

## EMPREGO DE CÉLULAS TRONCO NA ODONTOLOGIA<sup>1</sup> THE USE OF STEM CELLS IN DENTISTRY

Pedro Philippe da SILVA ROSALES<sup>2</sup>, Eloana soares MACHADO<sup>2</sup>, Daniel farias DALLAGNOL<sup>2</sup>  
e Aluísio Ferreira CELESTINO JÚNIOR<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** com este estudo propôs-se realizar uma revisão integrativa da literatura a respeito do uso de células-tronco na odontologia. Buscou-se identificar o atual uso da terapia com células-tronco e suas potencialidades que a pesquisa aponta para a terapia com células-tronco adultas e embrionárias, analisando seus limites relacionados ao uso em seres humanos. **Método:** os dados foram coletados mediante revisão da literatura utilizando os descritores células-tronco, odontologia e terapia, tomando como base artigos levantados dos últimos dez anos publicados através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além de textos clássicos sobre o tema. Como critérios de inclusão foram estabelecidos artigos originais e de revisão publicados na íntegra na forma on-line nos idiomas inglês e português publicados no período de 2004 a 2014, utilizando os descritores supramencionados nos respectivos idiomas. Foram utilizadas na busca a base de dados Biblioteca Virtual em Saúde. De maneira complementar foram incluídos dois capítulos de título em formato de livro pela relevância da abordagem na obra referenciada. Como critério de exclusão foi estabelecido artigos repetitivos nas bases de dados, além de dissertações, teses e editoriais pertinentes à busca nos descritores definidos. **Resultados:** os resultados mostram que apesar dos grandes estudos realizados, a utilização das células-tronco na odontologia não se tornou rotina de protocolo terapêutico na magnitude de suas indicações. As células-tronco embrionárias ainda apresentam grande limitação quando comparadas às células-tronco adultas, estas, por sua vez, tem se mostrado bastante promissoras.

**DESCRITORES:** Células-Tronco, Odontologia, Terapia.

### INTRODUÇÃO

As células-tronco (CT) são células indiferenciadas com capacidade de renovação e diferenciação em diversos tipos celulares, originando assim os variados grupos de tecidos do corpo humano. As células-tronco podem ser categorizadas como embrionárias ou células-tronco adultas. As células embrionárias são aquelas que irão originar todos os tecidos especializados que compõem o organismo, enquanto que as células-tronco adultas são

consideradas reservas celulares indiferenciadas que irão substituir tecidos que por alguma razão sofreram injúrias e que necessitam ser regenerados<sup>1,2</sup>.

Vários campos da pesquisa clínica têm oferecido à comunidade científica expectativas promissoras da indicação e correta aplicação da terapia com células-tronco. Na medicina regenerativa estes resultados têm abrangência em várias áreas ampliando consideravelmente a fronteira da terapia regenerativa convencional<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Revisão Integrativa da Literatura Realizada no Centro Universitário do Pará – CESUPA, Belém/PA.

<sup>2</sup> Graduandos de Odontologia do Centro Universitário do Pará - CESUPA.

<sup>3</sup> Professor Assistente de Ensino da Universidade do Estado do Pará- UEPA, Doutor em Biologia de Agentes infecciosos e parasitários, mestre em Saúde Coletiva, especialista em Microbiologia e cirurgião-dentista.

A odontologia, por seu turno, tem valorizado de maneira importante a prevenção de doenças bucais e reconhece o papel fundamental da promoção de saúde que tem sido a abordagem predominante na atenção à saúde bucal. Entretanto, aspectos importantes da reabilitação não podem ser minimizados diante das dificuldades que indivíduos e população apresentam em relação às perdas dentárias que ao longo do tempo se acumularam como necessidades a serem superadas. Ressalte-se que grande parte da população mundial ainda é afetada por patologias que resultam em danos teciduais como o que é possível observar em algumas patologias infecciosas como as doenças periodontais que têm como principais complicações a perda óssea alveolar que redundam frequentemente em disfunção mastigatória<sup>4</sup>.

Muito se tem produzido no sentido da recuperação da função, da anatomia como também da estética na odontologia. Algumas destas alternativas têm encontrado soluções no melhor conhecimento e aplicação de técnicas que envolvem as pesquisas com células-tronco que começaram a se intensificar há cerca de 50 anos com células-tronco adultas da medula óssea. Descobriu-se naquela época, por exemplo, dois grupos de população de CT na medula: as hemopoiéticas (geram as células sanguíneas) e as células do estroma da medula. Este último grupo é formado por células progenitoras de células ósseas, adipócitos, células cartilaginosas e tecido conjuntivo com suas derivações. Com o melhor aprofundamento destas pesquisas, novas fontes destas células foram identificadas tais como o tecido nervoso, músculo esquelético, pele, folículos pilosos, ligamentos periodontais e a polpa dental tanto de dentes permanentes como de dentes decíduos, todas elas como células multipotentes<sup>5</sup>.

Foram desenvolvidos nos últimos anos significativos progressos em metodologias para isolar e cultivar CT embrionárias e CT adultas. Isto têm se revestido em muitas aplicações novas, favorecendo a realização de novos ensaios clínicos e pré-clínicos, que permitem confrontar o potencial das CT com o que de fato já é consistente<sup>6</sup>.

Este estudo se propõe apresentar as principais contribuições da comunidade científica relativas a utilização de CT na odontologia, destacando suas indicações, perspectivas e limites.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo de revisão de literatura cujos dados foram coletados mediante técnica de revisão integrativa da literatura, utilizando os descritores células-

tronco, odontologia e terapia, tomando como base artigos levantados dos últimos dez anos, publicados através da Biblioteca Virtual em Saúde, além de textos clássicos sobre o tema.

## **CÉLULAS-TRONCO**

As células-tronco são células divididas em dois grupos: CT embrionárias e CT adultas. As CT Embrionárias são totipotentes, ou seja, podem originar qualquer tipo celular do nosso organismo. As CT adultas podem originar algumas linhagens celulares apenas. No entanto, algumas características são comuns entre elas: todas as CT são células indiferenciadas, todas são capazes de se renovar continuamente, além de poderem dar origem a vários tipos celulares especializados<sup>7</sup>.

Há que se distinguem, entretanto, horizontes bem distintos entre as células-tronco embrionárias e as células-tronco adultas. Esta importante distinção reside no fato de que as primeiras (CT embrionárias) têm uma limitação técnica significativa para sua aplicação nas diferentes situações clínicas enfrentadas na terapêutica regenerativa. Muitos trabalhos científicos têm demonstrado resultados insatisfatórios ao se utilizar este tipo celular, culminando com a formação de teratomas no tecido sobre o qual as células-tronco embrionárias foram implantadas. A rejeição é outro fator limitante da terapia com as células-tronco embrionárias. Além da destruição do embrião humano para sua obtenção<sup>8</sup>.

Por outro lado, as células-tronco adultas têm demonstrado continuamente resultados mais promissores. Existem diversas fontes de células-tronco no organismo. As terapias com este tipo celular em nada representa problema ético relacionado à vida de um novo ser humano como aquela em que o embrião humano que é sacrificado.

Dentre tantas vantagens técnicas e éticas das CT adultas sobre as CT embrionárias acrescenta-se ainda o fato de que sendo autogênicas, a rejeição envolvendo as células adultas é por si só, um problema superado.

## **FONTES DE CÉLULAS-TRONCO NA CAVIDADE BUCAL**

Os tecidos do sistema estomatognático têm sido identificados como uma das mais ricas fontes de CT adultas e tem demonstrado resultados bastante satisfatórios no tratamento em que estas células são utilizadas. Mas ao mesmo tempo em que a cavidade oral e seus anexos são fontes de CT para o organismo, estas áreas também podem ser local de demanda de sua ação regenerativa. Dentre tantos órgãos e tecidos que podem

ser regenerados pela terapia com CT incluem-se as glândulas salivares, a musculatura estriada craniofacial, as cartilagens da articulação temporomandibular, a língua e outros<sup>9</sup>.

Nas grandes perdas dentárias por doenças periodontias ou cáries sempre ocorre absorção óssea. Esta perda é às vezes tão elevada que pode limitar uma reabilitação protética menos invasiva<sup>10</sup>. A terapia com células-tronco, por sua vez, representa uma alternativa resolutive para alguns destes problemas.

## **REGENERAÇÃO DO TECIDO PULPAR**

Não somente o osso alveolar poderá ser beneficiado, mas a polpa dentária que muito frequentemente é lesada por infecção ou trauma. Um estudo de Lozano<sup>11</sup> demonstrou a regeneração da polpa em tratamento de canais esvaziados usando células-tronco dentárias. CT foram isoladas de terceiros molares humanos, cultivados em poli-D, L-lactide/glycolide e inseridos no espaço do canal radicular de fragmentos de raízes, seguido por transplante subcutâneo em ratos. Análises histológicas de fragmentos do dente, de três a quatro meses após a cirurgia, indicaram que o espaço do canal radicular estava completamente preenchido com tecido pulpar e com vascularização bem estabelecida. Além disso, uma camada contínua de tecido, que se assemelha a dentina mineralizada, foi depositada nas paredes dentinárias existentes no canal.

Estudos utilizando células geneticamente marcadas em ratos, sugerem que a adição de células-tronco tem pouca diferença em extensão quando uma cavidade pulpar vazia se regenera porque a maioria das células são fornecidas pela vascularização. A regeneração da polpa dental com células-tronco pode, portanto, não ser problema no que diz respeito à aplicação de células-tronco exógenas, mas sim em garantir o suprimento de sangue adequado após a remoção da polpa<sup>12</sup>.

Os tecidos dentais podem ser uma fonte autógena fácil e eficiente de células-tronco. Estas células têm capacidade de proliferação e de diferenciação em fibroblastos, cementoblastos e osteoblastos<sup>13</sup>.

## **RECONSTRUÇÃO TOTAL DE DENTES**

A técnica de substituição de dentes por implante dentário envolve a colocação de haste de metal em um orifício pré-formando no osso, o qual é encoberto com uma coroa de cerâmica. Este é um procedimento relativamente invasivo e possui suas próprias limitações relativas a indicação. Um método para substituir biologicamente dentes perdidos; em essência, um

implante à base de células, ao invés de um feito de metal, resultaria em benefícios muito maiores ao paciente. O requisito mínimo para um substituto biológico é a de formar os componentes essenciais necessários para um dente funcional, incluindo raízes, ligamento periodontal, nervos e suprimento sanguíneo. Embora a coroa seja a principal preocupação do paciente, é o menos importante neste processo porque o desafio maior é a formação de uma raiz biológica. Este desafio é ainda maior quando se considera o fato de que o desenvolvimento dentário requer dois tipos de células, epiteliais e mesenquimais. A indução do potencial odontogênico reside no epitélio dentário. Este epitélio dentário proveniente do estágio pré-broto pode induzir a formação de dentes quando combinado com o mesênquima não-odontogênico, assim como células mesenquimais que possuem propriedades de células-tronco em comum com as células da crista neural. Após a indução epitelial do mesênquima, este torna-se o tecido indutivo e retribui sinais indutivos de volta ao epitélio. Regeneração dentária pode, assim, ser abordada de duas maneiras: identificação de células epiteliais ou mesenquimais que possam induzir a formação do dente em outro tipo de célula<sup>14</sup>.

## **RECONSTRUÇÃO DO TECIDO PERIODONTAL**

Em relação aos tecidos de proteção e sustentação do dente no osso alveolar (periodonto), há que se considerar que a principal infecção que o atinge é a periodontite. Trata-se de doença inflamatória que afeta o periodonto e resulta em perda irreversível de tecido conjuntivo e do osso alveolar de suporte. O desafio para sistemas baseados em células de substituição de periodonto funcional é, portanto, formar um ligamento novo no osso. E para assegurar que as ligações adequadas são entre estes tecidos, bem como entre o osso e raiz do dente, isso não é tarefa fácil, uma vez que estas são muito diferentes<sup>15</sup>.

## **DISCUSSÃO**

A utilização de CT embrionárias é considerada um transplante heterólogo, sendo assim a possibilidade de rejeição deve ser obrigatoriamente considerada<sup>8</sup>, ou seja, a medida que amadurecem, as membranas celulares irão expressar proteínas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) do doador passíveis de rejeição (enxerto alogênico). A utilização de imunossuppressores, portanto, também deve ser utilizada<sup>16</sup>.

A grande escassez de doadores de órgãos para a medicina regenerativa tem estimulado a pesquisa com células-tronco como um recurso potencial para a terapia

baseada em células<sup>17</sup>, mas nem sempre nas abordagens com a sociedade são pontuadas as profundas diferenças entre as CT adultas e CT embrionárias.

Apesar da plasticidade que é uma característica fundamental das células-tronco, este fenômeno é regulado por modificações epigenéticas que interferem diretamente em seus resultados<sup>18,19,20,21,22</sup>. O processo de congelamento concorre para maior metilação de DNA o que redundará em complicações não previsíveis em relação a expressão gênica no futuro (silenciamento de genes)<sup>23</sup>.

Alguns autores<sup>24</sup> são categóricos em afirmarem que embriões congelados estão longe de ser a melhor fonte de células-tronco para utilização em regeneração tecidual heteróloga. Reforçam seus argumentos ao afirmarem que a formação de teratomas (tumor de origem embrionária) é sua principal limitação e que mostraram-se terrivelmente invasivos em modelos murinos.

Por outro lado, a terapia com CT adultas mostra-se bastante promissora e deve ser incentivada.

Recentemente, uma série de pequenas moléculas foram identificadas que podem ser utilizadas tanto *in vitro* como *in vivo*, como ferramentas para expandir CT, dirigir a sua diferenciação, ou reprogramar células somáticas. Estas moléculas têm proporcionado uma riqueza de conhecimentos para a sinalização e os mecanismos que regulam as alterações epigenéticas nas CT<sup>25,26</sup>. Apesar da contribuição incipiente, é ainda precoce falar de total segurança quando se fala de CT embrionárias.

Apesar de muita emoção estar envolvida na questão que envolve a utilização de células-tronco<sup>22</sup> é importante estar atento ao conhecimento dos processos transcricionais que envolvem as CT embrionárias, sua instabilidade genética e epigenética que resultam em transtornos ainda não superados.

Estudos com CT ainda carecem de maior segurança, além de uma solução para os problemas imunogênicos em particular. No entanto, o resultado potencial da medicina regenerativa é suscetível em abrir caminhos para o tratamento de muitas doenças que hoje só podem ser tratadas com sucesso moderado<sup>27</sup>.

Em relação a CT embrionárias, o conhecimento a respeito ainda é limitado, algumas destas etapas de limitação técnica poderão ser superadas no futuro,

entretanto há outra questão a ser ponderada, qual seja, aquela relativa ao número de embriões humanos necessários para cada terapia individual que por si só já é significativa a despeito das impressões epigenéticas (metilação) oriunda inclusive do congelamento. Mais que tudo isso, a questão ética que envolve sacrificar mesmo que seja apenas um embrião e, neste caso, representa a maior limitação de seu uso.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços com as técnicas e aplicações das células-tronco na odontologia vêm aumentando significativamente nos últimos anos, porém ainda existem muitas limitações dessas novas técnicas tais como a necessidade de um maior aperfeiçoamento, denotando que o cirurgião dentista ainda está limitado em termos quantitativos, ou seja, a utilização de células-tronco não se tornou protocolo terapêutico na magnitude de suas indicações. Neste artigo foi enfatizado aplicações nas áreas: da endodontia mostrando a possibilidade de se reconstruir o todo o complexo pulpar utilizando CT de terceiros molares, devolvendo assim a vitalidade para aqueles dentes com comprometimento de polpa e gradativamente deixando de lado as técnicas de substituição por materiais inorgânicos, porém vemos que ainda não se pode garantir cirurgicamente um adequado suprimento sanguíneo após a remoção da polpa, o que poderá comprometer de diversas formas o complexo pulpar reconstruído; da periodontia onde se pode fazer uso de células projetadas para facilitar o transplante de células do ligamento periodontal reconstruindo todo o complexo, porém esta técnica não pode auxiliar em casos onde necessite de substituição óssea, ficando restrita a tecidos moles e musculares do periodonto e da implantodontia e prótese onde se propõe reconstruir um dente completo a base de célula e não de metal onde seriam combinados uma coroa sintética com um sistema radicular orgânico, porém existe uma dificuldade em identificar fontes não-embrionárias de epitélio e mesênquima, que estariam envolvidos diretamente na formação das respectivas estruturas dentárias e assim dar prosseguimento no processo de regeneração dentária que possa induzir a formação do dente e outros tipos de célula.

## SUMMARY

### THE USE OF STEM CELLS IN DENTISTRY

Pedro Philippe da silva ROSALES, Eloana soares MACHADO, Daniel farias DALLAGNOL e  
Aluísio Ferreira CELESTINO JÚNIOR

**Objective:** With this study we propose to accomplish an integrative review of the literature regarding the use of stem cells in dentistry. The study attempted to identify the current use of the stem cell therapy and its potential which is led by the research to the therapy with adult and embryonic stem cells through the analysis of its limits related to the use in humans and animals. **Methods:** The data was collected through a literature review using the descriptors stem cells, dentistry and therapy, based on the survey of articles published in the last five years through the Virtual Health Library, and also classic texts about the topic. The inclusion criterion were established original and review articles published in full in the online form in English and Portuguese published from 2004 to 2014, using the above descriptors in their respective languages were used to search the database Virtual Health Library. In a complementary way were included two title chapters in book form by the relevance of the approach in the referenced work. The exclusion criterion was established repetitive articles in the databases, as well as dissertations, theses and editorials relevant to search the defined descriptors. **Results:** the results show that despite the major studies, the use of stem cells in dentistry did not become routine therapeutic Protocol in the importance/magnitude of their indications. Embryonic stem cells still show great rejection when compared with adult stem cells.

**KEYWORDS:** Stem Cells, Dentistry, Therapy.

### REFERÊNCIAS

1. Leite Segundo, AF & Vasconcelos, BCE - Células-tronco e engenharia tecidual: perspectiva de atuação na odontologia. Rev.Ciê. Med. 2007, vol.16, n.1, pp. 23-30.
2. Fraidenraich D, Stillwell E, Romero E, Wilkes D, Manova K, Basson CT, Benezra R, - Rescue of cardiac defects in id knockout embryos by injection of embryonic stem cells. Science. Oct 2004. 8;306(5694):247-52.
3. Huang SX, Green MD, de Carvalho AT, Mumau M, Chen YW, D'Souza SL, Snoeck HW - The in vitro generation of lung and airway progenitor cells from human pluripotent stem cells. Nat Protoc. 2015 Mar;10(3):413-425.
4. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Básica. Pesquisa nacional de Saúde Bucal 2010. www.saúde.gov.br, dez, 2010.
5. Telles, PD, Machado MAAM, Akai, VT, Nör JE - Pulp tissue from primary teeth: new source of stem cells. J Appl Oral Sci. 2011;19(3):189-194.
6. Oliveri RS, Andersen CY - Human embryonic stem cells: clinical potential and current challenges. Ugeskr Laeger. May 2008, 19;170(21):1815-20.
7. Juhyun O, Lee YD, Wagers AJ - Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. Nat Med. 2014 Aug 6; 20(8): 870–880.
8. Ferreira AT - Células-tronco in: Ramos DLP – Bioética e ética profissional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p 194-199, 2007.
9. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT - Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. Trends in Cell Biology, Dec 2010, Vol. 20, n. 12.
10. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K - Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources Journal of Prosthodontic Research 56 (2012) 151–165.

11. Rodríguez-Lozano FJ, Insausti CL, Iniesta F, Blanquer M, Ramírez MC, Meseguer L, Meseguer-Henarejos AB, Marín N, Martínez S, Moraleda JM - Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Nov 1;17 (6):e1062-7.
12. Mao JJ, Prockop DJ - Stem Cells in the Face: Tooth Regeneration and Beyond Cell Stem Cell. Sep 7, 2012, Elsevier Inc. 291.
13. Vasconcelos RG, Vasconcelos MG, Ginani F, Queiroz LMG, Barboza CAG - Importância dos Tecidos Dentais e Periodontais como Fontes de Células-Tronco, *Revista Brasileira de Ciências da Saúde* V.15 N.2 P. 229-236, 2011.
14. Mangano C, Paino F, d'Aquino R, De Rosa A, Iezzi G - Human Dental Pulp Stem Cells Hook into Biocoral Scaffold Forming an Engineered Biocomplex. *PLoS ONE* 6(4): 2011, e18721. doi:10.1371/journal.pone.0018721.
15. Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Ueda M, Nagasaka T - Promising Cell-Based Therapy for Bone Regeneration Using Stem Cells From Deciduous Teeth, Dental Pulp and Bone Marrow. *Cell Transplantation*. 2011, vol. 20, pp. 1003–1013.
16. Li DL, Fang J, Zheng Z, Wu W, Wu Z - Successful Treatment of Fibrosing Cholestatic Hepatitis Following Kidney Transplantation With Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Feb;94(5):e480.
17. Hipp J, Atala A. Sources of stem cells for regenerative medicine. *Stem Cell Rev*. Spring;4(1):3-11. 2008.
18. Allegrucci C, Young LE - Differences between human embryonic stem cell lines. *Hum Reprod Update*. Mar-Apr;13(2):103-20, 2007.
19. Allegrucci C, Thurston A, Lucas E, Young L - Epigenetics and the germline. *Reproduction*. 2005 Feb;129(2):137-49.
20. Weaver JR, Susiarjo M, Bartolomei MS - Imprinting and epigenetic changes in the early embryo. *Mamm Genome*. 2009 Sep-Oct;20(9-10):532-43.
21. Le Bouc Y, Rossignol S, Azzi S, Steunou V, Netchine I, Gicquel C - Epigenetics, genomic imprinting and assisted reproductive technology. *Ann Endocrinol*. 2010 May;71(3):237-8.
22. Allegrucci C, Denning CN, Burridge P, Steele W, Sinclair KD, Young LE - Human embryonic stem cells as a model for nutritional programming: an evaluation. *Reprod Toxicol*. 2005 Sep-Oct;20(3):353-67.
23. Li B, Li JB, Xiao XF, Ma YF, Wang J, Liang XX, Zhao HX, Jiang F, Yao YQ, Wang XH - Altered DNA methylation patterns of the H19 differentially methylated region and the DAZL gene promoter are associated with defective human sperm. *PLoS One*. 2013 Aug 28;8(8):e71215.
24. Shah M, Allegrucci C - Stem cell plasticity in development and cancer: epigenetic origin of cancer stem cells. *Subcell Biochem*. 2013, 61:545-65.
25. Lyssiotis CA, Lairson LL, Boitano AE, Wurdak H, Zhu S, Schultz PG - Chemical control of stem cell fate and developmental potential. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2011 Jan 3;50(1):200-42.
26. Choi Y, Nam TG - Chemical biology in stem cell research. *Arch Pharm Res*. Feb 2012;35(2):281-97.
27. Riazi AM, Kwon SY, Stanford WL- Stem cell sources for regenerative medicine. *Methods Mol Biol*.; 2009, 482:55-90.

**Endereço para correspondência:**

Pedro Philippe da Silva Rosales

Tel: (91) 3349-3370 / (91) 98055-3230 / (91) 99363-6311

E-mail: philipperosales@gmail.com

Recebido em 19.03.2015 – Aprovado em 21.06.2015