

APLICABILIDADE DAS CÉLULAS-TRONCO DENTÁRIAS NA REGENERAÇÃO TECIDUAL

Brenda Esther Fialho Torre¹, Gustavo Henrique Nacthergalle Ferreira Pinto², Leticia Amorim Caldeira de Oliveira³, Marcella Rocha Moraes⁴, Michelle Cristina Rodrigues⁵, Vítor Francesconi Rodrigues⁶

Recebido em: 21.06.2023

Aprovado em: 07.07.2023

Resumo: As células-tronco podem ser definidas como células que são capazes de se autorrenovarem e se diferenciarem em várias linhagens. Por serem obtidas do próprio paciente, elas não desencadeiam rejeição imunológica, respondem aos fatores de crescimento inerentes ao hospedeiro e não incorrerem em limitações éticas e morais. Uma das fontes de células tronco é a proveniente da polpa de dentes decíduos, que tem como vantagem o fácil acesso e o fato de não serem órgãos vitais, uma vez que geralmente são descartados após a esfoliação, fazendo com que as células tronco provenientes da polpa dentária sejam um atrativo para testes de segurança e viabilidade terapêutica. A perda dentária e dos tecidos periodontais podem resultar em movimentação dos dentes remanescentes, dificuldade na mastigação, fonação, desequilíbrio na musculatura, comprometimento da estética dentária e do sorriso, comprometendo também a autoestima do indivíduo. Já existem diversas terapias para substituição dos órgãos dentários, porém, todas são baseadas em técnicas não-biológicas e sujeitas a falhas. A busca para obtermos mecanismos para a utilização de células-tronco na regeneração tecidual e, conseqüentemente, na reposição de tecidos bucais é constante. O objetivo do presente estudo é discutir, por meio de uma revisão de literatura, a

¹ Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário Newton Paiva

² Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Newton Paiva

³ Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário Newton Paiva

⁴ Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário Newton Paiva

⁵ Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário Newton Paiva

⁶ Coordenador e Professor do Curso de Odontologia - Centro Universitário Newton Paiva

importância do uso de células-tronco na odontologia, elucidando suas possíveis fontes nos tecidos orais, principalmente no que diz respeito a polpa dentária, além da sua aplicabilidade nas diversas áreas da odontologia.

Palavras-chave: células-tronco; regeneração tecidual; polpa dentária; terapia celular.

Applicability of dental stem cells in tissue regeneration

Abstract: Stem cells can be defined as cells that are able to self-renew and differentiate into various lineages. Because they are obtained from the patient, they do not trigger immunological rejection, respond to growth factors inherent to the host and do not incur ethical and moral limitations. One of the sources of stem cells is the pulp of deciduous teeth, which has the advantage of easy access and the fact that they are not vital organs, since they are usually discarded after exfoliation, causing the stem cells from the pulp to dentistry are attractive for safety tests and therapeutic viability. Loss of teeth and periodontal tissues can result in movement of the remaining teeth, difficulty in chewing, phonation, muscle imbalance, impairment of dental aesthetics and smile, also compromising the individual's self-esteem. There are already several therapies for replacing dental organs, however, all are based on non-biological techniques and subject to failure. The search for mechanisms for the use of stem cells in tissue regeneration and, consequently, in the replacement of oral tissues is constant. The aim of this study is to discuss, through a literature review, the importance of using stem cells in dentistry, elucidating their possible sources in oral tissues, especially with regard to the dental pulp, in addition to their applicability in the various areas of dentistry.

Keywords: stem cells; tissue regeneration; dental pulp; cell therapy.

1 INTRODUÇÃO

As células-tronco podem ser definidas como aquelas capazes de se autorrenovarem e de se diferenciarem em várias linhagens. Elas já foram isoladas

de vários tecidos humanos, incluindo medula óssea, tecido neural e pele (LEAL, 2007). Elas são de grande interesse para a ciência, pois possuem a capacidade de estimular a regeneração tecidual e, conseqüentemente, apresentam diversas perspectivas terapêuticas, fato que torna possível sua utilização na Odontologia (JESUS et al., 2011). Contudo, ainda existem limitações na sua obtenção, cultivo e controle da proliferação e diferenciação, o que suscita a busca de novas fontes, técnicas e aplicações (SOUZA, 2008). As células tronco podem ser classificadas de acordo com a sua origem em embrionárias ou adultas (ZAGO; COVAS, 2006). As células tronco adultas estão presentes em diversos tecidos, como pâncreas, medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical (JESUS et al., 2011). Por serem obtidas do próprio paciente, essas células apresentam as vantagens de não desencadear rejeição imunológica, responderem aos fatores de crescimento inerentes ao hospedeiro, além de não incorrerem em limitações éticas e morais (ZAGO; COVAS, 2006). Recentemente foi descoberta uma nova fonte de células tronco proveniente da polpa de dentes decíduos. O seu fácil acesso e o fato de não serem órgãos vitais, e que normalmente são descartados após a esfoliação, provêm um atrativo para testes de segurança e viabilidade terapêutica (MIURA et al., 2003).

A peculiaridade da estrutura das células-tronco dentária permite que, em condições apropriadas, elas se convertam em tipos diferentes de células com o objetivo de promover a restauração de tecidos por meio de tratamentos específicos, se caracterizando por poder viabilizar mais uma nova forma de terapêutica.

Vários estudos têm demonstrado que os tecidos dentais podem ser uma fonte fácil e eficiente de células-tronco, com capacidade de expansão e de diferenciação em diversas células. Nesse contexto, evidenciam-se alguns estudos que demonstram a eficácia dessas células e como as células-tronco originárias da polpa dentária podem ampliar a perspectiva e as opções de tratamento. Seu

uso é de fato algo que traz novas perspectivas para a cura de doenças crônicas e degenerativas, sendo que os pacientes poderão ter mais uma opção de tratamento, visando o favorecimento do prognóstico. Já os profissionais, discentes e pesquisadores, poderão utilizar deste material para viabilizar intervenções odontológicas com mais sucesso, além de possibilitar o embasamento de outros estudos que contemplem a mesma temática.

2 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter narrativo com o foco voltado para a aplicabilidade do uso das células-tronco de origem dentária na regeneração tecidual. A fim de construir o referencial teórico, realizou-se uma busca nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando os descritores em português “células-tronco”, “terapia celular” e “regeneração tecidual”, sem restringir o tipo de estudo. Para a seleção dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: i) publicações realizadas entre 2000 e 2022; ii) publicações na língua portuguesa e inglesa; e iii) publicações na íntegra, acessíveis e concordantes com a temática. Foram encontrados 75 artigos pertinentes, os quais foram avaliados por meio do título, resumo e de seu texto completo. Após remoção de artigos duplicados e aplicação dos critérios de inclusão, selecionou-se 24 estudos que compuseram a amostra final com informações coerentes e relevantes para a compreensão do tema abordado.

3 DISCUSSÃO

Segundo Silva et al. (2019), a terapia com células-tronco tem despertado muito interesse pelo público científico, devido ao potencial dessas células indiferenciadas de preservar sua própria população e de se diferenciar em células de diversos tecidos. Silva Rosales et al. (2015) complementam e afirmam que as células-tronco são células indiferenciadas definidas pela capacidade de auto-

renovação e diferenciação em células maduras. São classificadas segundo seu potencial de desenvolvimento em totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes.

Miura et al. (2013) destaca que a utilização de células-tronco pode representar uma alternativa terapêutica para muitas doenças, como a diabetes, anomalias congênitas, injúrias do tecido nervoso, mal de Parkinson, Alzheimer, além de exposições pulpares, defeitos periodontais e a perda do órgão dentário.

Nesse contexto, a produção de células-tronco embrionárias humanas apresenta restrições legais e éticas por envolver a destruição de embriões humanos, conforme Itoh et al. (2018). Esse dilema ético, bem como um possível potencial oncogênico, tem levado a muitas críticas. No entanto, os autores discorrem que a utilização de células-tronco originárias de tecidos dentários com finalidade terapêutica evitaria o problema ético.

Xiong et al. (2013) afirmam que as células-tronco adultas de origem dentária humana se dividem atualmente em seis tipos: células-tronco de polpa dentária adulta (DPSC), células-tronco de polpa de dente decíduo esfoliado (SHED), células-tronco de ligamento periodontal (PDLSC), células-tronco de folículo dentário (DFSC), células-tronco da papila apical (SCAP) e células-tronco do periósteo da tuberosidade maxilar (OPSC). Além disso, já se isolaram células-tronco através de raspado de osso alveolar.

As células-tronco dentárias estão prontamente acessíveis de forma minimamente invasiva, de acordo com Taghipour et al. (2010). Os autores ainda mencionam que armazenar células-tronco de origem dentária é uma alternativa razoável quando comparada com a obtenção de outras fontes, como a embrionária. Contudo, o potencial cancerígeno dessas células deve continuar sendo investigado, a fim de evitar intercorrências indesejadas devido a sua utilização.

Li et al. (2016) afirmam que as maiores perspectivas do uso de células-tronco de origem dentária seriam exatamente na construção e/ou reconstrução de tecidos orais, como novos dentes inteiros. Wu et al. (2018) acrescentam e ponderam que existem diversas oportunidades de obter as células-tronco dentárias, em diferentes estágios da vida, mas o melhor momento seria na infância, período da dentição decídua, pois nessa época as células se mostram mais fortes, saudáveis e proliferativas

Segundo Gronthos et al. (2012), o uso de tecido pulpar de dentes humanos como fonte de células-tronco tem sido amplamente investigado, já que estudos demonstram eficiência na formação tanto de tecidos relacionados às estruturas dentária, como de tecidos para outras estratégias e terapias celulares. Yang et al. (2020) acrescentam e afirmam que a polpa dentária é um tecido conjuntivo frouxo localizado na parte central dos dentes, consistindo em pequenos vasos sanguíneos, nervos e várias células, incluindo as células-tronco da polpa dentária, sendo essas as primeiras células-tronco derivadas da cavidade oral a serem descobertas.

Em 2017, Nakashima et al. mostraram ser possível estimular a regeneração de nova polpa *in situ* em dentes pulpectomizados humanos, utilizando DPSCs. Assim, em 5 pacientes com pulpíte irreversível (sem qualquer tipo de lesões periapicais), os canais foram instrumentados e desinfetados e o ápice foi preparado para se encontrar com 0.45-0.55mm, de modo a propiciar a vascularização. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada foram realizadas após 24 semanas e revelaram um tecido regenerado semelhante a polpa, com resposta positiva aos testes pulpares elétricos e com nova aposição de dentina, na maioria dos casos. No entanto, deve-se considerar que o tratamento referido foi efetuado em um dente com polpa vital, onde a carga bacteriana é significativamente menor quando comparada com a de um dente

necrótico. Com isso, ainda são necessários mais estudos para comprovar a segurança a longo prazo, bem como a inexistência de reações adversas.

As células-tronco mesenquimatosas derivadas da polpa (DPSC) costumam atrair a atenção dos investigadores, principalmente porque além de apresentarem uma boa capacidade de diferenciação osteogênica, propriedades imunomodulatórias e parácrinas favoráveis e uma elevada taxa de proliferação, possuem também facilidade de obtenção e isolamento (colhidas a partir de dentes extraídos), convertendo-as numa ótima fonte alternativa de células para este propósito, conforme discorre Ajar, Sharma e Dias (2015).

No mesmo sentido, o estudo feito por Li et al. (2016) foi inovador no contexto de ser o pioneiro a avaliar o potencial de diferenciação das células-tronco derivadas de tecidos inflamatórios da polpa dentária (DPSCs-IPs) no processo da regeneração tecidual. Uma das vantagens dessas células, citadas pelos autores, é de que são derivadas dos tecidos inflamatórios da polpa dentária que são sempre tomadas como resíduos, sendo a sua coleta viável no sentido de não gerar um novo dano ao paciente para ser processada. Além disso, observaram uma regeneração óssea por transplante autólogo de DPSCs-IPs em humanos.

Su et al. (2015) realizou um experimento com amostras das células-tronco do ligamento periodontal enxertadas *in vivo* em defeitos periodontais e realizou análises histológicas posteriores. Os autores observaram que houve uma efetiva atividade osteogênica na formação de novo osso alveolar em defeitos ósseos, assim como a diferenciação das células-tronco em estruturas semelhantes ao ligamento periodontal e ao cimento. Entretanto, na pesquisa de Grimm et al. (2011) não houve resultados sólidos quanto à regeneração funcional do tecido periodontal, o autor aponta apenas dados que mostram que as células-tronco são capazes de regenerar elementos de fibras ósseas e colágenas em um modelo de animal *in vivo*.

Já no estudo realizado por Wang et al. (2016) foi isolado dois tipos específicos de células-tronco, as células-tronco do ligamento periodontal (CTLPDs) e as células-tronco da medula óssea (BMSCs). Os autores objetivaram comparar o efeito dessas linhagens e avaliar a tendência e potencialidade de diferenciação desses tipos celulares *in vitro* e *in vivo*. Ambos os tipos de células-tronco demonstraram capacidade de formação de colônias, embora os números formados pelas CTLPDs tenham sido maiores que os formados pelas BMSCs.

Em um estudo comparativo de Tian et al. (2015), no qual foi comparado a ação das células-tronco do folículo dental (DFCs) e as células do ligamento periodontal (CTLPs), foi demonstrado que as DFCs poderiam formar os tecidos semelhantes à dentina. Além disso, a estrutura dos tecidos de dentina gerados pelas DFCs foi mais completa quando comparadas com as CTLPs. Em relação às células-tronco foliculares (DFCs) foi identificada a capacidade de diferenciação dessas células em osteoblastos, fibroblastos do ligamento periodontal e cementoblasto.

Miura et al. (2013) observaram que as células-tronco dos dentes decíduos demonstraram uma forte capacidade de induzir formação óssea *in vivo*. De acordo com a investigação dos autores, essas células não puderam se diferenciar diretamente em osteoblastos nos transplantes, mas induziram nova formação óssea atraindo células osteogênicas hospedeiras.

Nakao et al. (2007) evidenciaram pela primeira vez, um dente funcional com todos os seus componentes, incluindo esmalte coronário, regenerado experimentalmente. Germes dentários e células-tronco derivados de incisivos e molares inferiores dissecados de ratos e tecidos ao redor desses germes foram removidos cuidadosamente e purificados. Esse material foi transplantado para um alvéolo pós-extração dentária de um rato e observou-se o desenvolvimento das estruturas teciduais como odontoblastos, ameloblastos, dentina, esmalte, polpa, vasos sanguíneos, osso alveolar e ligamentos periodontais.

Semelhante a isso, Bavaresco (2020) obteve resultados satisfatório ao injetar células-tronco, obtidas de dentes submetidos à exodontias, em canais radiculares de pré-molares. Os autores observaram que dentes *in vivo* com ápice aberto, como durante o tratamento ortodôntico, demonstrou que são capazes de crescimento tecidual de origem pulpar funcional.

Observa-se que, conforme Angelova et al. (2018), as perspectivas da utilização de células-tronco isoladas de várias porções de dentes permanentes e decíduos, é que elas poderão ser usadas para diversas aplicações clínicas, como no reparo de tecido dentário, reparo de defeitos ósseos, tratamento de lesões do tecido neural e doenças degenerativas.

Porém, Mackay-Sim (2013) citam que apesar da enorme expectativa quanto ao uso terapêutico das células-tronco de origem dentária, sua aplicação em humanos ainda está sendo largamente estudada visto que uma célula geneticamente modificada se torna indiferenciada. Isso pode implicar em problemas intrínsecos ao processo, como risco de formação de tumores e dificuldades de controlar a sua diferenciação *in vivo*.

Itoh et al. (2018) complementam e apontam que uma das grandes limitações encontradas para a efetivação do uso de células-tronco dentárias no Brasil é a organização dos bancos de dente humanos e biobancos, além da carência de padronização de procedimentos brasileiros para coleta e manipulação de dentes fontes. Essa realidade, em muito se deve à cultura das instituições de ensino e pesquisa e à inexistência de uma legislação específica para o tema.

Outro aspecto, conforme descreve Tian et al. (2015), é que os estudos atualmente disponíveis sobre a temática são principalmente com experimentos em animais, por essa razão há a importância de estudos mais avançados nesta área, desde que, já apresentou um diferencial muito promissor na terapia celular.

Buscando preservar células-tronco dentárias e visando seu armazenamento, Silva et al. (2019) afirmam que surgiu a criopreservação, que se caracteriza por ser uma técnica com o objetivo de cessar de forma reversível e controlada, todas as funções biológicas dos tecidos vivos em uma temperatura ultrabaixa. O processo de congelamento ideal deve evitar a formação de cristais de gelo no interior das células, a fim de evitar lesões celulares, e assim favorecendo a sua utilização clínica em longo prazo.

Por fim, conforme, Silva Rosales et al. (2015), observa-se que os tecidos do sistema estomatognático têm sido identificados como uma das mais ricas fontes de células-tronco adultas e tem demonstrado resultados satisfatórios no tratamento em que tais células são utilizadas. Dentre os órgãos e tecidos mencionados na atual literatura e que são indicados como passíveis de ser regenerados, citam-se as glândulas salivares, a polpa dental, a musculatura estriada craniofacial, a cartilagem da articulação temporomandibular, a língua, dentre outros.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que com os avanços da odontologia, a ideia de prevenção e conservação tecidual é propícia. Como alternativa da regeneração de tecidos, tem-se estudado sobre a inserção do uso de células-tronco dentárias para este fim. Por se tratar de um procedimento cuja obtenção do material é simples, conveniente e com pouco ou nenhum trauma, os avanços dos estudos com as células-tronco de origem dentária são de grande interesse clínico, pois sua utilização se estende aos mais variados tratamentos médicos e odontológicos. Sabe-se que o tema é promissor, com grande necessidade de mais estudos, devido as suas inúmeras possibilidades de aplicações.

REFERÊNCIAS

1. Angelova Volponi A, Zaugg LK, Neves V, Liu Y, Sharpe PT. Tooth Repair and Regeneration. *Current Oral Health Reports*. 2018;5(4):295-303.
2. Ajay Sharma L, Sharma A, Dias GJ. Advances in regeneration of dental pulp-- a literature review. *J Investig Clin Dent*. 2015;6(2):85-98.
3. Bavaresco CS, Grossmann TK, Rehm DS, Grossmann E. Effects of mesenchymal stem cells on the regeneration of structures associated with temporomandibular joint: narrative review. *Brazilian Journal of Pain* 2020; 3(3): 275-279.
4. GRIMM, WD; DANNAN, UM; BECHER, S; GASSMANN, G et al. The ability of human periodontium-derived stem cells to regenerate periodontal tissues: a preliminary in vivo investigation. *Int J Periodontics Restorative Dent*.v.31, n.6, p.94-101,2011.
5. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, Denbesten P, Robey PG, Shi S. Stem cell properties of human dental stem cells. *J of Dental Research* 2012; 81(8): 531-535.
6. Itoh Y, Sasaki JI, Hashimoto M, Katata C, Hayashi M, Imazato S. Pulp Regeneration by 3-dimensional Dental Pulp Stem Cell Constructs. *J Dent Res*. 2018;97(10):1137-43.
7. JESUS, A. A.; SOARES, M. B. P.; SOARES, A. P. et al. Coleta e cultura de células-tronco obtidas da polpa de dentes decíduos: técnica e relato de caso clínico. *Dental Press Journal of Orthodontics*, v. 16, n. 6, p. 111-118, 2011.
8. LEAL, S. C. Células-tronco derivadas de polpa dentária humana: propriedades e perspectivas. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, v. 12, n. 4, p. 17-18, 2007.
9. LI, Y; ZHAO, S; NAN, X et al. Repair of human periodontal bone defects by autologous grafting stem cells derived from inflammatory dental pulp tissues. *Stem Cell Research & Therapy*, v.7, p.141,2016.
10. MACKAY-SIM, ALAN. Patient-derived stem cells: pathways to drug discovery for brain diseases. *Front Cell Neurosci.*, 7, article 29, 10 p., 2013.
11. MIURA, M.; GRONTHOS, S.; ZHAO, M.; LU, B.; FISHER, W.; ROBEY, P. G.; SHI, S. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *PNAS*, v. 100, n. 10, p. 5807-5812, May 2013.

12. NAKAO, KAZUHISA et al. The development of a bioengineered organ germ method. Japão: Nature Methods, v.4, n.3, p. 227-36, 2007.
13. Nakashima M, Iohara K. Recent Progress in Translation from Bench to a Pilot Clinical Study on Total Pulp Regeneration. J Endod. 2017;43(9s):S82-s6.
14. Silva CN, Rocha MB, Inácio MC, Assis IB, Zanolli JCJC, Penna L. O tecido da polpa dentaria como fonte de células-tronco. Rev Saúd em Foco 2019; 2(10): 295-308.
15. Silva Rosales PP, Machado ES, Dallagnol DF, Celestino JAF. Emprego de Células-Tronco na Odontologia. Rev Paran de Med 2015; 29(2): 57-62.
16. SOUZA L, M. Caracterização de células-tronco de polpa dental humana obtida de dentes decíduos e permanentes. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). 71p. Universidade de Brasília: Brasília, 2008.
17. SU, F; LIU, SS; MA, JL; WANG, DS; E, LL; LIU, HC. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of osteoprotegerin-engineered periodontal ligament stem cells. Stem Cell Res Ther, v.6, n.1 ,2015.
18. TAGHIPOUR, ZAHRA, et al. Transplantation of undifferentiated and induced human exfoliated deciduous teeth-derived stem cells promote functional recovery of rat spinal. Cord contusion injury model. Stem Cells and Development, v.21, n.10, p.1794-1802, 2012.
19. TIAN, Y; BAI, D; GUO, W; LI, J et al Comparison of human dental follicle cells and human periodontal ligament cells for dentin tissue regeneration. Regenerative medicine, v.10, n.4, p. 461-479, 2015.
20. Yang JW, Shin YY, Seo Y, Kim HS. Funções terapêuticas de Células-tronco da cavidade oral. Uma atualização. Int J Mol Sci 2020; 21(12):4389.
21. WANG, ZS; FENG, ZH; WU, GF, et al. The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering. Scientific Reports. 2016;6: 28126.
22. WU, X; HU, L; LI, Y et al. SCAPs Regulate Differentiation of DFSCs During Tooth Root Development in Swine. International Journal of Medical Sciences, v.15, n.4, p.291-299,2018.
23. XIONG, J; GRONTHONS, S; BARTOLD, PM. Role of the epithelial cell rests of Malassez in the development, maintenance and regeneration of periodontal ligament tissues. Periodontol 2000, v. 63, p.217-233, 2013.

24. ZAGO, M. A.; COVAS, D.T. Células-tronco: A nova fronteira da medicina. São Paulo: Atheneu, 2006.