

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

HELLEN VICTÓRIA JACINTO MELO / LUCAS MARQUES ANGELIM

CÉLULAS-TRONCO E APLICABILIDADES EM ODONTOLOGIA

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2023

HELLEN VICTÓRIA JACINTO MELO / LUCAS MARQUES ANGELIM

CÉLULAS-TRONCO E APLICABILIDADES EM ODONTOLOGIA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Jadson Lima

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2023

HELLEN VICTÓRIA JACINTO MELO / LUCAS MARQUES ANGELIM

CÉLULAS-TRONCO E APLICABILIDADES EM ODONTOLOGIA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Jadson Lima

Aprovado em 11/12/2023.

BANCA EXAMINADORA

PROFESSOR DOUTOR FRANCISCO JADSON LIMA
ORIENTADOR

PROFESSORA DOUTORA SIMONE SCANDIUZZI FRANCISCO
MEMBRO EFETIVO

PROFESSORA MESTRE ISABELA BARBOSA DE MATOS
MEMBRO EFETIVO

CÉLULAS-TRONCO E APLICABILIDADES EM ODONTOLOGIA

Lucas Marques Angelim¹
Hellen Victória Jacinto Melo²
Prof. Dr. Francisco Jadson Lima³

RESUMO

Considerando a necessidade de estudos que abordem a relevância das novas terapias no âmbito clínico, pesquisa-se sobre as células-tronco e suas aplicabilidades na odontologia, a fim de relatar o seu uso. Para tanto, é necessário descrever o seu funcionamento, verificar quais especialidades executam esses tratamentos, e exemplificar as suas potencialidades no prognóstico positivo de condições de saúde. Realiza-se, então, uma revisão integrativa através do agrupamento de variados estudos, relatos de casos clínicos, pesquisas laboratoriais in vitro e in vivo e revisões de literatura, sucedida de uma busca direcionada nas bases de dados eletrônicas: Google Acadêmico, PubMed, Biblioteca Científica Eletrônica Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Diante disso, verifica-se que essas classes de células podem ser subdivididas em algumas categorias e originadas de numerosos tecidos que impactam diretamente no potencial de diferenciação das mesmas. Suas funções são diversas, complexas e ainda pouco entendidas ou exploradas em virtude da sua recente descoberta, mas potencialmente favorável em inúmeros procedimentos, exigindo por parte dos cirurgiões-dentistas e da comunidade científica, enfatizar a necessidade da busca pela compreensão desses mecanismos através de análises, pesquisas e testes laboratoriais. Suas funções abrangem desde a recuperação do periodonto, dentina e polpa vital à glândulas salivares e neurônios funcionais, sendo associadas às múltiplas possibilidades de agregar-se aos biomateriais, fatores de crescimento, medicamentos, dentre outros compostos. Assim sendo, fora constatado que as mais diversas especialidades clínicas da odontologia podem ser contempladas exemplificando quais são os recursos terapêuticos realizados. Entretanto, devem-se viabilizar mais pesquisas para a consolidação dos protocolos clínicos.

Palavras chave: Células tronco. Regeneração. Bioengenharia. Fatores de crescimento. Cultura de células.

ABSTRACT

Considering the need for studies that address the relevance of new therapies in the clinical context, research is being carried out on stem cells and their applicability in dentistry, in order to report their use. To this end, it is necessary to describe how it works, check which specialties carry out these treatments, and exemplify their potential in the positive prognosis of health conditions. An integrative review is then carried out through the grouping of various studies, clinical case reports, in vitro and in vivo laboratory research and literature reviews, followed by a targeted search in electronic databases: Google Scholar, PubMed, Library Online Electronic Scientific Library (SciELO), Virtual Health Library (VHL). Therefore, it

¹ Graduando do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio – e-mail: lucasmarquesangelim@outlook.com

² Graduando do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio – e-mail: melohellen40@gmail.com

³ Docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Doutor em Patologia Oral, pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – e-mail: jadson@leaosampaio.edu.br

appears that these classes of cells can be subdivided into some categories and originate from numerous tissues that directly impact their differentiation potential. Its functions are diverse, complex and still little understood or explored due to its recent discovery, but potentially favorable in numerous procedures, requiring dentists and the scientific community to emphasize the need to seek to understand these mechanisms through analysis, research and laboratory tests. Its functions range from the recovery of the periodontium, dentin and vital pulp to salivary glands and functional neurons, being associated with the multiple possibilities of being added to biomaterials, growth factors, medicines, among other compounds. Therefore, it was found that the most diverse clinical specialties of dentistry can be covered by exemplifying the therapeutic resources used. However, more research must be carried out to consolidate clinical protocols.

Keywords: Stem cells. Regeneration. Bioengineering. Growth factors. Cell culture.

1 INTRODUÇÃO

A odontologia evoluiu de forma exponencial em termos técnicos e teóricos. Surgiram novas áreas de abrangência e atuação nos últimos anos, o que impacta diretamente no modo de exercer tal profissão na atualidade. No entanto, mesmo diante de tantas inovações científicas e com a mudança no padrão do estilo de vida dos pacientes, novas problemáticas surgem; doenças sistêmicas e crônicas tornam-se cada vez mais comum, bem como repercussões que impactam o prognóstico de alguns tratamentos, gerando agravos ou surgimento de disfunções na saúde bucal. Muitas dessas implicações são tratáveis em sua fase aguda, mas essas intervenções podem ser invasivas, de alto custo, gerando sequelas ou sendo inestéticos e insuficientes para as demandas contemporâneas (Sui *et al.*, 2020).

Perante essa problemática, vários pesquisadores fizeram inúmeros esforços e uma expressiva busca ativa de terapias regenerativas, através de estudos literários, laboratoriais, *in vitro*, *in vivo* e clínicos. Foi encontrado nas células tronco um grande potencial terapêutico à diversas patologias e aplicável em muitas especialidades da odontologia que engloba procedimentos para melhoria da qualidade de vida, função e estética, além de ser de fácil e segura obtenção. Esse novo método é uma alternativa aos dilemas éticos já que não necessita de fontes embrionárias. A bioengenharia de tecidos e indústria de materiais dentários vem desenvolvendo práticas de obtenção e métodos de cultivo essenciais para tornar cada vez mais viável e acessível esse tipo de tecnologia em saúde. O CFO já publicou a Resolução-157 de 08 de junho de 2015, que assegura essa prática e evidencia a importância desse conhecimento por parte dos cirurgiões-dentistas (Mosaddad *et al.*, 2022. CFO, 2023).

As aplicabilidades contemplam as mais variadas necessidades dos pacientes, já que podem repercutir em uma resolução da queixa principal, mas também numa melhoria da autoestima. Portanto, essa pesquisa torna-se relevante pela necessidade de difundir esses dados científicos e subsidiar novas pesquisas; Para que a bioengenharia seja eficaz, se faz necessária a presença de alguns fatores: as próprias células-tronco, uma matriz extracelular e fatores de crescimento. Existem inúmeros fatores de crescimento envolvidos no desenvolvimento do órgão dentário e suas estruturas anexas, o que torna ainda mais complexo o entendimento desse funcionamento. Atualmente percebe-se uma vasta interação dessa classe de células com as ciências odontológicas, sobretudo no ramo da odontologia regenerativa. Existem consideráveis procedimentos, dentre eles: Regeneração periodontal, reconstruções ósseas, enxertos de numerosos tipos de tecidos, ósteo indução, regeneração pulpar e de glândulas salivares, recursos terapêuticos para fissurados podendo diferenciar-se em neurônios ativos e funcionais com potencial para terapia celular em doenças neurológicas e outros. Tal achado representa uma ferramenta útil para o futuro desenvolvimento de pesquisas (Jesus *et al.*, 2011).

Perante a necessidade de estudos que abordem a importância das novas terapias com CT no âmbito clínico e na tomada de decisões para alguns tratamentos na odontologia é de suma importância a realização de uma compilação bibliográfica acerca desse assunto para, assim, subsidiar a busca por novas pesquisas, além de contribuir para o desenvolvimento da odontologia e suas áreas anexas, auxiliando a compreensão sobre o tema.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi relatar o uso de células-tronco na odontologia e medicina regenerativa; descrever o uso dessas células; verificar quais especialidades executam esses tratamentos e exemplificar a importância das novas terapias no prognóstico de condições de saúde geral, levando em consideração as características e limitações dos biomateriais e tecnologias disponíveis.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão da literatura do tipo sistemática sobre a utilização da terapia com células-tronco na odontologia, baseando-se na pergunta inicial: Como ocorre e quais áreas da odontologia fazem uso das células-tronco. Assim, a metodologia foi dividida nos seguintes passos: inicialmente buscas ativas de estudos acerca do tema, tendo como fonte as bases de dados eletrônicas Google Acadêmico, PubMed,

Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), além de livros didáticos e manuais odontológicos. Nessa etapa foi criado o referencial teórico e selecionadas as palavras chave mais próximas ao tema, que foram “Células tronco”, “Regeneração”, “Bioengenharia”, “Fatores de crescimento” e “Cultura de células”.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, do tipo revisão de literatura, não há nenhum conflito de aspecto bioético.

Foi realizada uma busca direcionada, na qual foram coletados e selecionados, após a leitura, o total de 19 artigos e 1 Resolução do Conselho Federal na amostra final. Não houve restrição quanto ao período investigativo, nem no idioma dos trabalhos nesta fase do estudo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 APLICABILIDADES E CONSIDERAÇÕES EM PERIODONTIA

As células estromais mesenquimais (MSCs) são células-tronco adultas que possuem a capacidade de se diferenciar em vários tipos de células, incluindo osteoblastos, condroblastos e adipócitos. As MSCs podem ser encontradas em vários tecidos do corpo, incluindo o ligamento periodontal que é um tecido conjuntivo que conecta o dente ao osso alveolar, a regeneração periodontal é um processo complexo que envolve a reparação de tecidos danificados, incluindo o ligamento periodontal, o osso alveolar e o cimento dental. A utilização de MSCs derivadas do ligamento periodontal pode ser uma abordagem promissora para a regeneração periodontal, uma vez que essas células são capazes de se diferenciar em células do tecido periodontal. As células estromais mesenquimais (MSCs), derivadas do ligamento periodontal (LP), podem ser usadas para a regeneração do mesmo. Essas células são originadas do LP que são cultivadas em uma matriz de colágeno e outros substratos fazendo com que as MSCs consigam serem aplicadas no local da lesão periodontal, onde as células podem se diferenciar em células do tecido periodontal promovendo a regeneração do tecido danificado. Além disso, as MSCs também podem secretar fatores de crescimento e moléculas que promovem a angiogênese e a regeneração tecidual; Estudos têm demonstrado a eficácia das MSCs derivadas do ligamento periodontal na regeneração do periodonto. Essa fonte de células pode ser uma opção terapêutica promissora para pacientes com doença periodontal avançada ou perda óssea alveolar (Onizuka, 2019).

Foi relatado que existem diferentes tipos de células que podem ser usadas na terapia periodontal: células-tronco mesenquimais (MSCs) e células-tronco (CT) pluripotentes induzidas (iPSCs). As células-tronco podem ser usadas para regenerar esse tecido que foi danificado ou perdido de várias maneiras. Elas podem ser inseridas diretamente no tecido periodontal danificado para ajudar a promover a regeneração tecidual. As CT também podem ser usadas de forma adjunta com biomateriais para ajudar a promover a regeneração do tecido periodontal (Costa, 2008).

As evidências vão além da literatura e perpassam o ambiente clínico. Monjaraz, *et al.*, (2018), em um estudo de caso, relatam sobre a recuperação de um dente comprometido periodontalmente. O estudo objetivou expor um caso de enxerto alógeno bem sucedido de CT mesenquimais da polpa dentária de um dente decíduo de um doador de 07 anos de idade que foram separados da câmara pulpar e processados por digestão enzimática e centrifugação. As células-tronco da polpa dentária (DPSCs) foram cultivadas em uma placa sob um meio essencial de cultura, sem suplementação; foram semeados em uma estrutura seca de esponja de colágeno polivinilpirrolidona liofilizada colocada na área pré-molar inferior esquerda de um paciente de 61 anos com doença periodontal. O acesso à região dos pré-molares inferiores foi através de cirurgia. O paciente foi examinado mensalmente até 1 ano após a intervenção cirúrgica, e a cada 6 meses durante 3 anos após a intervenção para confirmar que o defeito foi preenchido com tecido ósseo e que o novo tecido permanece estável ao longo do tempo (figura 1). Aos 3 e 6 meses após a intervenção cirúrgica, o paciente não apresentou sinais ou sintomas de rejeição. Ao longo desse tempo, a gengiva não mostrou sinais de inflamação, a profundidade da bolsa periodontal e a mobilidade dentária diminuíram em comparação com os achados basais iniciais. Então, se concluiu que a terapia regenerativa foi efetiva, mas ainda se precisa de novos estudos para avaliar possíveis variáveis (Monjaraz *et al.*, 2018).

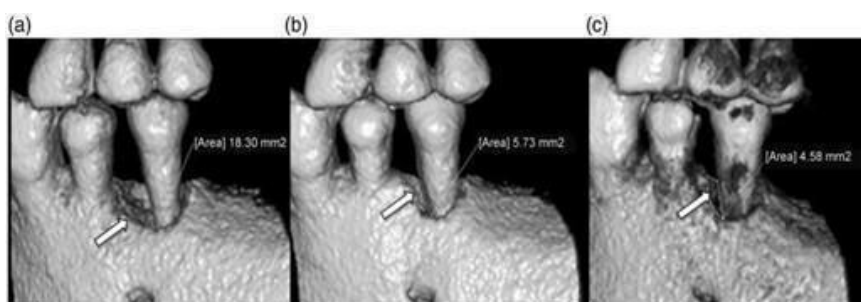


Figura 1

“Imagens de tomografia volumétrica de feixe cônico da área de pré-molar inferior esquerdo de um paciente do sexo masculino de 61 anos com doença periodontal, mostrando: (a) limite da área inicial do defeito ósseo de 18,30 mm² (seta) na linha

de base; (b) área do defeito ósseo reduzida para 5,73 a.2 (seta) três meses após o enxerto de células-tronco da polpa dentária; e (c) área do defeito ósseo reduzida para 4,58 mm² (seta) seis meses após o enxerto de células-tronco da polpa dentária.”(Monjaraz *et al.*, 2018)

3.2 REGENERAÇÃO LIGAMENTO PERIODONTAL

As fibras do ligamento periodontal se interligam o cimento na superfície da raiz do dente, ligando-o ao alvéolo e fixam o dente em posição para dissipar as tensões oclusais, funcionando com um amortecedor. A regeneração do ligamento periodontal é um elemento fundamental para a regeneração periodontal. O resultado ideal seria que as fibras de colágeno regeneradas pudessem ser reinseridas perpendicularmente e firmemente fixadas ao cimento regenerado e ao novo osso (Sun *et al.*, 2023).

A inflamação crônica e a bolsa periodontal podem alterar o funcionamento celular do periodonto patológico, já que uma vez danificado o periodonto tem uma capacidade limitada de regeneração que depende da disponibilidade de células-tronco mesenquimal. Vários tipos de células-tronco mesenquimal permanecem e são responsáveis pelo equilíbrio dos tecidos, servindo como fonte de células progenitoras renovável para gerar outras células ao longo da vida adulta. Além disso, estudos recentes apontam que as células-tronco periodontais podem ser transplantadas em defeitos periodontais sem consequências imunológicas ou inflamatórias tais como: células progenitoras renováveis, derivadas localmente para o local da lesão, para a homeostase do tecido e subsequente diferenciação em ligamento periodontal, cimento e células osteogênicas. Novos tecidos semelhantes a ligamento periodontal foram neoformados por intermédio das células-tronco aos locais do defeito, incluindo a entrega de células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs), células-tronco derivadas de tecido adiposo e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs); as PDLSCs foram cultivados e induzidos osteogenicamente e depois introduzidas em uma estrutura bifásica de fosfato de cálcio (BCP), Em seguida, os andaimes semeados com PDLSC foram transplantados para seis cães (Liu *et al.*, 2019).

A pesquisa foi bem sucedida, pois o transplante de BCP semeado com PDLSC promoveu regeneração periodontal eficaz, incluindo nova formação óssea e ligamento periodontal com fibras de colágeno reorganizadas e regeneradas, inserindo-se no cimento adjacente e no osso na crista óssea, associada ao plexo vascular abundante às 12 semanas. Portanto, os andaimes semeados com PDLSC foram um método promissor para a regeneração periodontal (Liu *et al.*, 2019).

3.3 APLICABILIDADES EM PACIENTES COM FISSURA LABIO PALATAL

As fissuras labiopalatais (FLP) são anomalias congênitas que afetam a formação do lábio e/ou do palato, podendo causar dificuldades na alimentação, na fala e na respiração. O tratamento tradicional envolve cirurgias reparadoras e terapias fonoaudiológicas, mas recentemente, os tratamentos com CT têm sido estudados como uma opção promissora para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com fissuras labiopalatais. Como as CT são células que possuem a capacidade de se diferenciar em vários tipos de tecidos do corpo humano, incluindo o tecido muscular, ósseo e cartilaginoso, isso significa que elas podem ser utilizadas para reparar tecidos danificados ou ausentes, como os tecidos do lábio e do palato em pacientes com fissuras labiopalatais (Soares *et al.*, 2007).

Nas últimas duas décadas, o advento da engenharia de tecido ósseo representa uma alternativa muito promissora que contorna diversas limitações do autoenxerto. Atualmente, existem investigações rigorosas sobre novas estratégias, como terapia gênica e fatores de crescimento osteoindutores, mas, até agora, apenas pequenas séries de pacientes em poucos ensaios clínicos humanos controlados descrevem seu uso no campo cirúrgico craniofacial. Neste estudo, foi exposto pela primeira vez o uso de DDPSC para reconstrução alveolar maxilar em pacientes com FLP. Em conclusão, foi observado que a terapia com CT resulta em regeneração óssea satisfatória com erupção dentária e morbidade reduzida em comparação com o enxerto ósseo tradicional da crista ilíaca e rhBMP-2 (Tanikawa *et al.*, 2020).

Os resultados dos estudos sobre o uso de CT no tratamento de fissuras labiopalatais são promissores, mas ainda há muitas questões a serem resolvidas antes que essa terapia se torne amplamente disponível. Alguns dos desafios incluem a identificação das melhores fontes de células-tronco, a determinação da melhor forma de aplicá-las no local da fissura e a avaliação da segurança e eficácia a longo prazo da terapia com células-tronco (Soares *et al.*, 2007).

Foi relatado por Tanikawa *et al.*, (2020) que para superar a morbidade do local doador durante a reconstrução alveolar maxilar secundária em pacientes com fissura labiopalatal, muitos esforços inovadores em relação a vários substitutos ósseos vêm sendo realizados. No entanto, a falta de bioatividade, as fragilidades biomecânicas e a suscetibilidade a infecções ainda prejudicam o uso da maioria deles, e mesmo para proteínas morfogenéticas ósseas, recentemente sugeridas como uma alternativa eficaz surgiu restrições significativas em

relação a altos custos e eventos adversos graves. Este estudo selecionou dois grupos de pacientes com idades entre 8 e 12 anos e comparou o uso de diferentes técnicas que se resumia na aplicação de “Um milhão de células tronco da polpa do dente decíduo (DDPSC) que foram semeadas a 250 mg de Bio-Oss Collagen® (Geistlich Biomaterials AG, Wolhusen, Alemanha) 24 horas antes do procedimento cirúrgico e, para cada paciente, dois a quatro conjuntos foram preparados,” em comparação com outras técnicas como o procedimento cirúrgico tradicional da crista ilíaca e também em comparação com o uso da proteína morfogênica óssea humana recombinante-2 (rhBMP-2). O procedimento cirúrgico e a exposição do defeito alveolar foram realizados da mesma forma padronizada e pela mesma equipe cirúrgica de controles históricos.

Os tratamentos com CT para pacientes com fissuras labiopalatais são uma área de pesquisa promissora, mas ainda em fase experimental e mais estudos são necessários antes que essa terapia possa ser oferecida como uma opção de tratamento padrão para esses pacientes (Figura 2).

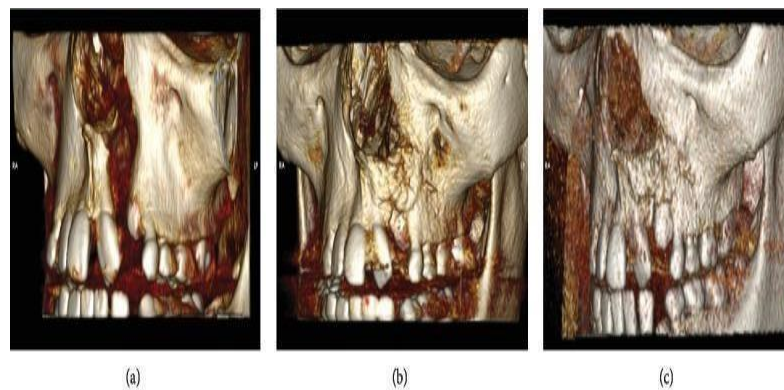


Figura 2

“Paciente que recebeu enxerto de engenharia de tecido ósseo alveolar (DDPSC associado a 250 mg de Bio-Oss Collagen®). Imagens de tomografia computadorizada do mesmo paciente mostrando o preenchimento da fissura alveolar por osso 6 e 12 meses após o uso de estratégias de engenharia de tecido ósseo (DDPSC associado ao Bio-Oss Collagen®) e a erupção do dente canino após 12 meses” (Tanikawa *et al.*, 2020).

3.4 REGENERAÇÃO DA GLÂNDULA SALIVAR

A importância desse tópico é mostrar o potencial das CT nas doenças bucais em relação a falta de produção de saliva, como síndrome de Sjögren, doenças granulomatosas, doença do enxerto contra o hospedeiro, fibrose cística, diabetes não controlada, infecção pelo

vírus da imunodeficiência humana, doença da tireóide e doença hepática em estágio avançado. A saliva é necessária para a digestão, lubrificação, homeostase oral e proteção contra vários riscos microbianos e ambientais. Assim, a falta de produção de saliva pode causar vários eventos patológicos. A cárie desenfreada, mucosite dolorosa, infecções fúngicas orais, perda de paladar, déficits de fala e dificuldade de deglutição, são exemplos desses eventos (Lombaert *et al.*, 2016).

Os pesquisadores foram capazes de resgatar a hipossalivação em um modelo de camundongo *in vivo*. A regeneração da glândula salivar é um processo complexo que envolve a proliferação e diferenciação de CT presentes no tecido glandular. As CT são capazes de se dividir e se diferenciar em células especializadas, como as células epiteliais e mioepiteliais, que são responsáveis pela produção e liberação de saliva (figura 3).

Existem várias abordagens terapêuticas que visam promover a regeneração da glândula salivar, incluindo o uso de CT e organóides teciduais. As CT podem ser obtidas a partir de várias fontes, incluindo a medula óssea, o tecido adiposo e o próprio tecido glandular. Essas células são capazes de se diferenciar em células epiteliais e mioepiteliais que podem ser usadas para repovoar a glândula salivar danificada. Os organóides teciduais são estruturas tridimensionais que são cultivadas a partir de CT e outras células do tecido glandular. Esses organóides são capazes de se diferenciar em células epiteliais e mioepiteliais que podem ser usadas para reparar a glândula salivar danificada. Além disso, outras abordagens terapêuticas incluem o uso de fatores de crescimento, terapia gênica e terapia com CT induzidas que podem ser usados para promover a regeneração da glândula salivar. Em resumo, a regeneração da glândula salivar é um processo complexo que envolve a proliferação e diferenciação de células-tronco e outras células do tecido glandular (Hajiabbas *et al.*, 2022).

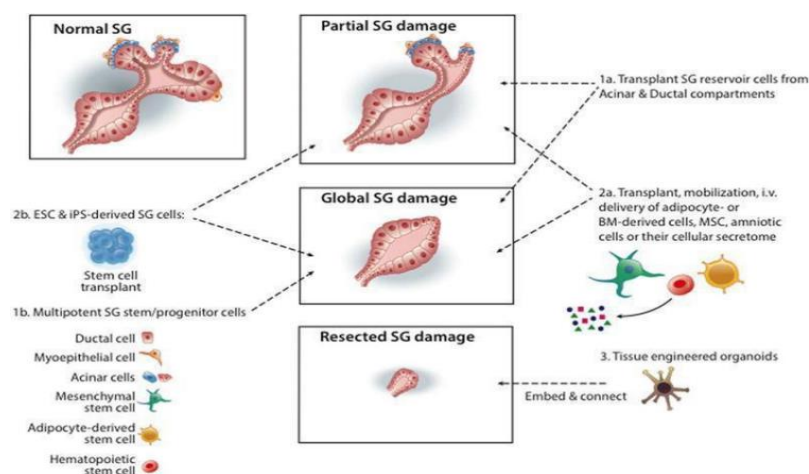


Figura 3

“Terapias propostas para regenerar glândulas salivares (SGs) irradiadas. Diferentes tipos de células epiteliais são mantidos durante a homeostase: células ductais (intercaladas, estriadas, túbulos convolutos granulares e excretorios), células mioepiteliais e células acinares. Quando as glândulas são parcial ou globalmente lesadas, as células epiteliais podem sofrer apoptose e/ou sofrer dano funcional. (1a) Células reservatórias dos compartimentos acinar e ductal poderiam então ser transplantadas após a radiação para reparar localmente os epitélios. (2a) Da mesma forma, adipócitos, células derivadas da medula óssea (BM), células-tronco mesenquimais (MSC) e/ou células amnióticas podem ser transplantadas, mobilizadas ou administradas por via intravenosa (iv) para auxiliar nos mecanismos de reparo. Eles podem participar na formação de tipos de células glandulares ou estimular células sobreviventes à radiação com seu secretoma celular. (1b) Após o dano global do SG, o transplante de hastes/progenitores epiteliais específicos multipotentes do SG demonstrou reparar funcional e morfológicamente o tecido. (2b) Transplantes de células-tronco embrionárias (ESC) e iPS (células-tronco pluripotentes induzidas) também foram explorados para substituir tipos de células glandulares perdidas. (3) Quando os SG são ressecados, os organoides de engenharia de tecidos *in vitro* podem ser incorporados na matriz extracelular e/ou biomateriais e colocados no leito glandular para se conectar com os resíduos de tecido remanescentes”(Lombaert *et al.*, 2016).

Abreviaturas: BM, medula óssea; MSC, células-tronco mesenquimais; ESC, células-tronco embrionárias.

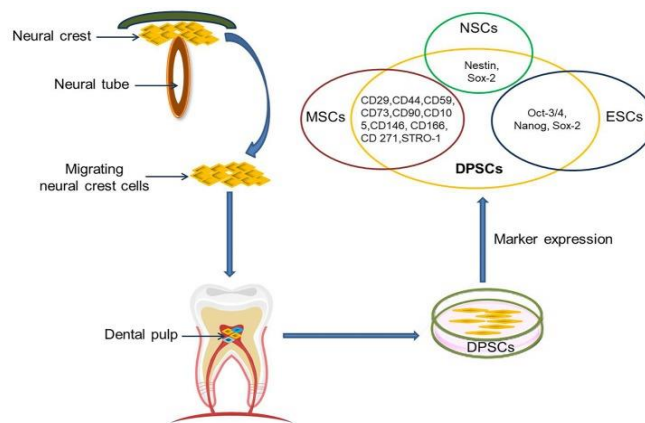
3.5 REGENERAÇÃO NERVOSA

A terapia com (DPSCs) para acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico é uma técnica nova e ainda está em fase de pesquisa. A intenção dessa terapia é usar células-tronco DPSCs para ajudar a regenerar o tecido cerebral danificado após um AVC isquêmico. As DPSCs são células-tronco encontradas na polpa dos dentes que têm a capacidade de se transformar em vários tipos de células, incluindo células nervosas. A teoria é que, quando as DPSCs são injetadas no cérebro após um AVC isquêmico, elas podem ajudar a regenerar o tecido cerebral danificado e melhorar a função neurológica. No entanto, ainda existem muitas incertezas sobre a eficácia e a segurança dessa terapia. Atualmente, a terapia com células-tronco DPSCs para AVC isquêmico está sendo investigada em ensaios clínicos para avaliar sua segurança e eficácia em humanos (Mosaddad *et al.*, 2022).

É importante lembrar que essa terapia ainda não é uma opção de tratamento comprovada para AVC isquêmico e é considerada experimental. Esse estudo retrata as principais características da DPSC, incluindo expressão de marcadores de superfície, potencial de proliferação e diferenciação, capacidade de secreção de citocinas e fator trófico, bem como efeitos terapêuticos *in vitro* e *in vivo* (figura 4). O acidente vascular cerebral isquêmico é uma das principais causas de incapacidade e mortalidade em todo o mundo, mas

os tratamentos restauradores eficazes são muito limitados no momento (Mosaddad *et al.*, 2022).

A polpa dentária é um tecido mole localizado no centro dos dentes que é composto por vasos sanguíneos, fibras neurais e tecido conjuntivo; ela contém tecido mesenquimal e ectodérmico, bem como células da crista neural, logo, as DPSCs são candidatas em potencial para terapia de doenças neurológicas. As NSCs (Células tronco neurais) derivadas do cérebro são consideradas uma população promissora para o tratamento do AVC devido à sua capacidade de autorrenovação e diferenciação em tipos de células neurais, os feitos de DPSCs após AVC Isquêmico in vivo, em humanos, podem se diferenciar em neurônios funcionalmente ativos sob condições de cultura apropriadas. Estudos anteriores sugeriram que as DPSCs humanas potencialmente se diferenciam em progenitores neurais funcionais ou neurônios que podem se integrar ao cérebro (Lan *et al.*, 2019).



0

Figura 4 - “Origem, isolamento e expressão de marcadores de DPSCs. As DPSCs se originam da migração das células da crista neural, chegando ao repouso na polpa dentária, e expressam marcadores que se sobrepõem a MSCs, ESCs e NCSs.” (Lan *et al.*, 2019).

3.6 REPARAÇÃO E REGENERAÇÃO DENTÁRIA

Os sistemas de cultura de tecidos in vitro tridimensionais (3D) altamente especializados, baseados em engenharia biomédica, são usados para reproduzir e estudar as interações moleculares e celulares que controlam o desenvolvimento e a regeneração dos dentes, incluindo aquelas que controlam a homeostase das DSCs. Eles podem servir como uma plataforma valiosa Regeneração de tecidos baseada em DSCs (Chai, Slavkin, 2003).

Os resultados das pesquisas demonstram que as DSCs estão envolvidas no processo de formação da dentina reparadora e as células são recrutadas dos nervos periféricos e das estruturas vasculares, mas o processo de migração e os fatores que desencadeiam essas respostas ainda não foram bem estabelecidos, o que se sabe é que tem participação de inúmeras citocinas e fatores de crescimento que precedem o desenvolvimento e diferenciação de DPSC, incluindo o TGF- β (Fator de Crescimento Transformante Beta) e alguns genes responsáveis (Chai, Slavkin, 2003).

Conforme descrito anteriormente por Chai e Slavkin (2003), as DPSCs são derivadas da crista neural, um dos quatro tipos de tecido embrionários que geram todos os tecidos do corpo dos vertebrados (endoderme, mesoderme, ectoderme, crista neural).

A regeneração da função da polpa envolve não apenas a capacidade de dentinogênese, mas também a habilidade de reparar vasos sanguíneos e nervos na polpa para garantir nutrição adequada e viabilidade celular, e restaurar as defesas contra potenciais patógenos. Também é necessária a capacidade de manter a defesa contra eventuais condições fisiopatológicas como pulpíte, periodontite e trauma. A terapia pulpar para reparar polpa parcialmente danificada tem sido usada com sucesso em clínicas odontológicas onde a endodontia regenerativa se concentra na revitalização e na manutenção do desenvolvimento radicular contínuo em dentes permanentes imaturos (Oshima *et al.*, 2011).

Atualmente, milhares de tratamentos endodônticos são realizados no mundo todo, de forma tradicional, substituindo a polpa por materiais obturadores como cimentos endodônticos e guta percha, mas, recentemente, as Terapias Endodônticas Regenerativas (RETs) têm se concentrado na regeneração pulpar total, na tentativa de substituir esses materiais sintéticos por uma revitalização total através da diferenciação dessas células (Zhang, 2021).

3.7 REGENERAÇÃO PULPAR

A polpa é um tecido bastante vascularizado e innervado que tem como função: nutrição, sensibilidade e reparo, a perda da polpa ocasiona a perda dessas funções e o tratamento seria endodôntico, também chamado de tratamento de canal que é um procedimento odontológico de altas taxas de sucesso e eficaz, porém após a terapia de canal radicular (ECR) os dentes são suscetíveis à defesa da polpa alterada e função sensorial, até mesmo fraturas, como consequência da perda de polpa, embora seja um tratamento convencional usando hidróxido

de cálcio ou agregado de trióxido mineral (MTA) podem resultar em fraturas por conta das paredes finas do canal, e o hidróxido de cálcio a longo prazo pode provocar a fratura da raiz. Estudos indicam que 48% das pessoas com dentes saudáveis têm lesão Endodôntica (Xie *et al.*, 2021).

Segundo os autores, o ECR é um dos principais tratamentos de doenças pulpares, mas existem complicações como sensibilidade a técnica, reinfecção, perda da função da polpa, e a idade, por isso buscam-se alternativas de estratégias clínicas para o tratamento.

A regeneração da polpa depende das estruturas de regeneração que fazem parte de sua anatomia e variações, como por exemplo: vasos sanguíneos ricos em fibras nervosas e raiz reabsorvida ou dentina cervical ou apical. Existem estratégias de combinações com as células-tronco para promover a restauração funcional da estrutura e fisiológica nos tecidos danificados. As células-tronco com seu efeito multidirecional, são integradas a engenharia tecidual moderna com intuito de regeneração, principalmente quando se tem muitos danos. Várias estratégias de aplicação de células-tronco prometem regenerar um complexo pulpo dental e promover a tradução de experimentos laboratoriais em aplicações clínicas (Xie *et al.*, 2021).

Existem várias fontes dessas células no meio bucal como células-tronco de tecidos da polpa dentária de dentes permanentes, e outras como células-tronco mesenquimais derivadas de tecidos dentários, como células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs), células precursoras do folículo dentário (DFPCs), células-tronco da papila apical (SCAPs). As células-tronco de tecidos da polpa dentária de dentes permanentes e decíduos têm autorrenovação e diferenciação multidirecional e podem se diferenciar em odontoblastos, e também em células endoteliais e nervosas e secretar muitas proteínas reguladoras para angiogênese e neurogênese; podem formar tecido conjuntivo semelhante ao tecido pulpar nativo como é exemplificado na (figura 5), fazendo com que a DPSCs seja ideal para a regeneração da polpa (Xie *et al.*, 2021).

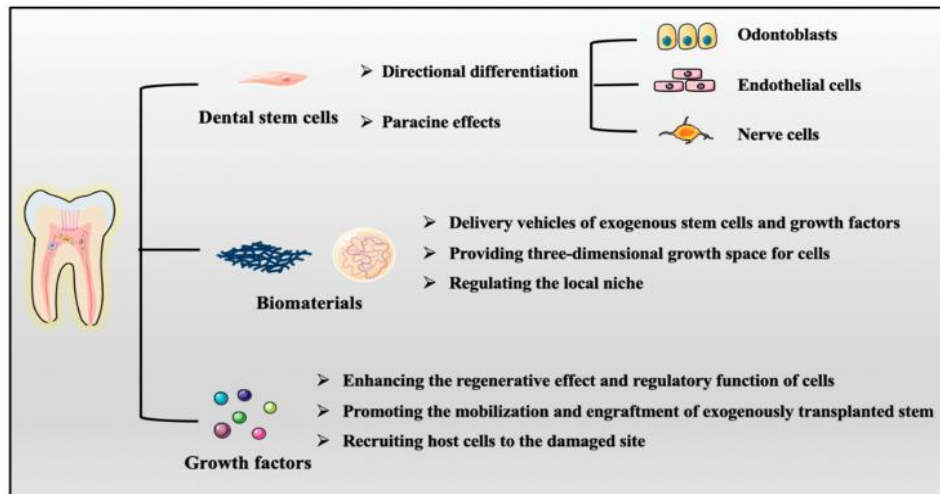


Figura 5 - “Três elementos chave na regeneração pulpar: células-tronco dentárias, biomateriais e fatores de crescimento” (Xie *et al.*, 2021).

A primeira experiência foi feita em um modelo de cão, DPSCs transfectados por fator de crescimento 11 (Gdf11) cultivado como uma pelota. Vários fatores de crescimento usados para regeneração têm requisitos como: regeneração de polpa/dentista, regeneração vascular e regeneração neuronal. Alguns estudos clínicos mostraram melhorias. Nakashima, *et al.* (2017) transplantaram DPSCs autólogos combinados com Fator Estimulante de Granulócitos Colônia (G-CSF) de grau boa práticas de fabricação (GMP) em cinco pacientes adultos com pulpíte irreversível, entre os quais quatro pacientes demonstraram uma resposta positiva; logo depois a tomografia computadorizada mostrou formação de dentina em três dos cinco pacientes.

Feitosa *et al.* (2017) desenvolveram um método de terapia endodôntica com a autotransplante de polpa dentária em três pré-molares de raiz única necessários para o ECR, do próprio terceiro molar dos pacientes. Nos acompanhamentos de 3 e 6 meses, a vitalidade positiva da polpa e a regressão das lesões periapicais foram verificadas, e após 9 a 12 meses todos os dentes foram revascularizados. O autotransplante se tornou promissor para a regeneração da polpa, mas ainda precisa de ensaios clínicos. O transplante combinados com células-tronco competentes, citocinas e biomateriais, podem formar tecido pulpar (Feitosa, *et al.*, 2021) (Nakashima *et al.*, 2017).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudiosos comprovam a possibilidade de recuperação de variados tecidos concluindo a eficácia das células-tronco em terapias regenerativas, em procedimentos endodônticos com a formação de uma nova polpa, na regeneração da glândula salivar, recuperação de osso alveolar em pacientes com mobilidade dentária, regeneração de ligamento periodontal, reparação de fissuras, lábio palatinas e a capacidade de diferenciação em neurônios funcionais. Evidentemente, as células são associadas em seu uso aos biomateriais que variam de acordo com as necessidades e objetivos do tratamento, bem como: proteínas, enxertos, scaffolds, marcadores de expressão gênica, nutrientes e minerais entre outros.

Incontestavelmente sabe-se da importância de um aprofundamento teórico e prático nesse segmento e do acompanhamento e monitoramento a longo prazo dos casos já realizados para entender como esse instrumento atua em seres humanos antes da ampla difusão das técnicas abordadas, para prover segurança e previsibilidade aos pacientes e suas possíveis intercorrências, bem como a elaboração de protocolos e normativas que guiem essas práticas considerando todos os fatores envolvidos.

Dessa maneira, para conseguir verificar a efetividade e variações dos resultados das pesquisas, conclui-se a necessidade de uma coleta de dados amostrais ainda maiores para analisar aspectos mais variados e a continuidade dos estudos.

REFERÊNCIAS

CFO. Conselho Federal de Odontologia. RESOLUÇÃO CFO-157, de 08 de junho de 2015. **Terapias avançadas, em especial, o uso de células-tronco.** Disponível em: <<https://sistemas.cfo.org.br/visualizar/atos/RESOLU%C3%87%C3%83O/SEC/2015/157>> Acesso em: 20 Nov. 2023.

CHAI, Y, SLAVKIN, HC. Prospects for tooth regeneration in the 21st century: a perspective. **Microsc Res Tech.** 2003 Apr 1;60(5):469-79. doi: 10.1002/jemt.10287. PMID: 12619122.

COSTA, E. F.; FISCHER, R. G.; FIGUEREDO, C. M. S.; Aplicação de células-tronco na terapia periodontal. **Rev. bras. odontol.**, Rio de Janeiro.; V. 65.; P. 126-130, jan./jun. 2008.

FEITOSA, V, P.; MOTA, M, NG, VIEIRA LV, DE PAULA DM, GOMES LLR, SOLHEIRO LKR, AGUIAR NETO MA, CARVALHO DAL, SILVESTRE FA. Dental Pulp Autotransplantation: A New Modality of Endodontic Regenerative Therapy-Follow-Up of 3 Clinical Cases. **J Endod.** 2021 Sep;47(9):1402-1408. doi: 10.1016/j.joen.2021.06.014. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175322.

HAJIABBAS, M.; D'AGOSTINHO, C.; STANNY, J. S.; TRAN, S. D.; SHAVANDI, A.; DELPORTE, C. Bioengineering in salivary gland regeneration. **Journal of Biomedical Science**, v. 29, n. 1, 6 jun. 2022.

JESUS, A. A.; SOARES, M. B. P.; SOARES, A. P.; NOGUEIRA, R. C.; GUIMARÃES, E. T.; ARAÚJO, T. M.; SANTOS, R. R.; Coleta e Cultura de Células-Tronco obtidas da polpa de dentes decíduos: técnica e relato de caso clínico. **Dental Press Journal of Orthodontics**. 2011 Dez. doi.org/10.1590/S2176-94512011000600017.

LAN. X.; SUN. Z.; CHU. C.; BOLTZE. J.; LI. S. Dental Pulp Stem Cells: An Attractive Alternative for Cell Therapy in Ischemic Stroke. **Front Neurol**. 2019 Aug 2. doi: 10.3389/fneur.2019.00824.

LIU, J.; RUAN, J.; WEIR, M. D.; REN, K. ; SCHNEIDER, A. ; WANG, P.; OATES, T. W.; CHANG, X.; XU, H. H. K. Periodontal bone-ligament-cementum regeneration via scaffolds and stem cells. **Cells**, v. 8, n. 6, p. 537, 2019. doi: [10.3390/cells8060537](https://doi.org/10.3390/cells8060537).

LOMBAERT, I.; MOVAHEDNIA, M. M.; ADINE, C.; FERREIRA, N. J.; Revisão Concisa: Regeneração da Glândula Salivar: Abordagens Terapêuticas de Células-Tronco a Organoides Teciduais. **Stem Cells Translational Medicine**. 15 Julho 2016. Doi.org/10.1002/stem.2455.

MONJARAZ.H.B.; OSORIO.S.E.; MARTÍNEZ. L.E.; ZAVALA.A.A.; NÚÑEZ.M.M.V.; Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. **Journal of International Medical Research**. 2018 Jul; doi: 10.1177/0300060518773244.

MOSADDAD, S. A.; RASOOLZADE, B.; NAMANLOO, R. A.; AZARPIRA, N.; DORTAJ, H. Stem cells and common biomaterials in dentistry: a review study. **Journal of Material Science. Materials in Medicine**. Published online 2022 Jun 18. doi:10.1007/s10856-022-06676-1.

NAKASHIMA, M. IOHARA, K.; MURAKAMI, M.; NAKAMURA, H.; SATO, Y.; ARIJI, Y.; MATSUSHITA, K.; Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. **Stem Cell Research & Therapy**. 2017 Mar 9;8(1):61. doi: 10.1186/s13287-017-0506-5. PMID: 28279187; PMCID: PMC5345141.

ONIZUKA, S.; IWATA, T.; Aplicação de folhas de células estromais mesenquimais multipotentes derivadas do ligamento periodontal para regeneração periodontal. **International Journal of Molecular Sciences** , v. 20, n. 11, pág. 2796, 2019. doi.org/10.3390/ijms20112796.

OSHIMA, M, MIZUNO, M, IMAMURA, A, OGAWA, M, YASUKAWA, M. Functional Tooth Regeneration Using a Bioengineered Tooth Unit as a Mature Organ Replacement Regenerative Therapy. **PLOS ONE**. 2011 julho 12 6(7): e21531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021531>.

SOARES, A. P.; KNOP, L. A. H.; JESUS, A. A.; ARAUJO, T. M.; Células-tronco em odontologia. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 12, n.1, p.33-40, 2007.

SUI, B.; WU, D.; XIANG, L.; FU, Y.; KOU, X., SHI, S.; Células-tronco da polpa dentária: da descoberta à aplicação clínica. **Journal of endodontics**. v.46, edição. 9. Setembro 2020. Doi.org/10.1016/j.joen.2020.06.027.

SUN L, DU X, KUANG H, SUN H, LUO W, YANG C. Stem cell-based therapy in periodontal regeneration: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. **BMC Oral Health**. 2023 Jul 15;23(1):492. doi: 10.1186/s12903-023-03186-6. PMID: 37454056; PMCID: PMC10350264.

TANIKAWA.S.Y.D.; PINHEIRO. G. C. C.; ALMEIDA. A. C. M.; OLIVEIRA. M. C. G. R. C.; COUNTRY. A. R.; ROCHA. L.D.; BUENO. F.D.; Deciduous Dental Pulp Stem Cells for Maxillary Alveolar Reconstruction in Cleft Lip and Palate Patients. **Stem Cells International**. 2020 Mar 12. doi: 10.1155/2020/6234167.

XIE, Z, SHEN, Z, ZHAN, P, YANG, J, HUANG, Q, HUANG, S, CHEN, L, LIN, Z. Functional Dental Pulp Regeneration: Basic Research and Clinical Translation. **Int J Mol Sci**. 2021 Aug 20;22(16):8991. doi: 10.3390/ijms22168991. PMID: 34445703; PMCID: PMC8396610.

ZHANG, W.; YELICK, P, C. Tooth Repair and Regeneration: Potential of Dental Stem Cells. **Trends Mol Med**. Publicado on-line. V.27, P. 501-511, Março 2021. doi: 10.1016/j.molmed.2021.02.005

