



Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Odontologia
Trabalho de Conclusão de Curso

Odontologia Regenerativa com uso de células-tronco:
revisão de literatura

Gama-DF
2024

ITHALLO FERNANDO FERREIRA DE OLIVEIRA

**Odontologia Regenerativa com uso de células-tronco:
revisão de literatura**

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Odontologia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Msc. Mirna de Souza Freire.

Gama-DF
2024

ITHALLO FERNANDO FERREIRA DE OLIVEIRA

Odontologia Regenerativa com uso de células-tronco:
revisão de literatura

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Odontologia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 24, de Junho de 2024.

Banca Examinadora

Profª. Mirna de Souza Freire
Orientadora

Prof. Stella Maris de Freitas Lima
Examinador

Prof. Giovanni Monteiro Ribeiro
Examinador

Odontologia Regenerativa com uso de células-tronco: revisão de literatura

Ithallo Fernando Ferreira de Oliveira¹
Mirna de Souza Freire²

Resumo:

Células-tronco são aquelas capazes de induzir a regeneração tecidual e são, portanto, potencialmente terapêuticas. Da mesma forma que a medula óssea e os cordões umbilicais, a polpa dentária é uma das fontes disponíveis de células-tronco. Estas células apresentam potencial multifuncional com grande capacidade proliferativa e regenerativa. A área médica tem mostrado a importância de células-tronco no tratamento de doenças como lesões medulares, Parkinson, mal de Alzheimer, diabetes, doenças hepáticas, lesões renais, alterações na retina ocular entre outras. Na área da Odontologia, as pesquisas têm sido voltadas para terapias como regeneração dos tecidos dentais e orais como um todo e reconstrução óssea. O vasto crescimento dessa área traz aos cirurgiões-dentistas o desafio de procurar um melhor entendimento e qualificação na área da terapia regenerativa, a fim de informar seus pacientes e /ou responsáveis legais sobre essa fonte de células-tronco, já que o tecido dos dentes decíduos fica disponível apenas por um curto período de tempo.

Palavras-chave: Células-tronco; Odontologia regenerativa; Dentes decíduos

Abstract:

Stem cells are those capable of inducing tissue regeneration and are, therefore, potentially therapeutic. Like bone marrow and umbilical cords, dental pulp is one of the available sources of stem cells. These cells have multifunctional potential with great proliferative and regenerative capacity. The medical field has shown the importance of stem cells in the treatment of diseases such as spinal cord injuries, Parkinson's, Alzheimer's disease, diabetes, liver disease, kidney damage, changes in the ocular retina, among others. In the area of Dentistry, research has focused on therapies such as regeneration of dental and oral tissues as a whole and bone reconstruction. The vast growth of this area brings to dental surgeons the challenge of seeking a better understanding and qualification in the area of regenerative therapy, in order to inform their patients and/or legal guardians about this source of stem cells, since tooth tissue deciduous is only available for a short period of time.

Keywords: Stem Cells; Regenerative Dentistry; Deciduous teeth.

¹Graduando do Curso Odontologia, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: ithallo37@gmail.com

²Docente do Curso de Odontologia, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: mirna.freire@uniceplac.edu.com

1 INTRODUÇÃO

As células-tronco são células diferenciadas que possuem a habilidade exclusiva de se converterem em múltiplos tipos de células. Este tipo célula tem a capacidade de se fragmentar e se auto-atualizar por períodos extensos. Essas células são valiosas para a medicina regenerativa, pois possuem a aptidão de reparar tecidos arruinados. Existem as células-tronco embrionárias e células-tronco adultas, afirmam Pereira, Rodrigues e Pellizzer (2014).

As células-tronco são encontradas no desenvolvimento desde o estado celular em que ocorre a junção do espermatozoide com o ovócito II, denominado zigoto, e se estende até a fase adulta. Essas células possuem diversas possibilidades de modificações, de acordo com sua fonte e fase de desenvolvimento no qual se apresentam, afirmam Pelegrine *et al.* (2022).

Sabe-se que a polpa dentária é uma fonte rica de células-tronco mesenquimais, que são adequadas para o desenvolvimento de novas condutas terapêuticas para reabilitar tecidos dentários como osso alveolar, dentina, polpa e também podem ser usadas em procedimentos como enxertos ósseos e até mesmo na substituição de dentes perdidos. Sendo assim, estas células têm um papel promissor na odontologia regenerativa, e é de grande importância a compreensão e o entendimento do cirurgião-dentista em relação ao desempenho biológico, a técnica de coleta e de armazenamento dessas células, afirma Casagrande *et al.* (2011).

Discutir sobre a odontologia regenerativa com o uso de células-tronco justifica-se pelo fato de que, as células-tronco dentais são encontradas em uma cavidade bastante acessível, na boca. Assim, é possível notar que essa nova especialidade impacta diretamente no avanço da odontologia global, pois vem com a proposta de utilizar os conhecimentos das ciências básicas para desenvolver novos tratamentos e medidas preventivas ante às consequências das doenças orais, através do intuito de promover e aperfeiçoar a habilidade regenerativa dos tratamentos oferecidos na clínica odontológica que tem como prioridade restabelecer as condições morfológicas e funcionais. Para tanto, o uso das células-tronco dentais é uma vantagem pois vários tecidos dentais são dispensados ao longo da vida, como os dentes decíduos, que são naturalmente esfoliados e os terceiros molares que em muitos casos são extraídos por não exercer uma função adequada, afirmam Pelegrine *et al.* (2022). Assim, o presente trabalho partiu da necessidade de entender as fontes de células-troncos dentais, as terapêuticas aplicadas na odontologia e o manuseio de coleta e armazenamento das células-tronco.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Segundo Ruiz-Costela (2022), no ano de 1868, Gourjon *et al.* constatou a existência de uma comunidade de células-tronco na medula óssea através de testes com roedores no qual as células-tronco produziram osso ectópico em locais heterotópicos. Contudo, apenas no ano de 2000 que as células-tronco mesenquimais foi isolada pela primeira vez da polpa de terceiros molares por Gronthos *et al.* (2002).

2.1 Conceito e classificação das células-tronco

As células-tronco possuem características únicas, ou seja, são células indiferenciadas com a aptidão de se multiplicarem, conservando seu estado indiferenciado. Além de se multiplicar, esse tipo de célula é capaz de se autorrenovar e também se diferenciar em outros tipos celulares próprios, favorecendo a propensão de recuperar tecidos danificados e/ou perdidos, afirma Zarkewski (2019).

Estas células são classificadas de acordo com a sua fonte e potencialidade. Em relação a fonte são células-tronco embrionárias ou células-tronco adultas. Quanto a potencialidade se diferencia em totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes, afirmam Bydlowski *et al.* (2009). De acordo com a origem, as células-tronco de fontes embrionárias são oriundas da massa interna do blastocisto, afirmam Pera *et al.* (2000). Para Gritti *et al.* (2002), as células-tronco adultas se localizam em regiões específicas para sua própria manutenção e desenvolvimento. Quanto a potencialidade, células totipotentes conseguem originar qualquer tipo de celular, essas células são do embrião recém-formado que tem capacidade de reproduzir as células do folheto extraembrionário, estas células se dissipam poucos dias após a fertilização. As células pluripotentes podem reproduzir tecido de qualquer tipo celular, mas não reproduzem um organismo completo, afirma Robbey (2000). As células multipotentes podem originar apenas um número limitado de determinados tecidos, afirma Gage (2000). As células onipotentes geram apenas um único tipo de célula madura, afirma Schwindt (2005).

As células-tronco adultas são capazes de se diferenciar em células-tronco mesenquimais e células-tronco hematopoiéticas. As mesenquimais são células encontradas em diversos tecidos do corpo, como tecido adiposo e medula óssea e polpa dental. As hematopoiéticas são encontradas no sangue do cordão umbilical, afirmem Machado, Nascimento e Telles (2013).

2.2 Polpa de dentes decíduos e dentes permanentes.

A polpa do dente é uma matriz rica em células-tronco que são apropriadas para a utilização na engenharia dos tecidos. No ano de 2000, Gronthos et al. reconheceu células-tronco maduras na polpa dos dentes humanos. As células-tronco pulpares podem ser coletadas tanto dos dentes decíduos quanto dos dentes permanentes, afirmam Shi, Mao e Liu (2020).

Os processos de evolução dos dentes decíduos e dos dentes permanentes são notavelmente desiguais em relação a morfologia, função e desenvolvimento. Portanto, é esperado a compreensão que a polpa dos dentes permanentes não é igual a polpa dos dentes decíduos quanto as características a respeito do aumento de duplicação, qualidade para osteoindução e proliferação, afirmam Sui *et al.* (2020).

Os dentes decíduos dispõem de melhores atributos em comparação aos dentes permanentes. Os dentes decíduos possuem fatores de desenvolvimento e segurança superiores em relação aos dentes permanentes. Os padrões de proliferação e replicação dos dentes decíduos também os tornam mais interessantes. Além do mais, o dente decíduo não é um órgão vital e habitualmente são desconsiderados logo após a esfoliação, além de que, o dente decíduo é considerado de fácil acesso, afirmam Shi, Mao e Liu (2020).

2.3 Conceito de Odontologia Regenerativa.

A odontologia regenerativa é uma especialidade recente da odontologia e apresenta a sugestão de utilizar a experiência da odontologia clínica para que seja possível ampliar as técnicas de prevenções e elaborar novos métodos de intervenções e tratamentos, com o objetivo de regeneração de tecidos que foram danificados, como o ligamento periodontal, o osso e a gengiva, afirmam Pelegrine *et al.* (2022).

Nesse caso, a Odontologia Regenerativa tem a intenção de promover a regeneração natural dos tecidos em níveis clínico, celular e fisiológico por meio de materiais e técnicas apropriadas aspirando reconstituir a morfologia e a funcionalidade de maneira eficaz e orgânica com o auxílio de materiais biológicos, em virtude de que a constituição corporal biológica deve ser isenta de materiais sintéticos, afirmam Tatullo et al. (2019).

2.4 Fontes de células-tronco dentais

2.4.1 Células-tronco da polpa de dentes permanentes

A polpa dos dentes permanentes é uma fonte de células-tronco mesenquimais, e estas podem ser conseguidas através de extração de terceiros molares e de indicações ortodônticas. Essas células-tronco da polpa de dentes permanentes tem potencial para regenerar tecidos danificados, e desde que foram descobertas já foram aplicadas para a regeneração da polpa dental (HUANG *et al.*, 2010), regeneração de tecido ósseo (GRAZIANO *et al.*, 2008), confecções completas de raízes dentais (WEI *et al.*, 2016). E no decorrer do tempo foi evidenciado que a células da polpa dos dentes permanentes dispõem da característica de se diferenciarem em melanócitos, miócitos, cardiomiócitos e condrócitos. E todo o processo é realizado em laboratório através de culturas que são criopreservadas, afirmam Shi, Mao e Liu (2020).

2.4.2 Células-tronco da polpa de dentes decíduos

Os dentes decíduos possuem propriedades imunomodulatórias semelhantes às das células da medula óssea, portanto, o dente decíduo é uma fonte acessível de coleta de células-tronco usando técnicas não invasivas, pois os dentes são esfoliados naturalmente. Essas células são capazes de se diferenciar em osteoblastos, macrófagos e células dendríticas e são superiores às células-tronco dos dentes permanentes em relação a proliferação e maior expressão de genes de proliferação, afirmam Carvalho e Freitas (2013).

2.4.3 Células-tronco do ligamento periodontal

O ligamento periodontal é um tecido que tem a função de suporte e interliga o osso alveolar e o dente. O ligamento periodontal é composto por células do tipo multipotentes e essas células têm a habilidade de se diferenciar em outros tipos de células, como osteoblastos, fibroblastos e cementoblastos, no qual exercem a importante função de reparo e regeneração tecidual do periodonto, afirmam Trubiani *et al* (2019).

Essas células também são portadoras de propriedades osteogênicas, adipogênicas, condrogênicas e podem ser obtidas da raspagem da raiz dental e expandidas para a aplicação clínica pelo método *in vitro*. Segundo, Lin, Gronthos e Bartold (2008), as células-tronco do ligamento periodontal possuem a competência de reabilitar o periodonto por completo, ou seja, promove a regeneração do cimento, do osso e do ligamento, afirma Calabrese (2021).

2.4.4 Células-tronco do folículo dentário

Essas células são identificadas no tecido conjuntivo frouxo oriundo do ectomesenquima e envolve o germe dentário abrangendo também o órgão do esmalte. As células-tronco do folículo dentário são uma fonte de células pluripotentes com capacidade de diferenciar em diversas outras células, como células ósseas e células dentárias. Ao longo da evolução do dente, o folículo dentário se encarrega de funções essenciais para a erupção dentária, controlando a osteoclastogênese e osteogênese. Portanto, as células-tronco do folículo dentário tem a capacidade de diferenciar-se em diversos outros tipos de células como cementoblastos, osteoblastos e adipócitos, afirma Yang *et al.* (2020).

2.4.5 Células tronco da papila apical

As raízes dentarias originam as células-tronco da papila apical quando estão em desenvolvimento, essas células carregam um potencial regenerativo importante em relação a autorrenovação e diferenciação. Então as células da papila apical são encontradas quando a raiz de um dente saudável está em formação e por isso é um tecido não diferenciando, afirmam Huang e Garcia-Godoy (2014).

2.5 Aplicações terapêuticas

A descoberta de novas abordagens utilizando as células-tronco no tratamento clínico odontológico têm revolucionado a odontologia com a variedade de métodos modernos e inovadores no que se refere aos recursos terapêuticos próprios para cada especialidade possibilitando um tratamento seguro e eficiente para cada caso, afirmam Silva *et al.* (2019).

2.5.1 Regeneração periodontal

As doenças periodontais são perturbações inflamatórias que prejudica os tecidos que tem a função de suportar os dentes na cavidade oral. Essas infecções podem acometer a gengiva com inflamação, e pode levar a perda óssea e a perda dos dentes em sua forma mais grave, afirmam Chen *et al.* (2023).

Na tabela 1 mostra os resultados dos mecanismos, mas apesar de que os resultados são considerados favoráveis e animadores, ainda existe pontos a serem considerados, tal como o conhecimento dos mecanismos imunomoduladores, a sistematização de protocolos de isolamento e ampliação das células-tronco. As perspectivas da terapia celular com as células-tronco na periodontia são positivas, pois as células-tronco têm a habilidade de conceber um ambiente

conveniente para estimular a reconstrução e a cicatrização dos tecidos periodontais, mediado pelo efeito paracrino, onde ocorre a liberação de fatores de crescimento e as moléculas sinalizadores estimulam a diferenciação e a proliferação de células progenitoras locais. Essas células interagem com a células do sistema imune, como macrófagos e linfócitos T, secretando citocinas anti-inflamatórias que contribuem para a inflamação na região da lesão periodontal, afirmam Chen *et al.* (2023).

Tabela 1: Estudo dos mecanismos pelos quais as células-tronco promovem a regeneração periodontal.

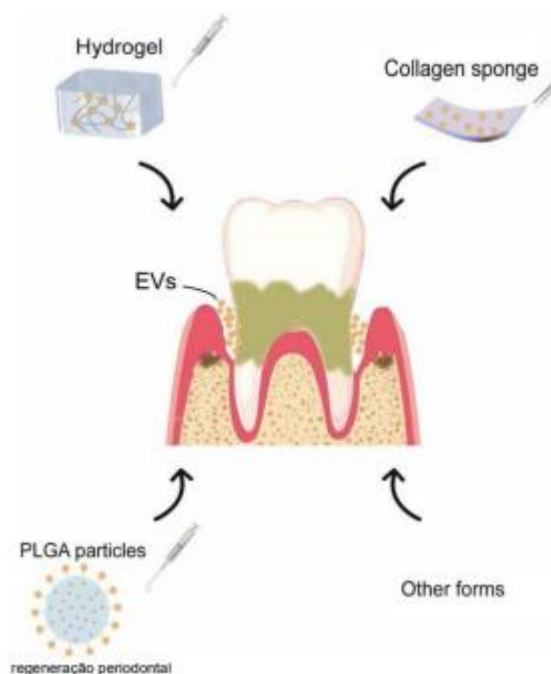
| Tipo Celular | Modelo de Estudo | Mecanismos | Efeitos | Referencia |
|--|---|--|---|---------------------------------------|
| Células tronco mesenquimais | Modelo de rato – In vivo e In Vitro | Mediar a imunomodulação | Facilita a regeneração do tecido periodontal | Ye, <i>et al.</i> , 2021. |
| Células tronco do ligamento periodontal | Modelo de rato – In vivo e In Vitro | Reduzir o dano oxidativo | Apresenta efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores | Cebatariuniene, <i>et al.</i> , 2019. |
| Células tronco da gengiva | Modelo de rato – In vivo e In Vitro | Reduzir o dano oxidativo | Facilita a regeneração do tecido periodontal | Zarubova, <i>et al.</i> , 2022. |
| Células tronco da polpa dentária | Modelo de camundongo – In vivo e In Vitro | Reduzir o dano oxidativo e mediar a imunomodulação | Promove a cicatrização do osso alveolar e do epitélio periodontal | Shen, <i>et al.</i> , 2020. |
| Células tronco do folículo dental | Modelo de cão beagle – In vivo e In Vitro | Reduzir o dano oxidativo e mediar a imunomodulação | Inibe a perda óssea alveolar e melhora a regeneração periodontal | Huang, <i>et al.</i> , 2022. |
| Células tronco de dentes decíduos esfoliados | Modelo de rato – In vivo | Melhorar a reparação de danos | Aumenta a capacidade osteogénica | Wei, <i>et al.</i> , 2020. |

No nível celular é fundamental e necessário a angiogênese, a migração de células periodontais, a osteogênese, a proliferação e a diferenciação em vários tipos de células que não são parecidas, como fibroblastos e osteoclastos para que haja formação de estruturas formadas de tecidos moles e duros concebendo a regeneração do osso alveolar e a orientação de novos ligamentos periodontais. As células-tronco mesenquimais trazem moléculas bioativas que se comunicam com as células que circundam a região da deformação tecidual, induzindo a diferenciação osteogénica. Os exossomos das células-tronco dos dentes decíduos esfoliados

estende a capacidade osteogênica das células do periodonto, afirmam Chen *et al.* (2023)

Na figura 1 mostra que as células-tronco são aplicadas em forma de vesículas pelo método *in vivo*, e estudos sobre a regeneração periodontal mostraram que quando essas células são aplicadas diretamente nas deformações periodontais, o contato com ambiente da boca e o fluxo salivar sucedendo na rápida liberação das vesículas celulares prejudicando o processo terapêutico, pois essas vesículas celulares possuem meia vida curta e são bastantes frágeis a danos *in vivo*. Descobriu-se que as vesículas celulares quando administradas utilizando um sistema de entrega com hidrogéis, polímeros sintéticos e esponjas de colágeno, são capazes de proporcionar um sistema de entrega com liberação controlada para manter a bioatividade concebendo um sistema de transporte carregado de vesículas celulares, afirmam Chen *et al.* (2023).

Figura 1. Células-tronco sendo aplicadas em forma de vesículas pelo método *in vivo*, e utilizando sistema de entrega com hidrogéis, polímeros sintéticos ou esponjas de colágeno.



Fonte: (Chen, L. *et al.* 2023).

2.5.2 Regeneração endodôntica

O tratamento endodôntico é um procedimento odontológico no qual o tecido pulpar infectado ou traumatizado é removido para amenizar a dor e para conservar a estrutura dentária.

Esse procedimento é indicado quando a situação clínica sugere riscos à polpa e ao periápice, contudo, quando o canal radicular é instrumentado ele fica debilitado pois a estrutura fica comprometida e a instrumentação contribui para a perda de minerais. A regeneração endodôntica com o uso de células-tronco é bastante promissora, em relação a substituição das estruturas de dentes que foram danificadas, afirmam Silva *et al.* (2022)

A polpa do dente é composta por tecido conjuntivo frouxo, e contém matriz celular, nervos, e vasos sanguíneos. Os odontoblastos se encontram no complexo dentino-pulpar e são encarregadas pela conservação e estruturação da dentina. Os fibroblastos são as células de maior predominância na polpa dental, essas células são responsáveis pela formação de colágeno que se diferenciam quando a polpa sofre alguma agressão, afirmam Silva *et al.* (2022)

O tratamento endodôntico convencional utiliza-se da técnica da instrumentação e obturação dos canais com uso de materiais termoplásticos. Pesquisas revelam que o procedimento convencional é passível de reinfecções. Portanto, pesquisadores buscam comprovar a eficácia da odontologia regenerativa no tratamento endodôntico como função de reparar o tecido danificado. O isolamento de células-tronco deverá ter seu manejo de forma adequada para estimular a reação imunológica. Os mediadores para implementar as células-tronco no espaço endodôntico são biomateriais específicos que tem o objetivo de regenerar a polpa dentária por meio da diferenciação e multiplicação celular, afirmam Silva *et al.* (2022)

Estudos comprovam relevância da conciliação de biomateriais utilizados como esqueleto da regeneração pulpar como estrutura para proporcionar uma matriz extracelular idêntica a da polpa dentária e foi estimulado a formação de um coágulo sanguíneo no interior do canal, por meio de uma exame histológico foi revelado o desenvolvimento de células vascularizadas e cimento, radiograficamente foi mostrado espessamento das paredes do canal, fechamento apical e aumento na espessura da pré-dentina e não foi observado indícios de processos infecciosos, afirmam Kim *et al.* (2018)

No entanto, também é importante atenção na desinfecção do canal pois precisa ser realizada de maneira sucinta e forma que garanta a viabilidade das células que se encontram no ducto radicular. A solução química usada para dissolução de microrganismos do canal é o hipoclorito de sódio, mas alguns estudos relatam que se o hipoclorito de sódio for usado em concentrações altas o resultado pode levar a comprometer a diferenciação celular. Então, o sucesso da terapia celular endodôntica é alcançado por etapas, afirmam Kim *et al.* (2018)

2.5.3 Regeneração óssea

A diversas razões que podem levar a perda dos elementos dentais, como, a cárie, fatores genéticos, traumas e doenças periodontais, comprometendo a estética e funcionalidade da cavidade oral, e também ocorre transformações que podem prejudicar a estrutura óssea da maxila e da mandíbula, sendo essas alterações, a reabsorção óssea, o comprometimento da função mastigatória e oclusão, a movimentação de dentes remanescentes, afirmam Ono e Kronenberg (2016).

As células-tronco tem potencial osteogênico, por isso, mediante a um estímulo em situações de defeitos ósseos, essas células podem se diferenciar em osteoblastos e favorecer o processo de regeneração óssea, pois, as células-tronco mesenquimais que irão se envolver com a osteogênese são fonte de uma linhagem de células ósseas que se diferenciam em células pré-osteoblastos, osteoblastos, células osteoprogenitoras apontando a capacidade de formação óssea. Algumas células-tronco possuem potencial angiogênico, secretando fatores de crescimento no momento que são transplantadas, contribuindo assim com para a integração de enxertos ósseos e o processo fisiológico de formação de novas células a partir de células pré-existentes, afirmam Ono e Kronenberg (2016).

Quando a estrutura óssea sofre danos que perturbam a estabilidade óssea ocorre a cicatrização através da formação óssea intramembranosa, no entanto, quando as fraturas são grandes a cicatrização envolve o desenvolvimento de fibrocartilagens no centro do local da fratura formando osso endocondral. Essa reparação óssea necessita da mobilização de células estaminais para possibilitar a deposição de matriz mineralizada no local da lesão, afirmam Gao, Chen e Macdougall (2016).

Experimentos de rastreamento de linhagem usando um modelo de transplante unicortical e subsequentes experimentos de fratura indica que as células-tronco do periosteio são a principal fonte de condrócitos. Grupos de pesquisadores conseguiram desenvolver uma raiz dental completa capaz de suportar a instalação de coroas de porcelana, nesse estudo foi utilizado células-tronco da polpa de dentes permanentes e do ligamento periodontal, e em um dos trabalhos os pesquisadores constataram que as características biomecânicas da raiz desenvolvida através de células-tronco apresenta as mesmas propriedades biomecânicas que a raiz natural, afirmam Gao, Chen e Macdougall (2016).

2.5.4 Células-tronco na regeneração dentária

A doença cárie é a atividade patológica que afeta o esmalte e a dentina, quando as bactérias da cavidade oral metabolizam açúcares presentes nos alimentos e produzem ácidos que desmineralizam o esmalte e avança para dentina. O esmalte é uma camada resistente e é constituído pela hidroxiapatita e tem a função de proteger os dentes, pois é a substância mais dura do corpo, mas não possui a capacidade de se regenerar de forma natural depois que é lesionado. A dentina é uma camada menos mineralizada formada por túbulos pequenos que se interligam da superfície do dente ao nervo, e é mais delicada e menos consistente que o esmalte. A dentina tem habilidade de regeneração, no entanto, é uma capacidade insuficiente quando a lesão é grave. Uma alternativa inovadora é a regeneração de esmalte e dentina usando células-tronco. Pesquisas atuais investigam a utilização das células-tronco da polpa do dente e as do ligamento periodontal para estimular a formação de ameloblastos, favorecendo e induzindo a regeneração do esmalte. Experimentos em animais e ensaio clínicos iniciais têm mostrado que as células-tronco da polpa dentária podem ser diferenciadas em odontoblastos e promover o desenvolvimento de uma nova dentina em dentes danificados, afirmam Gomes *et al.* (2024).

2.5.5 Células-tronco dentais no tratamento de doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são determinadas pela degeneração sucessiva das células nervosas no sistema nervoso e no cérebro, resultando em doenças incuráveis e crônicas que danificam as funções cognitivas, comportamentais e motoras. A doença de Alzheimer e a doença de Parkinson são mais frequentes e comuns. As células-tronco do ligamento periodontal e da polpa do dente tem capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares específicos do sistema nervoso central, como neurônios e células da glia, viabilizando novas perspectivas para a medicina regenerativa, afirmam Ueda *et al.* (2020).

A doença de Parkinson é causada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra do cérebro. Segundo Wang *et al.* (2010), as células-tronco da polpa de dentes decíduos quando induzidas à diferenciação neurogênica *in vitro* diminuíram os déficits comportamentais logo após transplantes em ratos parkinsonianos. O Alzheimer é uma doença marcada pela perda gradual de neurônios e sinapses caracterizada pela formação de placas amilóides no cérebro, causando demência em maior frequência em idosos. No estudo de Mita *et al.* (2015), as células-tronco da polpa de dentes decíduos injetadas pela via intranasal *in vivo*, se mostraram capazes de

proporcionar melhoria na função cognitiva de camundongos com Alzheimer, além disso, também se evidenciou que as células-tronco da polpa dos dentes decíduos são superiores em comparação as células-tronco da medula óssea nesses estudos de modelos animais, afirmam Ueda *et al.* (2020).

2.5.5 Coleta e armazenamento

As células dos dentes decíduos possuem a capacidade única e exclusiva de auto multiplicar-se, desta forma, as células originadas de outros tecidos não conservam essa habilidade. Os dentes permanentes só são utilizados para obter células-tronco quando é indicação ortodôntica ou terceiro molar. O dente necessita de condições específicas para que a coleta possa ser realizada, em relação ao dente decíduo, precisa ser extraído de maneira que cause menor prejuízo e aflição na criança. O dente deve ter no mínimo 1/3 de raiz e não ter lesão de cárie. O bocheço com clorexidina 2% é indicado para assepsia intrabucal. Logo, a técnica padrão de exodontia em odontopediatria deve ser seguida, desta maneira, o contato com a saliva deve ser evitado. O dente é imerso em recipiente que contém um determinado líquido com aminoácidos (solução salina hipotônica tamponada com fosfato) em meio de cultura, no qual, garante a preservação das células vivas durante o transporte. O material é levado ao laboratório em um meio térmico específico e deve ser encaminhado dentro de um intervalo de 72h desde o momento da coleta até a iniciação do processamento. Mais tarde, é executada a cirurgia de acesso com discos diamantados e carbides em baixa rotação, com bastante irrigação. Com o auxílio de curetas e limas endodônticas é feito a retirada da polpa do dente, seguidamente, as células são inspecionadas analisando se portam potencial de infecção e se serão suficientes para o armazenamento. É imprescindível que o cirurgião-dentista faça o exame físico no paciente, observando os gânglios e se o mesmo apresenta sinais de febre, juntamente, é exigido exames sorológicos, hemograma completo, PCR e IGG e IGM específicos. O procedimento deve ser realizado pelo cirurgião-dentista que necessita ter credenciamento com algum centro de criopreservação molecular, segundo Flores (2016).

O armazenamento é rigoroso e requer padrão de qualidade e boas praticas. Todo material é armazenado em 4 tubos, e não é importante armazenar grandes concentrações de células, visto que, as células-tronco mesenquimais têm a habilidade de se propagar em pouco tempo, entre 30 a 45 dias. O material é guardado através de criopreservação em vapor de nitrogênio líquido -196°, possibilitando que as células permaneçam armazenadas por tempo indeterminado, sem que sofra prejuízos, segundo Flores (2016).

3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada por meio de revisão bibliográfica, focado em buscar a compreensão do conhecimento da odontologia regenerativa. A pesquisa bibliográfica visou responder a seguinte questão norteadora: Qual a relevância do estudo das células-tronco e suas aplicações na odontologia convencional? Foram selecionados trabalhos que procuravam explicar sobre o assunto os quais estavam nos idiomas português e inglês. Foram usados como critérios de inclusão trabalhos referentes ao assunto em acervos de bibliotecas on-line, periódicos e sítios do Ministério da Educação publicados entre 2002 a 2024 e como critérios de exclusão aqueles publicados em blog, fórum ou que não tiveram embasamento na pesquisa e publicados em anos abaixo do ano 2000.

Para a coleta de dados foram utilizadas as bases: Biblioteca Virtual do Ministério da Educação (MEC), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Revista de neurociência, Revista Ibero-Americana de Humanidades, Revista Pub Saúde. Para as buscas foram utilizadas as palavras-chave: células-tronco, odontologia regenerativa, polpa de dentes decíduos.

A organização da presente revisão ocorreu entre fevereiro de 2024 à julho de 2024, proporcionando direcionamento para a pesquisadora em relação ao assunto abordado, a fim de que pudesse formular hipóteses na tentativa de busca de resolução de problemas frequentes relacionados à assistência prestada em estudos anteriores. De posse das informações, iniciou-se a leitura e triagem dos textos, em outros termos, partiu-se para análise e interpretação do material de acordo com o tema escolhido. Após este ter sido organizado e categorizado em áreas temáticas, iniciou-se a redação, desta forma, culminando o ciclo da pesquisa de revisão bibliográfica.

4 DISCUSSÃO

A odontologia regenerativa é um âmbito em progresso da odontologia com o objetivo de regenerar tecidos orais, como gengivas, osso maxilar e os dentes. O propósito é restabelecer a estética e a função dos tecidos orais afetados ou destruídos por consequências de traumas, envelhecimento ou a doenças. Estudos direcionados são realizados na área odontológica para favorecer a compreensão das células-tronco orais para as terapias de cada especialidade, afirmam Pelegrine *et al.* (2022).

Os primeiros estudos sobre odontologia regenerativa com uso de células-tronco na área da

dentística representava um grande desafio em relação a reestruturação do esmalte dental visto que a formação de dentina já havia sido confirmada desde os primeiros estudos envolvendo as células-tronco dentais da polpa dos dentes permanentes transplantadas *in vivo* e atingiram estruturas correspondente ao complexo dentinho pulpar. Dessa forma, ocorreu a evidência da probabilidade de desenvolvimento do esmalte dental por meio da aplicação de células do órgão do esmalte atuando em conjunto com as células-tronco da polpa dos dentes permanentes, afirmam Gomes *et al.* (2024). Corroboram Santos *et al.* (2021), afirmando que na regeneração deve ser empregados condições de crescimento e biomateriais apropriados que ajudam na diferenciação de células-tronco em células dentárias próprias, como odontoblastos e ameloblastos para esmalte.

A regeneração endodôntica é um campo da odontologia que também usufrui da utilização da células-tronco tendo diversas terapias designadas a induzir a restauração tecidual afetadas por patologias de etiologia pulpar. Portanto, a endodontia regenerativa atua com auxílio de procedimentos de bases biológicas encarregados de substituir estruturas radiculares e dentina que foram arruinadas, afirmam Silva *et al.* (2022). Corroboram LIN *et al.* (2017), apresentando uma técnica onde acontece a neoformação pulpar, como também o fortalecimento e prolongamento do comprimento das paredes dentárias, a começar com estímulo de células mesenquimais indiferenciadas e condições de crescimento que têm como alicerce o coágulo sanguíneo. Desta maneira, a técnica é fundamentada na convicção de que há restos epiteliais de Malassez, células-tronco com a capacidade de se diferenciarem em odontoblastos e dentinoblastos no espaço existente na região apical dos dentes, no qual o espaço era anteriormente ocupado pela polpa. Portanto, têm sido sugeridos protocolos determinados como revascularização pulpar.

As células-tronco mesenquimais tem a capacidade de se diferenciar em qualquer outra linhagem de células de origem mesenquimatosa, por isso, quando expostas a um estímulo em condições de imperfeições ósseas, conseguem se diferenciar em osteoblastos e contribuir para o processo de regeneração óssea, afirmam Gao, Chen e Macdougall (2016). Corroboram, Ono e Kronenberg (2016), descrevendo que essas células-tronco mesenquimais que se encarregam da osteogênese viabilizam o progresso de um grupo de células osteoprogenitoras, pré-osteoblastos, osteócitos, osteoblastos, sugerindo assim alta probabilidade de desenvolvimento ósseo.

A degeneração progressiva e irreversível dos neurónios causa doenças como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, essas doenças comprometem as funções cognitivas, funcionais e motoras. Pesquisas com os uso de células-tronco tem revelado um potencial terapêutico intenso

pois as células-tronco podem se diferenciar em neurônios ou células da glia para substituir células danificadas ou mortas, essas células liberam moléculas que promovem a sobrevivência, crescimento e reparação dos neurônios existentes, reduzem a inflamação, que é um fator chave em muitas doenças neurodegenerativas. Por isso, o uso de células-tronco em doenças neurodegenerativas é um campo animador em relação a capacidade de revolucionar o tratamento dessas doenças, afirmam Ueda *et al.* (2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A odontologia regenerativa é uma especialidade que utiliza as células-tronco mesenquimais nos tratamentos propostos, apresentando oportunidades excepcionais para a área odontológica. As células-tronco que são isoladas a partir de tecidos dentais possuem a habilidade de restaurar todos os outros tecidos dentais, como ligamento periodontal, complexo dentina-polpa, esmalte, cimento e osso alveolar. Essas células também são capacitadas para regenerar outros tipos de tecidos como muscular e ósseo, além de ser eficaz nos tratamentos de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e Parkinson. As células-tronco possibilitam a oportunidade de tratamento clínico, que se estende para várias especialidades da área odontológica, como a dentística, endodontia, periodontia e cirúrgica, pois as células-tronco podem se diferenciar em vários tipos de células, como osteoblastos, dentinoblastos, e células do ligamento periodontal. A coleta e o armazenamento das células-tronco dentais são pontos muito importantes, a coleta é feita através de fontes de células-tronco dentais, sendo, dentes decíduos, terceiros molares ou outros dentes com indicação de extração seja por motivos ortodônticos ou estéticos, em seguida é realizado o isolamento da polpa do dente e a expansão celular, no qual as células são cultivadas em laboratórios para expandir seu número de células, e o armazenamento é feito em instituições especializadas que disponibilizam o serviço de armazenamento em criopreservação, processo no qual as células são congeladas em temperaturas extremamente baixas. O conhecimento sobre o uso de células-tronco na odontologia é essencial para os cirurgiões dentistas, pois a odontologia regenerativa representa o futuro dos tratamentos odontológicos, pois proporciona procedimentos menos invasivos e mais eficazes, sendo assim, estar atualizado em relação as técnicas de uso de células-tronco possibilita que o cirurgião-dentista ofereça tratamentos modernos. Em resumo, o conhecimento sobre o uso das células-tronco na odontologia regenerativa capacita o cirurgião dentista a oferecer tratamentos

mais avançados e seguros associados ao desenvolvimento científico contribuindo para a evolução da prática odontológica.

REFERÊNCIAS

- BYDLOWSKI, S. P. *et al.* Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 31, n. 1, p. 25-35, 2009.
- CALABRESE, E. J. Human Periodontal Ligament Stem Cells and Hormesis: Enhancing Cell Renewal and Cell Differentiation. **Pharmacological research**, v. 173, n. 1, p. 105-914, 2021.
- CARVALHO, M.; FREITAS, M. P. M. Stem cells and their applications in Dentistry: A **Literature Review Stomatos**, v. 19, n. 36, 2013.
- CASAGRANDE, L. *et al.* Dental pulp stem cells in regenerative dentistry. **Odontology**. v. 99, n. 1, p. 1-7, 2011.
- CEBATARIUNIENE, A. *et al.* Vesículas extracelulares suprimem a atividade de NFkB basal e induzida por lipopolissacarídeos em células-tronco do ligamento periodontal humano. **Células-tronco em desenvolvimento**, v. 28, n. 15, p. 1037-1049, 2019.
- CHEN, L. *et al.* Mecanismos e potencial de aplicação clínica de vesículas extracelulares derivadas de células-tronco mesenquimais na regeneração periodontal. **Pesquisa e terapia com células-tronco**, v. 14, n. 26, p. 023-032, 2023.
- COSTELA-RUIZ, V. J. Diferentes fontes de celular-tronco mesenquimais para regeneração de tecidos: um guia para identificar a mais favorável em aplicações ortopédicas e odontológicas. **Internacional J. Mol. Ciência**, v.23, n. 11, p. 6356, 2022.
- FLORES, A. C. **Pesquisa de extração de células tronco de dentes decíduos atualmente no Brasil**. Anais do 16º Congresso Nacional de Iniciação Científica; nov 25- 26; Faculdade Eniac. Guarulhos: Semesp; 2016.
- GAO, T. C.; CHEN, S.; MACDOUGALL, M. Bio-root and implant-based Restorationn as tooth replacement alternative. **J. Dent Res**, v. 95, n. 6, p. 642-649, 2016.
- GOMES, L. B. R *et al.* O papel das células-tronco da polpa dental na regeneração de estruturas dentárias comprometidas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 3, p. 01-15, 2024.
- GRAZIANO, A. *et al.* Scaffold's surface geometry significantly affects human stem cell bone tissue engineering. **J. Cell Physiol**, v. 214, n. 1, p. 166-172, 2008.
- GRITTI, A.; VESCOVI, A. L.; GALLI, R. Células-tronco neurais adultas: plasticidade e potencial de desenvolvimento. **Revista de Fisiologia, Paris**, v. 96, n. 1/2, p. 81-89, 2002.
- HUANG, G. T. *et al.* Stem progenitor cell regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. **Tissue Eng Part A**, v. 16, n. 2, p. 605-615, 2010.
- HUANG, G. T. J.; GARCIA-GODOY, F. Missing Concepts in Again Pulp Regeneration. **J. Dent Res**, v. 93, n. 8, p. 717-724, 2014.

HUANG, Y. *et al.* Células-tronco do folículo dentário preconditionadas com lipopolissacarídeos derivadas de pequenas vesículas extracelulares que tratam a periodontite por meio de espécies reativas de oxigênio/efeito antioxidante mediado por sinalização de proteína quinase ativada por mitogeno. **Int J Nanomedicina**, v. 17, p. 799-819, 2022.

KIM, S. G. *et al.* Endodontia regenerativa: uma revisão abrangente. **J. Int Endod**, v. 51, n. 12, p. 1367-1388, 2018.

LIN, J. *et al.* Regenerative endodontics versus apexification in immature permanent teeth with apical periodontitis: a prospective randomized controlled study, **J. Endod**, v. 43, n. 11, p. 1821-1827, 2017.

LIN, N. H.; GRONTHOS, S.; BARTOLD, P. M. Stem cells and periodontal regeneration. **Aust Dent J**, v. 53, n. 2, p. 108–121, jun. 2008.

MACHADO, C. V.; NASCIMENTO, I. L. O.; TELLES, P. D. S. Células-tronco e seus nichos: importância na engenharia de tecidos aplicada à odontologia. **RGO- Rev. Gaúcha Odontol**, v. 61, n. 2, p. 263 - 268, 2013.

MITA, T. *et al.* Conditioned medium from the stem cells of human dental pulp improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. **Behav Brain Res**, v. 293, n. 1, p. 189-197, 2015.

ONO, N.; KRONENBERG, H. M. Reparação óssea e células-tronco. **Current opinion in genetics & development**, v. 40, n1, p. 103-107, 2016.

PELEGRINE, A. A. *et al.* **Células-tronco na odontologia regenerativa**. Campinas: Faculdade São Leopoldo Mandic, 2022.

PERA, M. F.; REUBINOFF, B.; TROUNSON, A. Human embryonic stem cells. **Journal of Cell Science**, v. 113, n. 1, p. 5-10, 2000.

PEREIRA, M. F.; RODRIGUES, N. S.; PELLIZZER, E. P. Evolução e aplicabilidade das células-tronco em odontologia: uma revisão da literatura. 2014. **Faculdade de Odontologia de Lins/Unimep**, v. 24, n. 2, p. 17-24, 2014.

QY, Y. *et al.* Células-tronco mesenquimais derivadas de vesículas extracelulares apoptóticas atenuam macrófagos pró-inflamatórios induzidos por lipopolissacarídeo de *Porphyromonas gingivalis*. **Jornal Chinês de Estomatologia**, v. 56, n. 8, p. 791-798, 2021

ROBEY, P. G.; Stem cells near the century mark. **J. Clin. Invest**, v. 105, n. 11, p. 1489-1491, 2000.

SANTOS, A. *et al.* Células-tronco da polpa de dentes humanos: coleta, armazenamento e aplicabilidade – revisão de literatura. **Rev Fac Odontol Univ Fed Bahia**, v. 51, n. 1, p. 111-116, 2021.

SCHWINDT, T. T.; BARNABÉ, G. F.; MELLO, L. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. **J. Bras. Neurocirurg**, v. 16, n. 1, p. 13-19, 2005.

SHEN, Z. *et al.* Hidrogel de quitosana incorporado com exossomos derivados de células-tronco da polpa dentária alivia a periodontite em camundongos através de um mecanismo dependente de macrófagos. **Jornal Articulo**, v. 5, n. 4, p. 1113-1126, 2020.

SHI, X.; MAO, J.; LIU, Y.; Células-tronco pulpares derivadas de dentes permanentes e deíduos humanos: características biológicas e aplicações terapêuticas. **Transl Med**, v. 9, n. 4, p. 445-464, 2020.

SILVA, C. N. *et al.* O tecido da polpa dentaria como fonte de células-tronco. *Ver. Saúde em foco*, v. 2, n. 10, p. 295-308, 2019.

SILVA, P. I. P. *et al.* Emprego de células-tronco na endodontia regenerativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 4, p. 2675-3375, 2022.

SUI, B. *et al.* Células-tronco da polpa dentária: da descoberta para clínica. **Jornal De Endodontia**, v. 46, n. 9, p. 46-55, 2020.

TATULLO, M. *et al.* Abordagens baseadas em células-tronco e moleculares em odontologia regenerativa: uma revisão tópica. **J. Impacting Stem Cell Research**, v. 14, n. 7, p. 607-616, 2019.

TRUBIANI, O. *et al.* Periodontal Ligament Stem Cells: Current Knowledge and Future Perspectives. *Stem Cells and Development*, v. 28, n. 15, p. 955-1003, 2019.

UEDA, T. *et al.* Características e potencial terapêutico das células-tronco da polpa dentaria em doenças neurodegenerativas. **Jornal neurociência**, v. 14, n. 1, p. 407, 2020.

WANG, J. *et al.* Stem cells from human-exfoliated deciduous teeth can differentiate into dopaminergic neuron-like cells. **Stem Cells Dev**, v. 19, n. 9, p. 1375-1383, 2010.

WEI, F. *et al.* Functional tooth restoration by allogeneic mesenchymal stem cell-based bio-root regeneration in swine. **Stem Cells Dev**, v. 22, n. 12, p. 1752-1762, 2013.

WEI, J. *et al.* Exossomos derivados de dentes decíduos esfoliados humanos melhoram a perda óssea adulta em camundongos através da promoção da osteogênese. **Jornal de Histologia Molecular**, v. 51, n. 4, p. 455-466, 2020.

YANG J. W.; SHIN Y. Y.; SEO Y.; KIM H. S. Funções terapêuticas de Células-tronco da cavidade oral. Uma atualização. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 12, p. 4389, 2020.

ZARKZEWSKI, W. *et al.* Células-tronco: passado, presente e futuro. **Pesquisa e terapia com células-tronco**, v. 10, n. 1, p. 68-72, 2019.

ZARUBOVA, J. *et al.* Entrega projetada de vesículas extracelulares derivadas de células-tronco dentárias para regeneração de tecido periodontal. **Adv Saúde Master**, v. 11, n. 12, p. 2021-2593, 2022.