



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

JOSE AUGUSTO MOURA ACIOLI FILHO

CELULAS- TRONCO NA ODONTOLOGIA: EMPREGO E PERSPECTIVAS

CAMPINA GRANDE

2016

JOSE AUGUSTO MOURA ACIOLI FILHO

CELULAS- TRONCO NA ODONTOLOGIA: EMPREGO E PERSPECTIVAS

Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia apresentada como requisito para o título de cirurgião-dentista da Universidade Estadual da Paraíba.

Área de concentração: Clínicas Odontológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena Chaves de Vasconcelos Catão.

CAMPINA GRANDE

2016

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

A181c Acioli Filho, José Augusto Moura.
Células-tronco na odontologia [manuscrito] : emprego e perspectivas / José Augusto Moura Acioli Filho. - 2016.
32 p.

Digitado.
Monografia (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2016.

"Orientação: Profa. Dra. Maria Helena Chaves de Vasconcelos Catão, Departamento de Odontologia".

1. Células-tronco. 2. Bioengenharia. 3. Tecidos bucais. 4. Implantes dentários. I. Título.

21. ed. CDD 617.6

JOSE AUGUSTO MOURA ACIOLI FILHO

CELULAS- TRONCO NA ODONTOLOGIA: EMPREGO E PERSPECTIVA

Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia apresentado como requisito para o título de cirurgião-dentista da Universidade Estadual da Paraíba.

Área de concentração: Clínicas Odontológica

Aprovada em: 24/05/2016.

BANCA EXAMINADORA



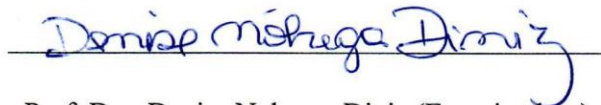
Prof. Dra. Maria Helena Chaves de Vasconcelos Catão (Orientadora)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Me. Roniery de Oliveira Costa (Examinador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dra. Denise Nobrega Diniz (Examinadora)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

CAMPINA GRANDE

2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais José Augusto Moura Acioli e Maria do Socorro Ferreira de Santana e as minhas irmãs Palmira Maria de Santana Acioli e Raiana Maria de Santana Acioli pelo apoio, convivência e pela colaboração nessa trajetória, que com certeza não teria conseguido sem a ajuda de vocês.

Aos familiares:

À Prof. Dra. Maria Helena Chaves de Vasconcelos Catão, por ser um exemplo de professora e pessoa, por toda a paciência, pelo convívio, pela confiança e por seus ensinamentos, indispensáveis para a confecção deste trabalho. Pela

Aos professores do Curso de Odontologia da UEPB, por fornecer uma formação digna e de qualidade, Auxílio em horas importantes.

Aos examinadores, Prof. Me. Roniery de Oliveira Costa e Prof. Dra. Denise Nobrega Diniz por aceitarem o convite.

A minha dupla de clínica Irwin Gibson da Silva e demais companheiros de sala por esses anos de convivência, trabalho e satisfações.

A Ildemir Farias, Pedro Rolim e Lorena Simplício pela amizade e contribuição por todos estes anos.

E principalmente a Deus por me dar forças para superar frustrações e seguir na trajetória.

RESUMO

Técnicas não biológicas são utilizadas atualmente para as terapias de substituição de órgãos dentários, como os materiais restauradores inertes e implantes sintéticos. Mas essas estratégias estão sendo questionada a respeito à sua segurança, eficácia e longevidade. A ausência dentária tem sido o estímulo para a realização de pesquisas que buscam o desenvolvimento de terapias mais biológicas na Odontologia. Atualmente inúmeros estudos focaram no desenvolvimento de novas técnicas para a manipulação de células-tronco, visando o desenvolvimento de tratamentos restauradores de tecidos e órgãos do organismo humano. As pesquisas em bioengenharia tem se focado na diferenciação de células osteoprogenitoras, para formação de tecido ósseo, e na formação de tecidos semelhantes ao ligamento periodontal, dentina e polpa, gerando um grande avanço nos experimentos com estas células provenientes de tecidos bucais devido ao seu fácil acesso e o fato de não serem órgãos vitais constituindo uma vantagem para testes de praticidade e viabilidade de técnicas da bioengenharia. Para que a bioengenharia seja eficaz, faz-se necessária a presença de três fatores: as próprias células-tronco, uma matriz extracelular e fatores de crescimento. Nos últimos anos, com estas pesquisas e aplicações de células- tronco pela engenharia tecidual com relação ao reparo e a regeneração de estruturas dentárias e, até mesmo, a substituição de um elemento dental completo.

Palavras-Chave: Células-tronco. Bioengenharia. Pesquisa em Odontologia.

ABSTRACT

non-biological techniques are currently used for replacement therapy of dental organs such as the inert restorative materials and synthetic implants. But these strategies are being questioned about their safety, efficacy and longevitidade. Dental absence has been the stimulus for conducting research aimed at the development of more biological therapies in dentistry. Currently numerous studies have focused on developing new techniques for the manipulation of stem cells for the development of restorative treatments of tissues and organs of the human body. Research in bioengineering has focused on the differentiation of osteoprogenitor cells for bone tissue formation and the formation of similar tissues in periodontal ligament, dentin and pulp, generating a breakthrough in the experiments with these cells from oral tissues due to their easy access and the fact that they are not vital organs constituting an advantage for practical testing and feasibility techniques of bioengineering. For bioengineering be effective, they are necessary the presence of three factors: the own stem cells, extracellular matrix and growth factors. In recent years, research and applications of these stem cells for tissue engineering with respect to the repair and regeneration of dental structures and even replacement of a complete dental element.

Keywords: Stem cells. Bioengineering. Research in Dentistry.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1	Células Tronco	11
2.2	Células-tronco em Tecidos bucais	14
2.3	Polpa	15
2.4	Scaffolds	16
2.5	Polímero sintéticos e fatores de crescimento	16
2.6	Periodonto	17
2.7	Regeneração cartilágnea	18
2.8	Células encontradas em tecidos bucais	18
2.9	Implantes Dentários	20
3	OBJETIVO GERAL	21
4	METODOLOGIA	22
5	DISCUSSÕES	23
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
8	REFERENCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A perda dental ainda é um grande problema na Odontologia. Entretanto, com novas pesquisas, uma proposta de tratamento por meio do uso das células-tronco vem sendo utilizada para melhorar as funções do órgão dental.

O termo célula-tronco foi proposto, pela primeira vez em 1908, pelo histologista russo Alexandre Maximov que postulou a existência de células hematopoiéticas (Gronthos *et al.*, 2000). Células-tronco são definidas como células indiferenciadas com grande capacidade de auto-renovação e de produzir pelo menos um tipo celular altamente especializado.

Conforme Soares *et al.* (2007) problemas de perda dentária e tecidos periodontais resultam em dificuldades diversas, como fonação, mastigação. Além de comprometer a estética, proporcionando problemas de auto-estima, e que as terapias para substituição dos órgãos dentários são atualmente apoiadas em técnicas não biológicas e sujeitas a falhas.

De acordo com ODORICO; KAUFMAN; THOMSON (2001) existem duas categorias de células-tronco: as células-tronco embrionárias pluripotentes e a linhagem de células unipotentes ou multipotentes, denominadas células-tronco adultas, que residem em tecidos diferenciados.

A perda dentaria pode ser compensadas com métodos protéticos em pacientes que estejam parcial ou totalmente edentados. Estes métodos, sempre representam diferentes graus de dificuldade para se adaptarem às próteses removíveis e totais, em razão de fatores anatômicos, fisiológicos, psíquicos e protéticos, concluindo que o principal meio de substituição teria que ser feito a partir do tecido do próprio paciente e cultivado no próprio local do dente. Com estes avanços da biologia de células-tronco e a bioengenharia tecidual, essa possibilidade se torna cada vez mais real (DUALIBI *et al.*, 2004).

Takahara (2011) retrata que com a obtenção de células do próprio paciente podem ser induzidas a se transformarem em células necessárias para diferentes tipos de tratamentos, sendo que já se encontram no organismo desde o desenvolvimento até a vida adulta, mantendo-se responsáveis por funções importantes no organismo, como: manutenção da integridade dos tecidos adultos, pelo reparo de tecidos lesados e pela remodelação dos tecidos e órgãos. Contata também que estudos atuais comprovam a capacidade de cura com a utilização destas células, o que as evidencia ainda mais no mundo moderno.

O avanço nas pesquisas com células-tronco está muito além do que funções naturais no organismo, elas estão sendo usadas em vários ramos da área da saúde como verdadeiros coringas no tratamento e desenvolvimento de pacientes com certas doenças ou problemas antes não tratáveis como lesões na medula e lúpus eritematoso (RISBUD; SHAPIRO, (2005).

De acordo com CASAGRANDE *et al.* (2011) com o descobrimento de células-tronco de origem dentária juntamente com os progressos recentes na área da biologia celular e molecular têm levado a novas estratégias terapêuticas que visam à regeneração dos tecidos bucais que foram afetados por trauma ou doença. Informa também que a Engenharia Tecidual é multidisciplinar, unindo biologia, engenharia e ensaios clínicos, com a meta de gerar novos tecidos e órgãos. Constatando que nos últimos anos, a Odontologia Regenerativa tem investigado a potencialidade da aplicação das células-tronco e da engenharia tecidual no reparo e regeneração de estruturas dentárias. as perspectivas é que a Odontologia Regenerativa tenha um lugar especial no dia-a-dia do cirurgião-dentista na prática clínica.

Conforme Soares *et al.* (2007), para que a Bioengenharia ocorra, exige a presença de uma tríade composta por células-tronco ou progenitoras, uma matriz que atue como arcabouço e proteínas sinalizadoras, chamadas de fatores de crescimento, como estímulo para a diferenciação celular para que a bioengenharia ocorra .

Van Der Kooy; Weiss, (2000) informa que células-tronco são o topo da linhagem hierárquica celular, devido sua multipotência, possuem capacidade de auto renovação e a habilidade de se diferenciarem em tipos distintos de células e, por este motivo, constituem-se em uma parte crucial dessa tríade.

Young *et al.*(2002) e Duailibi *et al.* (2004) citaram que estudos realizados em cobaias comprovaram que as células-tronco são capazes de regenerar defeitos mandibulares, defeitos ósseos provenientes de exodontias ou traumas, formação de estrutura condilar, acelerar o processo de neoformação óssea ; e através de estudos mais avançados, mostram que pode haver uma neoformação dentária, criando-se assim a possibilidade de reparar a perda dental não somente proteticamente, mas também através da estimulação de uma terceira dentição, embora se faça necessário maior conhecimento de alguns fatores que interferem na diferenciação destas células.

O estudo buscou analisar as tendências de pesquisas com células-tronco na odontologia, observar as técnicas e fatores que contribuem para o sucesso, e as perspectivas de aplicabilidade na Clínica odontológica.

2 REVISAO DE LITERATURA

2.1 Células-troncos

Segundo Murnaghan *et al.* (2010) as células do organismo de um indivíduo tem diferentes funcionalidades e elas derivam de uma célula mais simples que não é especializada. Estas células mais simples são chamadas de células-tronco. Significando que a célula-tronco é basicamente uma célula que não tem ainda uma função específica em seu corpo.

Morrison *et al.* (1997) e Junqueira *et al.* (2000) descrevem que as células-tronco, também conhecidas como células fonte ou stem cells, são definidas como células com baixo grau de diferenciação, que têm a capacidade de se auto reproduzirem, bem como gerar células diferenciadas de tipos especializados de tecidos. Concluindo que o papel principal das células-tronco é a manutenção de uma reserva constante de células que se podem diferenciar em células especializadas, de acordo com o tecido considerado, além de produzirem células maduras e especializadas.

Conforme Gilbert *et al.*(2000) e Leite Segundo e Vasconcelos (2007), a célula-tronco pode se dividir em células idênticas a ela ou em diferentes tipos de células, diferenciadas no tocante à origem e ao potencial de diferenciação. Retratam a existência de dois tipos de células-tronco: as células-tronco embrionárias e as somáticas ou adultas.

As células-tronco embrionárias são derivadas da massa celular interna do blastocisto, uma condensação de células primordiais (4-5 dias de idade). Classificando como totipotentes, possuindo a capacidade de formar qualquer tipo de tecido que compõe o organismo adulto e potencial de proliferação ilimitado. Descreve que a célula só é considerada célula-tronco quando mantida no seu nicho (matriz, outras células, fatores solúveis). Estas células podem ser expostas *in vitro* a combinações específicas de fatores de diferenciação e de crescimento, os quais podem induzir sua diferenciação nas direções desejadas (GILBERT *et al.*, (2000) e LEITE SEGUNDO *et al.*, (2007)

Os autores Bjorson *et al.*, (1999) e Anderson, Gage, Weissman, (2001) afirmam que as células-tronco adultas são classificadas como pluripotentes, sendo células indiferenciadas que permanecem quiescentes nos tecidos e que quando estimuladas podem

gerar tipos celulares compatíveis com o tecido no qual elas residem. Constatando o fato delas possuírem a capacidade de auto-renovação e função principal de manter e reparar os tecidos nos quais se encontram. Também podem formar tipos celulares especializados de outros tecidos no caso de serem transplantadas, se reprogramando de acordo com o novo ambiente, o que é conhecido como transdiferenciação ou plasticidade.

Leite Segundo e Vasconcelos, (2007) informam que relatos sugerem que os transplantes de células-tronco adultas para tecidos diferentes de seus nichos resultam na formação de um ou poucos tipos celulares.

Conforme Miura *et al.* (2003) o tecido e sua capacidade regenerativa influencia a capacidade regenerativa da população de células tronco adultas . Afirmando que as células-tronco adultas hematopoiéticas (medula óssea, cordão umbilical, sangue periférico) são as mais conhecidas.

Segundo Miura *et al.* (2003) foram encontradas células-tronco também no cérebro, vasos sanguíneos, músculo esquelético, osso, tecido epitelial, fígado, tecido adiposo, ligamento periodontal e na polpa dental.

Thesleff; Tummers (2003) constataram que as células-tronco permanecem quiescentes dentro de órgãos por alguns anos até serem ativadas por doenças ou danos teciduais ainda desconhecidas.

Conforme Wagers *et al.* (2012), mesmo que as células embrionárias possam se transformar em qualquer tecido, o desempenho dos órgãos e tecidos do organismo depende de processos regenerativos que mantenham a homeostase tecidual e a substituição de células alteradas ou danificadas. Descreve que em alguns tecidos, o potencial regenerativo é determinado pela presença e pela função das células-tronco, que respondem a estímulos externos para produzirem e substituírem células quando necessário.

Segundo Caplan; Bruder (2001), muitas pesquisas na área da medicina buscam alternativas de tratamento para doenças, assim como novas formas de prevenção; constatando que em um futuro próximo, a reconstrução cirúrgica de qualquer tecido necessitará de células reparativas e de um arcabouço apropriado para introduzir as células na região, bem como para dar suporte aos tecidos biosintéticos específicos. Além disto, será preciso que fatores de crescimento e citocinas interajam com as células para reformar o tecido.

Segundo Thomson *et al.* (1998), células-tronco pluripotentes podem ser isoladas pela técnica de transferência nuclear a partir de tecidos embrionários, evidenciando que para tanto se faz necessário um grande empenho para desvendar os mecanismos moleculares de diferenciação celular

Os autores Theisler;Tummers (2003) ressaltam evidências recentes que indicam as células-tronco estão mais presentes do que se acreditava anteriormente, e que a identificação de células-tronco no cérebro adulto tem levado ao aumento de pesquisas no campo da neurociência; acredita-se que a terapia com células-tronco possa ser usada no tratamento de lesões cerebrais, como por exemplo nas doenças de Alzheimer e Parkinson.

Doetsch *et al.* (2003), porém demonstrou que estudos indicaram que essas células se concentram em localizações específicas caracterizadas como nichos de células-tronco, em que seu meio ambiente tem grande importância para manutenção de suas características e sua autorenovação. Informando também que a formação das células diferenciadas é estimulada por moléculas específicas chamadas fatores de crescimento e diferenciação.

Fuchs, Segre (2000), porém descreveram relatos que sugerem que o transplante de células-tronco para tecidos diferentes a seus nichos possa resultar em formação de um ou poucos tipos de células. Por exemplo, células-tronco do folículo capilar resultariam em células da matriz do cabelo, células de glândulas sebáceas ou células epiteliais da pele.

Anderson *et al.* (2000) confirmaram evidências comprovando que células-tronco de tecidos adultos têm o potencial de produzir uma variedade de tipos celulares, como foi demonstrado quando células-tronco foram transplantadas para localidades diferentes de seu nichos, confirmando também que células-tronco que foram removidas de seus nichos originais e transplantadas para uma nova região, elas podem se reprogramar e mudar sua linha de produção, por exemplo, células-tronco do cérebro podem produzir células hematopoiéticas, e células-tronco da medula óssea podem produzir células epiteliais

Conforme Junqueira, Carneiro (2000), seria possível aplicação da terapia celular com células-tronco nos casos de regeneração tecidual, em que poderiam ser isoladas e expostas a combinações específicas de fatores de crescimento e diferenciação *in vitro*, que induziriam a formação dos tecidos desejados, os quais poderiam ser cultivados e transplantados para o paciente. São necessárias inúmeras pesquisas para entender o

mecanismo que regula a morfogênese e diferenciação celular no desenvolvimento embrionário tem sido tema de inúmeras pesquisas.

. Thesleff ;Tummers, (2003) afirmaram que os mediadores, chamados fatores de diferenciação e crescimento, funcionam como hormônios que atuam em receptores específicos ativando determinados genes e conseqüentemente induzindo a diferenciação celular.

2.2 Células-tronco em Tecidos bucais

Como foi mostrado uso de células-tronco com finalidade terapêutica tem trazido muito interesse a várias áreas da saúde, com a odontologia não foi diferente. Com varias pesquisas e suas descobertas, novos horizontes foram abertos para a engenharia genética no campo odontológico. Pesquisas na área de Odontologia revelam a capacidade das células-tronco na geração de dentes e de outros tecidos bucais, bem como em células de tecido ósseo.

Conforme Thesleff; Tummers (2003) geralmente os tecidos dentais possuem uma capacidade restrita de regeneração, o que explica a grande demanda nas áreas restauradoras e protéticas da odontologia, porém retrata que pesquisas recentes com células-tronco e engenharia tecidual apresentaram progressos em novas perspectivas de uso na prática clínica odontológica.

Segundo Mitsiadiset *et al.* (2011), nos últimos dez anos o rápido progresso realizado por pesquisas com células-tronco , proporcionou aos cientistas imaginar estratégias alternativas e inovadoras para o reparo dentário. Estas células oferecem um grande potencial para a homeostasia dentária, para reparação e regeneração. Afirma que a manipulação das células-tronco de origem dentária in situ e a expansão ex vivo, por meio de moléculas sinalizadoras específicas, é capaz de fornecer grandes resultados.

Segundo SMITH *et al.* (1995); Arana-Chavez e Massa,(2004) a complexidade dentino-pulpar, a fim de se defender de agressões, forma uma camada de dentina chamada de terciária, decorrente do seu papel regenerativo natural. Os odontoblastos, células produtoras de dentina, podem sobreviver a injúrias leves, como atrição e os estágios iniciais de cárie, e secretar uma matriz de dentina reacionária. Entretanto, traumas de maior

intensidade, como cáries avançadas ou procedimentos restauradores, podem levar à morte do odontoblasto pré-existente.

Souza *et al.* (2008) mostraram como exemplo de reprogramação genética de células no tecido pulpar, que são capazes de formar células adiposas em tecidos específicos.

Conforme Daltoé *et al.* (2010) através dos resultados das pesquisas pode-se falar em “desenvolvimento de terceira dentição” referindo-se à confecção de substitutos biológicos (biodentes) para os dentes perdidos ou ausentes.

Segundo Rai *et al.* (2014) através de informações genéticas os eventos celulares que ocorrem na fase de desenvolvimento dental são determinados, ocorrendo a partir de uma série de interações entre células epiteliais e mesenquimais. As células epiteliais formam o órgão do esmalte, e as células que os rodeiam são as células mesenquimais. Estas interações envolvem proteínas sinalizadoras e receptores específicos que, uma vez ativados, iniciam o processo de desenvolvimento dental.

2.3 Polpa

Cvek *et al.* (1992) constatam que o tratamento de canal é o tratamento de escolha quando ha necrose em dentes permanentes, na maioria dos casos. O tratamento endodôntico é alto em dente com rizogênese completa, diferente de dentes com a rizogênese incompleta, onde o selamento apical é difícil de obter, levando a um insucesso em longo prazo, neste ultimo tipo ocorrendo fratura radicular cervical com relativa frequência. Devido a este fator Nör *et al.* (2006) propôs que a engenharia de uma nova polpa dental pode completar a formação da raiz nesse tipo de dente, levando a uma melhora do prognóstico.

Gronthos *et al.* (2000) identificou uma população de células-tronco pós-natais em polpas de terceiros molares humanos, que apresentavam capacidade regenerativa. Depois de transplantadas, foi obtido um tecido conjuntivo semelhante ao complexo dentino-pulpar, composto de matriz mineralizada com túbulos e odontoblastos alinhados e tecido fibroso contendo vasos sanguíneos em um arranjo semelhante ao encontrado no dente normal. Estes achados fornecem evidências de que células-tronco de polpa transplantadas podem não apenas dar origem à linhagem odontoblástica, mas também residirem no tecido conjuntivo pulpar como células semelhantes a fibroblastos.

Conforme Goldberg, Smith (2004), pesquisas constataram a formação de uma ponte de dentina, como resultado da proliferação e do recrutamento de células tronco indiferenciadas em resposta ao estímulo provocado por hidróxido de cálcio. Esta estratégia de tratamento vem sendo usada há muitos anos em Endodontia. Conforme organizadas e diferenciadas, as células sintetizam a matriz extracelular, que será mineralizada. Estudos em cobaias mostraram moléculas bioativas presentes na matriz extracelular induzindo a formação da ponte de dentina.

Segundo Batouli *et al.* (2003) as pesquisas demonstraram que células-tronco da polpa requerem um meio indutor apropriado e um arcabouço composto por hidroxiapatita/tricálciofosfato para induzir a formação de osso, cimento e dentina in vivo, porém precisando de mais pesquisas na área.

2.4 Scaffolds

Para Nakashima, Akamine (2005), são necessárias estruturas tridimensionais de suporte celular e que permitam a re-vascularização do tecido pulpar. Os scaffolds são estruturas tridimensionais que proporcionam um microambiente capaz de permitir a adesão e migração celular. Esses devem apresentar características físicas, químicas e biológicas favoráveis ao crescimento e diferenciação celular, além de microporosidade para permitir a conectividade entre as células semeadas no scaffold implantado e o tecido adjacente, facilitando o transporte de nutrientes e a eliminação dos produtos do metabolismo celular.

Para Jadlowiec, Celil e Hollinger (2003) em relação a finalidade de aplicação, os scaffolds podem ser biológicos ou sintéticos, biodegradáveis ou permanentes; contendo componentes inorgânicos tais como, hidroxiapatita e fosfato de cálcio, são usualmente empregados na neoformação óssea guiada.

2.5 Polímero sintéticos e fatores de crescimento

Segundo Freed *et al.* (1994) os polímeros sintéticos permitem a manipulação das propriedades físico-químicas como o índice de degradação, tamanho das microporosidades e resistência mecânica. São moléculas bioativas proteicas que se ligam a receptores celulares específicos induzindo a proliferação/diferenciação celular.

Conforme Vasita e Katti (2006) uma variedade de moléculas bioativas, com funções específicas têm sido empregadas na terapia com células-tronco e na engenharia tecidual.

2.6 Periodonto

O periodonto é uma estrutura complexa que compreende tecido ósseo, cemento, gengiva e ligamento periodontal. Na periodontite, o periodonto sofre perda de suporte ósseo que após tratamento apresenta uma limitada capacidade de regeneração. Conforme Listgaten e Rosemberg (1979) a regeneração periodontal envolve a biomodificação da superfície radicular, remoção do biofilme dental, associando à colocação de enxertos ou ao uso de membranas orgânicas. Esses procedimentos visam recrutar células progenitoras para a área com o objetivo de subsequente diferenciação em células do ligamento periodontal, cementoblastos e osteoblastos.

Ao entender o recrutamento dessas células com capacidade de se desenvolverem em células formadoras de ligamento periodontal ou formadoras de cementoblastos que promoverão uma conexão segura entre cemento e osso alveolar adjacente poderá ajudar a alcançar uma regeneração dos tecidos periodontais no futuro (CHEN *et al.*, 2006)

Xiong *et al.* (2013) considerou que o objetivo desta regeneração seria restaurar a ancoragem funcional dos dentes por meio de: restauração do ligamento periodontal, incluindo orientação e inserção das fibras de Sharpey entre o osso e a superfície radicular; formação de novo cemento por cementoblastos na superfície radicular e restauração na altura óssea da junção amelo-cementária.

Para Rai *et al.* (2014) quando as células-tronco adultas presentes no ligamento periodontal forem estimuladas, podem se diferenciar em células do tipo cementoblásticas e osteoblásticas. Estas células foram transplantadas para ratos imunocomprometidos formando uma estrutura semelhante ao cemento/ligamento periodontal. quando defeitos criados cirurgicamente na região periodontal dos molares inferiores, as células se integraram ao ligamento periodontal em duas das seis amostras e, ocasionalmente, uniram a superfície do osso alveolar ao dente .

2.7 Regeneração cartilágnea

Conforme Huang *et al.* (2013) o objetivo de regenerar a cartilagem das articulações sinoviais, bem como a reconstrução total dos cndilos, vem utilizando células-tronco para regeneração cartilágnea sequelas resultantes de injúrias articulares, motivando o desenvolvimento de técnicas com o propósito de regenerar a cartilagem das articulações sinoviais, bem como a reconstrução total dos cndilos, utilizando células-tronco, pode ser explicado porque foi demonstrada a possibilidade de regeneração de cndilos da articulação sinovial com ambos componentes ósseos e cartilágneos em estudo com cobaias. Para Volponi e Sharpe, (2013); Mathur *et al.* (2014) outra possibilidade de produção de cartilagem seria por meio do cultivo *in vitro*, utilizando de matriz extracelular (scaffold) biodegradável que forneceria uma estrutura tridimensional para o crescimento tecidual.

2.8 Células encontradas em tecidos bucais

São cinco tipos de células encontradas a partir de tecidos dentais: as células-tronco de dentes decíduos exfoliados; células-tronco de ligamento periodontal; células progenitoras do folículo dental e células-tronco da papila apical.

A polpa dental conforme Lymeri *et al.*, (2013) e Huang e Garcia-Godoy, (2014), as células adultas identificadas na polpa dental são células multipotentes e apresentam capacidade de se diferenciar em fibroblastos, componentes do tecido conjuntivo, e em odontoblastos, envolvidos na formação da dentina.

No Ligamento periodontal, conforme Rai *et al.* (2014), Wada *et al.* (2011) foi identificada na superfície radicular de dentes humanos extraídos a formação de fibras colágenas paralelas entre si, semelhantes às fibras de Sharpey. Estas fibras puderam se conectar com estruturas cementóides e formar a ligação funcional do cimento com o ligamento periodontal. Para Wada *et al.* (2011) é possível diferenciar-se em fibroblastos, cementoblastos e osteoblastos, sendo responsáveis pelo reparo tecidual

Nos dentes decíduos, segundo Huang *et al.* (2013) células encontradas nestes dentes são similares às aquelas encontradas no cordão umbilical. Parecem crescer mais rápido, além de possuir maior potencial em se diferenciar em outros tipos de células do que as células-tronco adultas.

Para Lymperi *et al.* (2013) quando comparadas às células-tronco, provenientes da medula óssea e da polpa de dentes permanentes, possuem uma maior taxa de proliferação. Huang *et al.* (2013), Neel *et al.* (2014) afirmam que podem ser uma fonte ideal de células-tronco pela facilidade de obtenção, além de serem utilizadas para reparar estruturas dentárias comprometidas e induzir à regeneração óssea, e para Rai *et al.* (2014) são considerados como células-tronco multipotentes devido a sua capacidade de gerar cemento e tecido ósseo.

Estrela *et al.* (2011) constatou que nas células do folículo dental através de células isoladas a partir de terceiros molares e caracterizadas pela fixação rápida em cultura e capacidade de formar nódulos calcificados *in vitro*, representando células de um tecido em desenvolvimento que podem apresentar uma maior plasticidade do que as outras células-tronco dentais.

Em relação as papila apical, conforme Huang e Garcia-Godoy, (2014) Rai *et al.* (2014) informam que estas células-tronco são fontes de odontoblastos, tendo a capacidade de produzir dentina primária para a raiz, que é mais organizada estruturalmente do que a dentina formada pelas células-tronco da polpa de dentes decíduos e da polpa de dentes permanentes.

Segundo Demarco *et al.* (2010) na aplicação odontológica, a distinção de células nos diferentes tecidos depende de estruturas como hidroxiapatita ou presença de dentina. Evidências suportam que as células tronco de dentes decíduos, quando comparadas às células-tronco provenientes da medula óssea e da polpa de dentes permanentes, apresentam uma maior taxa de proliferação, indicando que as mesmas possuem habilidade de se diferenciarem em células odontoblásticas funcionais, adipócitos e células neurais, além de estimularem a osteogênese após transplantação *in vivo*.

2.9 Implantes dentários

Segundo Buser *et al.* (2004) a eficiência de um implante dentário depende da adesão da superfície do implante para otimizar a proliferação e diferenciação celular dos osteoblastos, reduzindo assim o tempo de início da síntese de matriz óssea e a união aos implantes osseointegrados e com isso reduzir o tempo de tratamento e aumentar ainda mais a longevidade dos implantes osseointegrados.

Conforme Mendonça *et al.* (2009), para melhor desempenho e sucesso dos implantes é essencial o desenvolvimento de superfícies com propriedades que se relacionem bem com proteínas específicas e com as células ósseas pertinentes. Ocorrendo imediatamente após a instalação do implante, proteínas serão adsorvidas do plasma, para a superfície do material, controlando assim a adesão celular e regeneração tecidual. Esta imediata interação poderia evitar a perda óssea que ocorre mesmo quando os implantes são instalados em alvéolos de extração imediata.

3 OBJETIVO GERAL

Este estudo visou, através de um levantamento bibliográfico, analisar a evolução e atuais tendências das pesquisas com células-tronco na odontologia, sendo assim, atualizar os cirurgiões dentistas nos conceitos de engenharia tecidual e no contexto em que esta ciência vem sendo estudada na Odontologia.

4 METODOLOGIA

Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo, utilizando-se as palavras-chave na língua portuguesa como Engenharia tecidual, células-tronco e Odontologia, bem como na língua inglesa, tissue engineering, stem cells e dentistry.

O presente estudo foi realizado por meio de um levantamento bibliográfico de artigos recentes e artigos clássicos relacionados ao assunto células-tronco e suas aplicações na Odontologia.

Foram utilizados os termos: célula-tronco, Odontologia, bioengenharia; estemcells, Dentistry e bioengine
Foram selecionados

Para a análise os artigos mais relevantes, considerando o período de 2003 a 2014, incluindo pesquisas, revisões da literatura e casos clínicos nas línguas portuguesa, Inglesa.

Os critérios de inclusão foram artigos completos disponíveis e de exclusão apenas resumos.

5 DISCUSSÃO

Percebe-se, através da revisão, a importância concedida as fontes de células-tronco como reserva para diferenciação em variados tecidos, contribuindo para terapias para recuperação de diversas patologias. Existem diversas terapias para substituição dos órgãos dentários, todas elas baseadas em técnicas não-biológicas, podendo estar sujeitas a falhas.

A literatura constatou que as células tronco podem ser de origem embrionária ou provenientes dos tecidos adultos, sendo que a capacidade de diferenciação das células do embrião é superior à das células-tronco adultas, ou seja, conseguem se diferenciar em mais tipos diferentes de células maduras, enquanto que, nas adultas, essa capacidade é limitada.

Doetsch *et al.* (2003) destacou que é importante salientar outras desvantagens, como a sua instabilidade genética, a obrigatoriedade de sua transplantação para hospedeiros imunocomprometidos .

Com o desenvolvimento das terapias com células tronco, vários tratamento convencionais passaram por modificações, como por exemplo o tratamento de canal, já que esse novo modelo orienta o potencial regenerativo do tecido remanescente, garantindo a biocompatibilidade e necessitando de menos materiais sintéticos no tratamento endodôntico, diversificando do convencional.

Para Nakashima. Akamine (2005) as pesquisas demonstraram que células-tronco da polpa requerem um meio indutor, estruturas tridimensionais de suporte celular e que permitam a re-vascularização, um microambiente capaz de permitir a adesão e migração celular e fatores de crescimento, (moléculas bioativas ou fatores morfogenéticos que são proteínas que se ligam a receptores celulares específicos induzindo a proliferação).

Devido a sua limitada capacidade de regeneração, essas terapias biológicas favoreciam a recuperação total do periodonto no futuro, já que as terapias de enxertos e membranas orgânicas não a deposição de um novo cimento do ponto de vista microscópico, mas sim de um epitélio juncional longo.

Os dentes decíduos oferecem uma importante fonte de células troncos, pois são vantagens como: proliferação mais rápido que o normal, e um maior potencial de diferenciação são importantes para a terapia regenerativa.

Assim como esclarece Chen et al., (2012); Volponi e Sharpe, (2013); Mathur *et al.*, (2014), é importante esclarecer que ainda são necessários maiores conhecimentos sobre isolamento de células-tronco, seus nichos, bem como os mecanismos moleculares de crescimento e diferenciação celular, para que seja possível a utilização da terapia celular na Odontologia (Chen et al., 2012; Volponi e Sharpe, 2013; Mathur *et al.*, 2014).

Assim como Alves *et al.* (2010) esclarece que, em um futuro não muito distante, o uso de células-tronco represente um procedimento usual, significando um grande avanço para o campo odontológico, Feques *et al.* (2014) afirmam que as células poderão ser usadas no tratamento de cáries, periodontites, tratamentos endodônticos, reparação alveolar, implantes dentários, aumento da altura do osso alveolar, reparação da cartilagem da articulação temporomandibular, bem como em outras áreas do corpo humano.

Devido a todas estas vantagens como: possuir 20 dentes decíduos naturalmente esfoliados; sendo a polpa de um dente permanente ser facilmente obtida em qualquer momento da vida; o tecido periodontal pode ser acessado de maneira simples e os terceiros molares contendo tecidos embrionários (papila apical e folículo dental) podem ser extraídos em um momento mais tardio da vida adulta, sem trazer danos ao indivíduo.

É necessário repensar o ensino odontológico, que precisa se adaptar aos novos conceitos, às inovações científicas, valorizando o ensino da ciência básica que permite abordar assuntos como células-tronco, biologia molecular como ferramentas para atendimento clínico

6 CONSIDERACOES FINAIS

Pelo estudo realizado, foi possível perceber que existe grande avanço nos experimentos com células-tronco originárias dos tecidos bucais e observou-se que as células-tronco em vários experimentos não proporcionaram o desenvolvimento de reações imunogênicas, massas teciduais tumorais e nem reação de corpo estranho nos locais onde foram implantadas. Que as principais fontes de células-tronco na Odontologia são polpa dental, ligamento periodontal, folículo dental, papila apical e polpa de dentes decíduos. Coletivamente, os estudos sugerem que o dente constitui uma fonte de células-tronco atraente que pode, potencialmente, ser útil em um amplo espectro em vários cenários clínicos, como reparo tecidual, tratamento periodontal, enxertos ósseos, regeneração pulpar, entre outros. Porém, a complexidade que envolve a formação dentária ainda mantém uma distância entre a ciência e o desenvolver de órgãos dentários completos a partir de células-tronco

REFERÊNCIAS

- ANDERSON DJ, GAGE FH, WEISSMAN IL. Can stem cells cross lineage boundaries? **Nat Med.** 7(4):393- 5, 2000.
- ARANA-CHAVES et al. Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 36, n. 8, p. 1367-1373, 2004.
- BAUTOLI et al. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. **J Dent Res**, Alexandria, v. 82, no. 12, p. 976-981, 2003.
- BJORNSON, C.R. et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. **Science**, New York, v. 283, no. 5401, p. 534-537, Jan. 1999.
- BUSER, D. et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. **J. Dent. Res.** 83: 529-533, 2004.
- BURWELL RG. A study of homologous cancellous bone combined with autologous red marrow after transplantation to a muscular site. **J Anat.** 95: 613-6,1961.
- CASAGRANDE, L. et al. Dental pulp stem cells in regenerative dentistry. **Odontology**, v. 99, n. 1, p. 1-7, 2011.
- CAPLAN, A. I.; B, S. P. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. **Trends in molecular medicine** v. 7, n. 6, p. 259-264, 2001.
- CHEN et al. Location of putative stem cells in human periodontal ligament. **J Periodontal Res**, Copenhagen, v. 41, no. 6, p. 547–553, Dec. 2006.

CVEK, M. Prognosis of luxated non- vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta- percha. A retrospective clinical study. **Dental Traumatology**, v. 8, n. 2, p. 45-55, 1992.

DALTOÉ FP, MIGUITA L, MANTESSO A. Terceira dentição: uma visão geral do ser desenvolvimento. **Rev Gaúcha Odontol**. v.58, n.3, p.387-392, 2010.

DEMARCO, F.; C, J. E. The effects of morphogen and scaffold porogen on the differentiation of dental pulp stem cells. **J. Endod**. v.361.p.805- 1811,2010.

DOAN L. et al. Engineered cartilage heals skull defects. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 137, n. 2, p. 162-1-162-9, 2010.

DOETSCH F. A niche for adult neural stem cells. **Curr Opin Genet Dev**. 13(5): 543-50, 2003.

DUALIBI, M. T.; S. E.; YOUNG, C. S.; BARTLETT, J. D.; VACANT, J. P.; YELICK, P. C. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. **J Dent Res**, Alexandria, v. 83, no. 7, p. 523- 528, 2004.

DUAN X, TU Q, ZHANG J, YE J, SOMMER C, MOSTOSLAVSKY G. Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration. **J Cell Physiol**. v. 226: p.150–157, 2011.

ESTRELA C, ALENCAR AHG, KITTEN GT, VENCIO EF, GAVA E. Mesenchymal stem cell in the dental tissue: perspectives for tissue regeneration. **Braz Dent J**. 2011; 22 (2): 91-98.

FREED et al. Biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering. **Biotechnology**, New York, v. 12, no. 7, p. 689-693, Jul. 1994.

FUCHS E, SEGRE JA. Stem cells: a new lease on life. **Cell**. v.100,n.1,p.43-55, 2000.

GRONTHOS S, MANKANI M, BRAHIM J, ROBEY PG, SHI S. Postnatal human dental pulp stem cells in vitro and in vivo. **Proc Natl Acad Sci USA**. v.97 ,n.25, p.13625-13630, 2000.

GILBERT S.F. *Developmental Biology*: 6th ed., **Sunderland: Sinauer Associates Inc**, p.314-318, 2000.

GOLDBERG M. AND SMITH, A. J. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 15, n. 1, p. 13-27, 2004.

HUANG GTJ, GARCIA-GODOY. Missing concepts in de novo pulp regeneration. **J Dent Res**, p.1-8, 2014.

JADLOWIEC et al. Bone tissue engineering: recent advances and promising therapeutic agents. **Expert Opin Biol Ther**, Londres, v. 3, n. 3, p. 409-423, Jun. 2003.

JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J. *Biologia celular e molecular* 7a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.227, 2000.

LYMPERI S, LIGOUDISTIANOU C, TARASLIA V, KONTAKIOTIS E, ANASTASIADOU E. Dental Stem Cells and their Applications in Dental Tissue Engineering. **The Open Dentistry Journal**. v.7,p.76-81, 2013.

LEITE S, A.V.; Vasconcelos S, B.C.E. Células-tronco e engenharia tecidual: perspectivas de aplicação em Odontologia. **Rev Ciênc Méd**, Campinas, v. 16, no. 1, p. 23-30, Jan./Fev. 2007.

LISTAGARTEN, M.A.; ROSENBERG, M.M. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. **J Periodontol**, Chicago, v. 50, n.7, p. 333-344, 1979.

MATHUR S, CHOPRA R, PANDIT IK, SRIVASTAVA N, GUGNANI N. Stem cell research: applicability in dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*. v.29,n.2,p.210-9, 2014.

MITITSIADIS, T. A. et al. Dental pulp stem cells, niches, and notch signaling in tooth injury. *Advances in Dental Research*, v. 23, n. 3, p. 275-279, 2011.

MIURA, M. et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Washington, v. 100, n. 10, p. 5807-5812, May 2003.

MORRISON SJ, SHAH NM, ANDERSON DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. **Cell**. v.88,n.3,p.287-98, 1997.

MURNAGHAN, I. Stem cells: the facts. Disponível em: www.explorestemcells.co.uk/stemcellsfacts.html . Acesso em: 20/08/2015

NAKASHIMA, M.; AKAMINE, A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. **J Endod**, Baltimore, v.31, n.10, p.711-718, Oct. 2005.

NOR, J. E. Buonocore Memorial Lecture: Tooth Regeneration in Operative Dentistry. **OPERATIVE DENTISTRY**, v. 31, n. 6, p. 633-642, 2006.

ODORICO, J. S.; KAUFMAN, D. S.; THOMSON, J. A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells*, Basel, v. 19, no. 3, p. 193-204, 2001.

RAI S, KAUR M, KAUR S. Applications of Stem Cells in Interdisciplinary. Dentistry and Beyond: An Overview. **Annals of Medical and Health Sciences Research**;v. 3,p.2, 2014.

RISBUD M V, SHAPIRO I. M. Stem cells in craniofacial and dental tissue engineering. **Orthod Craniofacial Res**. v.8,n.2,54-59, 2005.

SALAMA R, WEISSMAN SL. The clinical use of combined xenografts of bone and autologous red marrow. **J. Bone Joint Surg**. v.60,n.1,p.111-5,1978.

SMITH, A. J. et al. Reactionary dentinogenesis. **The International Journal of Developmental Biology**. v. 39, n. 1, p. 273, 1995.

SOARES, A. P.; KNOP, L. A. H.; JESUS, A. A.; ARAUJO, T. M. Células-tronco em odontologia. **Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial**. v.12,n.1,33-40, 2007.

SOUZA LM. **Caracterização de células-tronco de polpa dental humana obtida de dentes decíduos e permanentes. Tese de Mestrado. USP. 200p.**

TAKAHARA T. Potential feasibility of dental stem cells for regenerative therapies: stem cell transplantation and whole-tooth engineering. **Odontology**. v.99,p105–111, 2011.

THESLEFF I, TUMMERS M. Stem cells and tissue engineering: prospects for regenerating tissues in dental practice. **Med Princ Pract**. v.12(Suppl 1),p.43-50.,2003

THOMSON JA, ITSKOVITZ-ELDOR J, SHAPIRO SS, WAKNITZ MA, SWIERGIEL JJ, MARSHALL VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**. v.282,n.5391,p.1145-7, 1998.

THESLEFF I, TUMMERS M. Stem cells and tissue engineering: prospects for regenerating tissues in dental practice. **Med Princ Pract**. 12(Suppl 1):43-50, 2003.

VOLPONI AA, SHARPE PT. The tooth -- a treasure chest of stem cells. **Br Dent J**. v.215,n.7,p.353-8, 2013.

VAN DER KOOY , V D.; W, S. Why stem cells? **Science**, v. 287, n. 5457, p. 1439- 1441, 2000.

WADA N, WANG B, LIN NH, LASLETT AL, GRONTHOS S, BARTOLD PM. Induced pluripotent stem cell lines derived from human gingival fibroblasts and periodontal ligament fibroblasts. **J Periodont Res**. v.46,p.438–447, 2011.

WAGERS, A. J. The stem cell niche in regenerative medicine. **Cell Stem Cell**, v. 10, n. 4, p. 362-369, 2012.

YOUNG CS, TERADA S, VACANTI J, HONDA M, BARTLETT J, YELICK P. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. **J Dent Res.** v.81,n.10,p. 695-700. 2002.

.