**TERAPIAS BASEADAS EM CÉLULAS-TRONCO PARA TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR**

Kunioka, Julia Nakatani¹

Kunioka, Laura Nakatani2

Maia, Lucas Bedin3

**RESUMO: Introdução:** A osteoartrite (OA) da articulação temporomandibular (ATM) é uma doença degenerativa progressiva que afeta o tecido da ATM. Embora os tratamentos comuns para a OA incluam fisioterapia, medicamentos orais e injeções intra-articulares, novos estudos têm mostrado promessa no uso de terapias com células-tronco, como as células-tronco mesenquimais (MSCs). **Objetivo:** O objetivo deste artigo é fornecer uma visão abrangente da osteoartrite da ATM e do potencial das terapias baseadas em células-tronco como uma abordagem promissora para o tratamento da OA da ATM. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando uma revisão integrativa da literatura. A abordagem de pesquisa considerou a relevância do tópico e visou compreender as perspectivas de vários autores sobre o assunto. Foram selecionados 13 estudos publicados entre 2020 e 2023, que abordaram o uso de células-tronco no tratamento da OA da ATM. **Resultados:** Os estudos selecionados mostraram que as células-tronco mesenquimais são eficazes no tratamento da OA da ATM. As células-tronco podem atuar na reparação e regeneração do tecido, suprimir o processo inflamatório e modular o sistema imunológico. Dependendo do dano articular, as células-tronco podem ter uma função protetora, homeostática e regenerativa na fase inicial da osteoartrite articular, enquanto nas fases mais avançadas, elas podem retardar a degeneração do tecido. Além disso, foi observado que as células-tronco podem ser extraídas de várias fontes, como a medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical, o que as torna uma opção viável para o tratamento da OA da ATM. **Conclusão:** As terapias baseadas em células-tronco, especialmente as células-tronco mesenquimais, oferecem uma abordagem promissora para o tratamento da OA da ATM. No entanto, existem riscos associados ao uso de células-tronco, como o potencial de formação de teratoma após o transplante e o risco de transmitir infecções ou doenças genéticas. É necessário realizar mais pesquisas para entender completamente os efeitos terapêuticos das terapias baseadas em células-tronco na OA da ATM, bem como para aprimorar a segurança e eficácia dessas terapias. Além disso, outras abordagens promissoras, como a terapia com exossomos derivados de células-tronco e terapia com plasma rico em plaquetas, também podem ser consideradas no tratamento da OA da ATM.

**Palavras-Chave:** Osteoartrite da articulação temporomandibular, Células-tronco, Terapias baseadas em células-tronco.

**Área Temática:** Ciências da Saúde: Atenção Secundária ou Terciária

**E-mail do autor principal:** jukunioa@gmail.com

¹Academica de odontologia, Universidade Paranaense, Cascavel - PR, jukunioka@gmail.com

²Academica de medicina, Universidade Cesumar, Maringá-PR, laurakunioka@hotmail.com

3Academico de medicina, Centro Universitario Fundação Assis Gurgacz, lucasbedinmaia@gmail.com

**1. INTRODUÇÃO**

A osteoartrite temporomandibular (ATM OA) é uma doença degenerativa progressiva no tecido da articulação temporomandibular (ATM). Caracterizada pela absorção progressiva da cartilagem articular, remodelação do osso subcondral e dor crônica (XU, L *et al*., 2023), os principais sintomas da ATM OA são dor, clique na região temporomandibular e movimentos mandibulares anormais. (JUAN *et al.,* 2023).

O diagnóstico da osteoartrite depende principalmente da história médica, características da doença e imagens digitais, como ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT) e ortopantomografia (OPG), sendo o CBCT o método preferido para avaliação óssea no diagnóstico da osteoartrite da ATM (XU *et al*., 2023).

Acredita-se que a inflamação desempenha um papel crucial nas mudanças patológicas vistas na ATM OA. Pode causar proliferação celular anormal, diferenciação, morte e metabolismo tanto na cartilagem quanto no osso subcondral, além de angiogênese. Pacientes com ATM OA exibem vascularização de alta densidade, que foi detectada em estudos histopatológicos. Na cartilagem articular madura e saudável, as células geralmente produzem inibidores angiogênicos. (JUAN *et al.,* 2023).

Os tratamentos comuns para osteoartrite incluem fisioterapia, medicamentos orais e injeções intra-articulares, como anestésicos locais, ácido hialurônico (HA) e corticosteroides (CCS), tratamentos que são temporários. Novos estudos têm mostrado novos tratamentos, como plasma rico em plaquetas, kartogenina e células-tronco (XIONG *et al*., 2023; Qiu *et al*., 2023).

As terapias baseadas em células-tronco podem ser consideradas uma abordagem promissora para o tratamento de ATM-OA e para a regeneração de defeitos osteocondrais de espessura total na cartilagem e ATM. A capacidade das injeções de células-tronco de melhorar sinais clínicos, como dor, rigidez articular e disfunção física na osteoartrite do joelho, já foi demonstrada por experimentos clínicos (MATHEUS *et al*., 2022). As células-tronco podem ser derivadas de duas fontes principais, que são células-tronco embrionárias (ESCs) e células-tronco adultas, incluindo células-tronco mesenquimais (MSCs), as mais amplamente utilizadas em ATM, reparando tecidos danificados ou com função prejudicada, para substituir e reparar sua fisiologia normal, além de suprimir e modular o processo inflamatório. (DA SILVA *et al*., 2023).

Este trabalho fornece uma visão abrangente da osteoartrite temporomandibular (ATM OA) e do potencial das terapias baseadas em células-tronco como uma abordagem promissora para o tratamento da ATM OA. A ATM OA é uma doença degenerativa progressiva no tecido da articulação temporomandibular (ATM), que é caracterizada pela absorção progressiva da cartilagem articular, remodelação do osso subcondral e dor crônica. Embora os tratamentos comuns para a osteoartrite incluam fisioterapia, medicamentos orais e injeções intra-articulares, como anestésicos locais, ácido hialurônico (HA) e corticosteroides (CCS), novos estudos têm mostrado novos tratamentos, como plasma rico em plaquetas, kartogenina e células-tronco. As terapias baseadas em células-tronco podem ser consideradas uma abordagem promissora para o tratamento de ATM-OA e para a regeneração de defeitos osteocondrais de espessura total na cartilagem.

**2. MÉTODO OU METODOLOGIA**

Esta revisão foi desenvolvida por meio de uma pesquisa bibliográfica que utilizou uma revisão integrativa da literatura. A abordagem de pesquisa considerou a relevância do tópico e visou compreender as perspectivas de vários autores sobre o assunto. Esse método de pesquisa permitiu a síntese de vários estudos publicados e facilitou a formulação de conclusões gerais sobre a área de estudo específica.

A revisão integrativa da literatura é considerada um método eficaz de pesquisa, pois envolve um processo sistemático que inclui a identificação, seleção, avaliação e síntese de estudos relevantes sobre um tópico específico. Ao permitir que o pesquisador colete e avalie uma ampla gama de fontes sobre o assunto, essa abordagem facilita uma análise mais abrangente do problema de pesquisa.

O método PICO foi utilizado para formular a pergunta de pesquisa: "qual é o uso atual das células-tronco como tratamento eficaz para a osteoartrite da articulação temporomandibular?" Os componentes PICO foram os seguintes: População - pacientes com osteoartrite da articulação temporomandibular; Intervenção - terapia com células-tronco; Comparação - condição da ATM antes da terapia com células-tronco; Resultado - melhora e regeneração da articulação temporomandibular.

A revisão da literatura realizada neste artigo investigou a eficácia das terapias baseadas em células-tronco no tratamento da osteoartrite temporomandibular (ATM OA). Foi realizada uma busca por estudos relevantes nos bancos de dados PubMed e Science Direct, utilizando as palavras-chave "TMJ osteoarthrosis" e "Stem Cell", com o operador booleano "AND". Foram estabelecidos critérios de inclusão para incluir artigos em português, inglês e espanhol que discutissem tratamentos da osteoartrite da articulação temporomandibular com células-tronco e que fossem publicados nos últimos cinco anos.

No total, 134 artigos foram examinados e, após a remoção de duplicatas, 117 artigos permaneceram. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 26 artigos foram identificados por seus títulos e resumos e selecionados se estivessem de acordo com o tema, deixando 12 artigos que estavam de acordo com o propósito desta pesquisa. Os artigos selecionados foram analisados e sintetizados para tirar conclusões gerais sobre a eficácia das terapias baseadas em células-tronco no tratamento da osteoartrite da articulação temporomandibular. Esta seleção é apresentada no seguinte fluxograma.

FIGURA 1 - Fluxograma 1.

****

fonte: Autores, 2023.

**3. RESULTADOS E DISCUSÕES**

Após analisar os artigos selecionados, foi destacado que as células-tronco são tratamentos altamente eficazes para a osteoartrite temporomandibular, especialmente quando comparados a outros tratamentos. Estudos têm mostrado que as células-tronco mesenquimais (MSCs) são uma abordagem promissora para o tratamento da osteoartrite da articulação temporomandibular (TMD) porque são células multipotentes que podem ser extraídas de várias fontes e podem se diferenciar em diferentes tipos de células. Elas podem atuar na reparação e regeneração do tecido, suprimir o processo inflamatório e modular o sistema imunológico. Dependendo do dano articular, as células-tronco podem ter uma função protetora, homeostática e regenerativa na fase inicial da osteoartrite articular, enquanto nas fases mais avançadas, elas podem retardar a degeneração do tecido. (DA SILVA *et al*., 2023).

 Um estudo constatou que a fração vascular estromal derivada de adiposo (SVF) que continha uma quantidade significativa de células-tronco derivadas de adiposo (ASCs) foi eficaz na redução de certas citocinas inflamatórias, como PGE2 e CXCL8/IL-8, nos sinoviócitos derivados de tecido de ATM-OA. O uso de células-tronco para o tratamento de ATM-OA é uma área promissora de pesquisa. As células-tronco derivadas de adiposo (ASCs) têm propriedades imunomodulatórias e anti-inflamatórias, o que as torna uma opção atraente para o tratamento de ATM-OA. O estudo demonstrou que o SVF contendo ASCs foi eficaz na inibição da liberação de citocinas inflamatórias in vitro. O estudo também utilizou uma técnica modificada para aumentar o conteúdo de ASCs no SVF. O tecido adiposo obtido por lipoaspiração foi misturado com o mesmo volume de solução salina tamponada com fosfato (PBS), centrifugado e a colagenase foi adicionada à camada superior do tecido adiposo e reagiu. Após o tecido adiposo reagido ter sido isolado ainda mais, a camada de pellet foi passada por um filtro de malha para remover o resíduo e as impurezas finas e os RBC foram finalmente removidos em Histopaque-1077. A fração obtida foi lavada três vezes em solução salina balanceada de Hanks (HBSS) para obter o SVF. Portanto, os resultados sugerem que as células-tronco derivadas do tecido adiposo podem ter aplicações terapêuticas potenciais para o tratamento de ATM-OA. O uso de SVF contendo ASCs pode fornecer uma nova opção terapêutica para o tratamento de ATM-OA, que é uma condição comum e muitas vezes debilitante. (KIM *et al*., 2020)

 Um estudo descobriu que as Células Tronco Mesenquimais (MSCs) têm várias vantagens, incluindo serem fáceis de isolar e obter, altamente proliferativas e capazes de diferenciação multilineal. Isso significa que elas podem se diferenciar em vários tipos diferentes de células, incluindo condrócitos (células da cartilagem) e osteoblastos (células ósseas), o que as torna potencialmente úteis para reparar cartilagem e osso danificados na ATM. No entanto, também discute os riscos associados ao uso de MSCs. Um dos principais riscos é o potencial de formação de teratoma após o transplante. Teratomas são tumores que podem conter vários tipos de tecido, incluindo osso, músculo e tecido nervoso, e podem ser difíceis de tratar. Também há o risco de transmissão de infecções ou doenças genéticas através do uso de MSCs. O estudo descobriu que os exossomos das MSCs têm várias vantagens em relação às MSCs, incluindo excelente compatibilidade imunológica e não citotoxicidade, baixo risco de formação de teratoma e serem um bom veículo de entrega para medicamentos. No entanto, também há desafios associados ao isolamento e purificação de exossomos com moléculas bioativas específicas. (LEE *et al*., 2020)

 No que diz respeito aos exossomos, YUAN *et al*, disse que exossomos derivados de MSCs têm mostrado uma variedade de propriedades terapêuticas que podem ajudar no manejo da ATMOA. Esses exossomos contêm várias moléculas bioativas, como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, que podem promover a regeneração da cartilagem, reduzir a inflamação e inibir a apoptose de condrócitos. Especificamente, os exossomos podem transferir miRNAs para as células-alvo, o que pode regular a expressão gênica e promover a condrogênese. Eles também podem inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, o que pode reduzir a inflamação na articulação. Além disso, os exossomos podem regular a resposta imune promovendo a diferenciação de células T regulatórias e inibindo a ativação de células T pró-inflamatórias. Finalmente, os exossomos podem promover a angiogênese, o que pode ajudar a melhorar o microambiente da articulação e promover a regeneração da cartilagem. Além das propriedades terapêuticas dos exossomos derivados de MSCs, os exossomos modificados por engenharia genética têm maior organotropia e capacidade de direcionamento à cartilagem. Isso significa que eles podem ser projetados para direcionar especificamente a articulação e fornecer moléculas terapêuticas à área afetada. Além disso, os exossomos podem ser usados como biomarcadores para o diagnóstico precoce da ATMOA. A sequência em larga escala confirmou que os exossomos no sistema articular diferem entre o estado normal e a ATMOA, o que indica que os exossomos podem ser usados para detectar os estágios iniciais da ATMOA. Finalmente, os exossomos têm baixa imunogenicidade, o que significa que são menos propensos a causar uma resposta imune no receptor. Isso os torna uma opção atraente para o tratamento da ATMOA. (YUAN *et al*., 2022)

 Outro estudo descobriu que o tratamento com exossomos derivados de células-tronco mesenquimais demonstrou efeitos reparadores e regenerativos em camundongos com osteoartrite da articulação temporomandibular. Isso sugere que as terapias baseadas em células-tronco podem ter um potencial valioso no tratamento da osteoartrite da articulação temporomandibular. Embora desafios permaneçam, como a necessidade de protocolos padronizados e o potencial de rejeição imune ou tumorigênese, o potencial das células-tronco para a regeneração da articulação temporomandibular é promissor, e mais pesquisas nesta área são necessárias para entender completamente os efeitos terapêuticos das terapias baseadas em células-tronco sobre a osteoartrite da articulação temporomandibular (CARDONEANU *et al*., 2022).

 As células-tronco têm mostrado grande potencial para a regeneração dos tecidos da articulação temporomandibular (ATM). Vários tipos de células-tronco têm apresentado efeitos terapêuticos para a osteoartrite da articulação temporomandibular, incluindo células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs), células-tronco de dentes decíduos humanos esfoliados (SHED) e células-tronco mesenquimais derivadas da articulação. As PDLSCs demonstraram facilitar a regeneração de fibrocartilagem em distúrbios da ATM, estimulando a proliferação e a formação de matriz extracelular de condrócitos derivados da ATM. Da mesma forma, foi descoberto que as SHED apresentam efeitos terapêuticos para a osteoartrite da articulação temporomandibular. A administração intravenosa de meio condicionado livre de soro de SHED inibiu a devastação da cartilagem e a inflamação do músculo temporal, regenerando assim a cartilagem condilar e o osso subcondral sem efeitos colaterais adversos. As células-tronco mesenquimais derivadas da articulação, como as MSCs no fluido sinovial, também têm demonstrado potencial para a regeneração da articulação temporomandibular.

Além disso, as células-tronco da polpa dental (DPSCs) demonstraram diferenciação fibro-/condrogênica aprimorada e formação abundante de tecido fibrocartilaginoso quando semeadas em andaimes de quitosana/algina (Ch/Alg) com uma estrutura porosa interconectada. As DPSCs são um tipo de célula-tronco mesenquimal que reside na polpa dentária dos dentes e têm o potencial de se diferenciar em vários tipos de células, incluindo condrócitos e osteoblastos. O estudo sugere que as DPSCs podem ser uma fonte promissora de células-tronco para a regeneração da ATM.

 Embora existam desafios associados às terapias baseadas em células-tronco, como a necessidade de protocolos padronizados, o potencial de rejeição imunológica e o risco de tumorigênese, o potencial das células-tronco para a regeneração da ATM é promissor (ZHAO *et al*., 2021).

 As células progenitoras do disco articular (ADPs) secretam componentes da matriz extracelular (ECM) que são essenciais para a formação de cartilagem e osso. A ECM é uma rede complexa de proteínas e outras moléculas que fornecem suporte estrutural às células e tecidos. A capacidade das ADPs de secretar componentes da ECM sugere que elas poderiam ser potencialmente usadas para desenvolver construções de engenharia de tecidos que possam ser usadas para substituir tecidos da ATM danificados ou degenerados. As ADPs são uma fonte promissora de células para aplicações de engenharia de tecidos e medicina regenerativa no tratamento da osteoartrite da ATM. O fato de elas poderem se diferenciar em condrócitos e osteoblastos e secretar componentes da ECM as torna uma candidata atraente para o desenvolvimento de construções de engenharia de tecidos que possam ser usadas para substituir tecidos da ATM danificados ou degenerados (WEEKES *et al*., 2023).

 Em outro artigo, RUSCITTO A *et al*. relata que a zona superficial do côndilo da ATM contém células-tronco de fibrocartilagem (FCSCs) que podem se diferenciar em condrócitos e regenerar a cartilagem, o que pode ser manipulado para o tratamento da osteoartrite da ATM. O artigo também menciona um estudo em que as células-tronco de fibrocartilagem se enxertam e se auto-organizam em osso vascularizado, o que pode ter implicações para o tratamento da osteoartrite da ATM. No entanto, o artigo observa que os sinais críticos para regular o destino das FCSCs durante a homeostase e reparo da ATM não estão bem definidos (RUSCITTO *et al*., 2020).

 Por outro lado, as células-tronco/progenitoras da cartilagem (CSPCs) são um tipo de célula-tronco que têm o potencial de se diferenciar em condrócitos, as células que compõem o tecido da cartilagem. As CSPCs estão presentes tanto na cartilagem normal quanto na cartilagem com osteoartrite, e sua proliferação e expressão de marcadores de células-tronco aumentam significativamente na cartilagem com osteoartrite. Isso sugere que as CSPCs podem estar envolvidas na patogênese da osteoartrite e podem ser usadas potencialmente para reparo de cartilagem no tratamento da osteoartrite. Em relação à osteoartrite da articulação temporomandibular (ATMOA), as CSPCs foram encontradas para desempenhar um papel no processo da doença. A sinalização Notch, uma via envolvida na diferenciação celular e desenvolvimento de tecidos, é significativamente ativada na ATMOA e pode influenciar a direção de diferenciação das CSPCs. Isso significa que as CSPCs podem ser potencialmente usadas para regenerar o tecido da cartilagem na ATM, embora mais pesquisas sejam necessárias para entender completamente suas potenciais aplicações terapêuticas. Além disso, em comparação com as MSCs, as CSPCs não apenas têm maior potencial condrogênico, mas também existem naturalmente na camada superficial da cartilagem articular. Portanto, a terapia de CSPCs pode iniciar diretamente o autorreparo in situ da cartilagem articular por certos meios. A diferenciação das CSPCs é regulada por múltiplas sinalizações como Nf-κB, Notch e WNT, e o início da regeneração da cartilagem depende da ativação ou inibição da sinalização correspondente. Isso significa que a terapia pode ser capaz de evitar a cirurgia, mas simplesmente regulando o sinal alvo com medicamentos. (HU *et al*., 2023).

 WANG *et al*., compararam as células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMSCs) com pequenas vesículas extracelulares secretadas por elas (sEVs). Os resultados indicam que as sEVs podem ser uma abordagem terapêutica promissora para a osteoartrite da articulação temporomandibular (ATMOA), pois aumentam a proliferação e migração de condrócitos, inibem a apoptose e a inflamação, melhoram a síntese da matriz cartilaginosa e reduzem a degradação da matriz. Estes efeitos foram observados em experimentos in vitro e in vivo usando modelos de coelho de ATMOA. As sEVs contêm proteínas, lipídios e ácidos nucleicos que podem ser transferidos para células-alvo e modular seu comportamento. No caso da ATMOA, as sEVs podem promover a reconstrução da cartilagem ao aumentar a proliferação e migração de condrócitos, inibir a apoptose e a inflamação e melhorar a síntese da matriz cartilaginosa, promovendo a produção de componentes da matriz extracelular, como colágeno e proteoglicanos, enquanto reduzem a degradação da matriz inibindo a atividade de metaloproteinases da matriz (MMPs). O estudo descobriu que o grupo OA tratado com BMSC-sEV (OAsEV) apresentou um aumento na lacuna da cartilagem e células de cartilagem hipertróficas na área profunda do osso sob a cartilagem. Foi observada uma expressão significativamente aumentada do antígeno nuclear de células em proliferação e fatores formadores de cartilagem e uma expressão reduzida de fatores relacionados à inflamação da cartilagem em OAsEV. Além disso, eles descobriram taxas mais altas de proliferação celular e atividade migratória e aliviaram a estagnação de G1 do ciclo celular de OAsEV. Autotaxina foi encontrada nas BMSC-sEVs, e fatores-chave da via Hippo, proteína associada a Yes (YAP), proteína de Yes associada fosforilada (p-YAP), etc., foram aumentados no grupo OAsEV. (WANG *et al.*, 2021).

**4. CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em conclusão, a osteoartrite da articulação temporomandibular (ATM) é uma doença degenerativa progressiva que afeta o tecido na articulação, causando dor crônica e movimentos anormais da mandíbula. Embora os tratamentos comuns para a osteoartrite da ATM incluam fisioterapia, medicamentos orais e injeções intra-articulares, como anestésicos locais, ácido hialurônico e corticosteroides, estudos recentes têm mostrado novos tratamentos promissores, como plasma rico em plaquetas, cartogenina e células-tronco. As terapias baseadas em células-tronco são consideradas uma abordagem promissora para o tratamento da osteoartrite da ATM e para a regeneração de defeitos osteocondrais de espessura total na cartilagem e ATM. O uso de células-tronco mesenquimais e células-tronco derivadas do tecido adiposo tem apresentado resultados positivos na promoção da reparação e regeneração dos tecidos, na supressão do processo inflamatório e na modulação do sistema imunológico. No entanto, o uso de células-tronco também apresenta riscos, como a formação de teratomas e a transmissão de infecções ou doenças genéticas. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente os efeitos terapêuticos das terapias baseadas em células-tronco na osteoartrite da ATM, mas elas apresentam grande potencial como uma nova opção de tratamento para essa condição debilitante.

**REFERÊNCIAS**

CARDONEANU, A. *et al*. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Pathogenic Mechanisms Involving the Cartilage and Subchondral Bone, and Potential Therapeutic Strategies for Joint Regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 171, 22 dez. 2022.

DA SILVA, Z. A. *et al*. Global Trends and Future Research Directions for Temporomandibular Disorders and Stem Cells. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, n. 2, p. 103, 13 fev. 2023.

JUAN, Z. *et al*. Potential pathological and molecular mechanisms of temporomandibular joint osteoarthritis. **Journal of Dental Sciences**, v. 18, n. 3, p. 959–971, 1 jul. 2023.

KIM, H.; LEE, B.-K. Anti-Inflammatory Effect of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction on Osteoarthritic Temporomandibular Joint Synoviocytes. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 17, n. 3, p. 351–362, 4 maio 2020.

LEE, Y.-H. *et al*. Emerging Potential of Exosomes in Regenerative Medicine for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1541, 24 fev. 2020.

MATHEUS, H. R.; ÖZDEMIR, Ş. D.; SEMEGHINI GUASTALDI, F. P. Stem cell-based therapies for temporomandibular joint osteoarthritis and regeneration of cartilage/osteochondral defects: A systematic review of preclinical experiments. **Osteoarthritis and Cartilage**, maio 2022.‌

QIU, J. *et al*. Intra-articular injection of kartogenin promotes fibrocartilage stem cell chondrogenesis and attenuates temporomandibular joint osteoarthritis progression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1159139, 9 jun. 2023.

RUSCITTO, A. *et al*. Notch Regulates Fibrocartilage Stem Cell Fate and Is Upregulated in Inflammatory TMJ Arthritis. **Journal of Dental Research**, p. 002203452092465, 22 maio 2020.

WANG, Y. *et al.* BMSC-Derived Small Extracellular Vesicles Induce Cartilage Reconstruction of Temporomandibular Joint Osteoarthritis via Autotaxin–YAP Signaling Axis. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, 1 abr. 2021.

WEEKES, K. *et al*. Characterization of temporomandibular joint articular disc progenitor cell clones. **European Cells and Materials**, v. 45, p. 1–13, 9 jan. 2023.

XIONG, Y. *et al*. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. v. 10, 27 jun. 2023.

XU, L. *et al*. Artificial intelligence for detecting temporomandibular joint osteoarthritis using radiographic image data: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. **PLOS ONE**, v. 18, n. 7, p. e0288631, 14 jul. 2023.

YANG, W. *et al.* The Role of Cartilage Stem/Progenitor Cells in Cartilage Repair in Osteoarthritis. **Current Stem Cell Research & Therapy**, v. 18, n. 7, p. 892–903, out. 2023.

YUAN, W. *et al*. A new frontier in temporomandibular joint osteoarthritis treatment: Exosome-based therapeutic strategy. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, p. 1074536, 25 nov. 2022.

ZHAO, Y.; XIE, L. An Update on Mesenchymal Stem Cell-Centered Therapies in Temporomandibular Joint Osteoarthritis. **Stem Cells International**, v. 2021, p. 1–15, 1 abr. 2021.

.