDLSCs encapsuladas em diferentes hidrogéis resultou em preenchimento ósseo e na formação de tecido semelhante ao ligamento periodontal, com inserção de fibras e deposição de cimento (WANG et al., 2023; FRASER et al., 2022). Nos defeitos de calvária, foi relatado aumento do volume ósseo, da densidade mineral e da conectividade trabecular, com formação de matriz madura (MOSHAVERINIA et al., 2014; BABO et al., 2016). Por fim, em modelos de perda óssea ortodôntica, os hidrogéis funcionalizados com nanopartículas de ouro preservaram a densidade mineral e favoreceram a remodelação óssea (ZONG et al., 2023).

Apesar dos resultados consistentes entre os estudos, foi identificada heterogeneidade metodológica quanto ao tipo de hidrogel, dose celular e protocolos de análise, o que limita a comparabilidade direta entre os trabalhos. Além disso, o risco de viés foi classificado como moderado, principalmente em relação aos critérios de alocação, cegamento e randomização. Ainda assim, os achados reforçam o potencial dos hidrogéis como veículos para PDLSCs na regeneração óssea e periodontal, indicando perspectivas promissoras para a translação clínica.

4. CONCLUSÕES

Os estudos pré-clínicos demonstram que PDLSCs encapsuladas em hidrogéis favorecem a regeneração óssea e periodontal em diferentes modelos animais. A combinação com biomoléculas, como PDGF-BB, metformina e nanopartículas de ouro, potencializa os resultados. Contudo, são necessários protocolos padronizados e estudos de longo prazo para viabilizar a translação clínica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAO, Y. et al. Periodontal ligament stem cells in tissue engineering and regenerative medicine. **Stem Cells International**, v. 2022, p. 1–15, 2022.
- FRASER, D. et al. Dual peptide-functionalized hydrogels for periodontal regeneration. **Biomaterials**, v. 289, p. 121789, 2022.
- GUO, H. et al. Hydrogel-based delivery of PDLSCs for bone regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 180, p. 67–80, 2024.

LI, C. et al. Immunomodulatory and angiogenic properties of PDLSCs in regeneration. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 894512, 2022.

MOSHAVERINIA, A. et al. Bone regeneration potential of PDLSCs encapsulated in RGD-modified alginate scaffold. **Biomaterials**, v. 35, p. 6037–6045, 2014.

PAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop. **Journal of Periodontology**, v. 89, n. 1, p. S173–S182, 2018.

ROATO, I. et al. Stem cell viability and microenvironment influence in regenerative therapies. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 13, p. 24, 2022.

SEO, B. M. et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. **Lancet**, v. 364, p. 149–155, 2004.

TONETTI, M. S. et al. Periodontitis: Pathogenesis and clinical consequences. **Periodontology 2000**, v. 76, p. 213–226, 2018.

WANG, H. et al. Aligned porous hydrogel scaffold with PDLSCs promotes periodontal regeneration. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 50, n. 1, p. 45–56, 2023.

ZHAO, Y. et al. Nanohydroxyapatite/chitosan/gelatin scaffolds with PDLSCs for bone regeneration. **Journal of Tissue Engineering**, v. 12, 2021.

ZONG, C. et al. Gold nanoparticle-functionalized collagen hydrogels for PDLSC delivery in orthodontic bone loss. **Journal of Dental Research**, v. 102, p. 566–574, 2023.