

CÉLULAS TRONCO E ENDODONTIA REGENERATIVA

STEM CELLS AND REGENERATIVE ENDODONTICS

ANTÔNIO HENRIQUE BRAITT

RESUMO

Desde o incremento das pesquisas das células-tronco em 1961, por cientistas canadenses, os avanços em estudos, pesquisas e o desenvolvimento de novos tratamentos com esse tipo de recurso se mostram promissores. O uso de células-tronco é uma grande aposta tanto para a medicina quanto para a odontologia regenerativa. Os tratamentos com essa terapia podem oferecer mais qualidade de vida para as pessoas. O potencial dessas células tão especiais se encontra em duas características peculiares: elas são capazes de se multiplicarem e de se diferenciarem em outros tipos de células, como de tecidos, cartilagens e neurônios. É dessa maneira que elas têm um papel fundamental para estudos e tratamentos relacionados à regeneração. O uso de células-tronco na Odontologia torna possível diferentes processos odontológicos que oferecem mais qualidade de vida ao paciente. Isso porque fatores como defeitos genéticos, hábitos nocivos, cáries dentárias e perdas precoces dos dentes contribuem com a perda de dentes ao longo da vida. No início do século XXI, por volta dos anos de 2005, 2006, pesquisadores começaram a publicar em revistas internacionais da área uma nova técnica baseada no uso de células-tronco existentes no osso de sustentação dos dentes e na articulação dento alveolar. Esta técnica, chamada de Revascularização, promove o aparecimento de um novo tecido pulpar sadio, devolvendo ao dente sua vitalidade e higidez.

UNITERMOS: Regeneração, Células Tronco, Polpa Dental

INTRODUÇÃO.

Em paralelo ao rápido desenvolvimento da Odontologia, outra grande área do conhecimento biológico tem acumulado avanços que prometem acelerar ainda mais o progresso do cuidado multidisciplinar da saúde bucal dos indivíduos. Trata-se do estudo de células indiferenciadas existente no organismo que podem, se bem manipuladas, transformarem-se em células específicas de qualquer órgão, substituindo células mortas ou em processo de degeneração e necrose. São as chamadas células-tronco.

Em 1908, Alexandre Maximov denominou as células hematopoiéticas de célula-tronco¹. Estas podem ser categorizadas como embrionárias, com aptidão de se transformar em outros tipos celulares, ou adultas, caracterizada como autogênica. Nessa perspectiva, podendo ser encontradas na polpa dentária, as células-tronco têm sido estudadas de forma recorrente no meio odontológico atual^{2,3}.

Desde o incremento das pesquisas das células-tronco em 1961, por cientistas canadenses, os avanços em estudos, pesquisas e o desenvolvimento de novos tratamentos com esse tipo de recurso se mostram promissores. O uso de células-

tronco é uma grande aposta tanto para a medicina quanto para a odontologia regenerativa. Os tratamentos com essa terapia podem oferecer mais qualidade de vida para as pessoas.

O potencial dessas células tão especiais se encontra em duas características peculiares: elas são capazes de se multiplicarem e de se diferenciarem em outros tipos de células, como de tecidos, cartilagens e neurônios. É dessa maneira que elas têm um papel fundamental para estudos e tratamentos relacionados à regeneração.

Nem todo mundo sabe, mas as células-tronco podem ser encontradas em lugares diferentes do nosso corpo. Ao pensar sobre o assunto, lembramos principalmente da presença delas no sangue do cordão umbilical e na medula óssea. Mas elas também podem ser encontradas na polpa dos dentes.

O sangue do tecido periodontal apical contém 500 vezes mais células tronco que o sangue de outro tecido, no corpo humano.

A diferença no reparo do terço apical dos dentes está no tipo de células que migram do tecido conjuntivo agredido para a superfície onde se processa a regeneração. No lugar de pré e futuros odontoblastos, teremos pré e futuros cementoblastos.

Professor de Endodontia Clínica do Curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus (CESUPI) Coordenador do Curso de Especialização em Endodontia do Instituto Excellence – Ilhéus. Especialista e Mestre em Endodontia

Estas células dispostas em grosseira paliçada, uma ao lado da outra, poderão depositar um material com uma matriz cementária mais ou menos organizada que será mineralizada com o tempo.

Elas apresentam características vantajosas se comparadas às células-tronco encontradas em outras partes do corpo. É por isso que cada vez mais famílias optam por armazenar essas células como uma segurança extra para a saúde das crianças.

Hoje a Medicina e a Odontologia enfrentam uma tarefa hercúlea ao tratar situações onde existem a falência de órgãos ou perda de tecidos.

Atualmente se pesquisa substituí-los pelos mesmos tecidos perdidos, a partir de células tronco.

Foi possível constatar o desenvolvimento de tecido ósseo fibroso autólogo e odontoblastos diferenciados oriundos de células-tronco provenientes do tecido pulpar de dentes permanentes⁴.

Selye⁵ estudou o crescimento de tecido no interior tubos vazios implantados no subcutâneo de ratos.

Benatti et al⁶ Souza Filho et al⁷ estudaram que, em dentes de cães, após a ampliação foramina com instrumentos K #25 a #80, ocorreu invaginação tecidual via forame apical.

Huang et al^{8,9} notaram que tecidos formados no espaço do canal radicular de dentes humanos imaturos com necrose e lesão apical são tecidos semelhantes aos do ligamento periodontal.

Kling et al¹⁰ notaram que o crescimento deste novo tecido está relacionado com o diâmetro do forame e com o comprimento do espaço radicular e também notou que a proliferação de tecido conjuntivo no interior de tubos implantados no dorso de animais de laboratório depende do comprimento e do diâmetro dos tubos.

Melcher¹¹ observou a neoformação contínua de uma diferenciação celular semelhante ao cimento, na parede do canal radicular. Também ponderou sobre a capacidade reparadora das células do ligamento periodontal. São células mesenquimais indiferenciadas (células tronco adultas) com capacidade de se diferenciar em certos tipos de células tais como cementoblastos, osteoblastos ou fibroblastos.

Quase todos os relatos de pesquisa evidenciaram o aumento continuado da espessura das paredes radiculares e o subsequente fechamento apical.

As células-tronco mesenquimais, obtidas através de dentes, são excelentes alternativas para regeneração dos tecidos dentais, nervoso, ósseo, muscular e cartilaginoso, sendo inúmeros os benefícios que podem ser alcançados. As primeiras células-tronco foram isoladas da polpa dentária humana de molares permanentes, estas foram chamadas de DPSCs (postnatal human dental pulp stem cells) e exibem alta capacidade de se proliferar e diferenciar. Em seguida, surgiram estudos que isolaram células-tronco da polpa de dentes decíduos, denominadas de SHEDs (stem cells from human exfoliated deciduous teeth), estas apresentam taxas de proliferação maiores que as DPSCs.

Takayoshi et al.¹² avaliaram *in vitro* a capacidade de diferenciação das SHEDs, descobrindo que elas podem se diferenciar em células osteogênicas e adipogênicas, além disso, realizaram transplante sistêmico destas células em ratos para tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, apresentando resultados positivos. Em concordância com esse estudo, Zanette et al.¹³ mostraram que células-tronco isoladas de dentes decíduos humanos esfoliados, quando induzidas *in vitro*, apresentam capacidade de diferenciação em células do tecido ósseo com deposição de cálcio.

A captação das células-tronco de dentes decíduos é minimamente invasiva, sendo mais fáceis os procedimentos para isolar, manipular e gerar a expansão *in vitro* destas células. As SHEDs são multipotentes, clonogênicas, possuem alta capacidade de proliferação, forte potencial osteogênico, adipogênico e neurigênese.

Além de terem um grande potencial de multiplicação *in vitro*, essas células podem ser extraídas a partir de qualquer dente decíduo. Assim, são maiores as chances de garantir essa segurança extra. Para bioengenharia de tecidos, uma matriz é essencial, pois fornece o arcabouço necessário para o transporte de nutrientes, oxigênio e resíduos metabólicos. Esse arcabouço deve ser biocompatível, não irritante e resistente.

A matriz é composta por materiais sintéticos ou naturais. Os componentes da matriz funcionam ativando morfogenes das células implantadas, enquanto esta é gradualmente degradada e substituída pelo tecido regenerado. Para a formação de tecido dentário têm sido utilizadas as matrizes PGA (ácido poliglicólico, sigla do inglês polyglycolic acid)⁶ e PLGA (ácido poli co-glicólico copolímero, sigla do inglês poli co-glycolide copolymer), ambas apresentando similaridade no suporte de crescimento de tecidos dentários altamente organizados⁶. Também pode ser usado um sistema de matriz com a configuração tridimensional, a partir do colágeno tipo I, para o cultivo de células-tronco em experimentos, visando sua diferenciação em Odontoblastos.

Também é condição essencial que se tenha conhecimento sobre os fatores de crescimento, que são proteínas que se ligam aos receptores de membrana celular específicos e que desencadeiam uma série de vias de sinalização que coordenam todas as funções celulares, ou seja, sem estes fatores o crescimento celular e sua funcionalidade estão comprometidos.

Os principais fatores de crescimento para a manutenção e diferenciação celular são: *basic fibroblast factoe* (bFGF), *Transforming growth beta* (TGF-beta), *plateletderived growth fator* (PDGF), *tumor necrosis fator-alpha* (TNT-alfa) e *vascular endotelial growth fator* (VEGF). Este último (VGEF), amplamente estudado, talvez seja o mais significativo, principalmente quando relacionamos com a capacidade angiogênica, pois é um agente regulador fundamental para a angiogênese normal e anormal.

Ele é produzido por muitos tipos celulares, dentre os quais os fibroblastos, células do músculo liso, condrócitos hipertróficos e osteoblastos. O VGEF é essencial para a diferenciação de células em alguns tecidos e, principalmente, bem caracterizado durante a formação e o crescimento dos vasos¹⁴.

O USO DE CÉLULAS-TRONCO NA ODONTOLOGIA.

A aplicação de células-tronco do dente decíduo já acontece em estudos de doenças, geração de órgãos em laboratórios e pesquisa de novos tratamentos. O uso de células-tronco na Odontologia torna possível diferentes processos odontológicos que oferecem mais qualidade de vida ao paciente. Isso porque fatores como defeitos genéticos, hábitos nocivos, cáries dentárias e perdas precoces dos dentes contribuem com a perda de dentes ao longo da vida.

Uma das possibilidades das células-tronco do dente é a capacidade de originar células dentárias. Assim, tem sido possível estudos como a regeneração de dentes e também evidencia novas perspectivas terapêuticas na Odontologia.

Dentes permanentes jovens, com a raiz incompletamente formada, são um dos grandes desafios na prática endodôntica, necessitando de um tratamento longo e diferenciado dos tratamentos endodônticos convencionais. As causas que comumente interrompem a maturação radicular são traumatismos dentários e cáries profundas, que podem causar a necrose do tecido pulpar, no interior da raiz dentária.

Sendo assim, os dentes que apresentam raiz incompletamente formada e necrose pulpar geralmente eram tratados por uma técnica chamada Apicificação, com muitas sessões e trocas de medicação, o que muitas vezes tornava este tratamento inviável, devido ao risco de contaminação e até mesmo por desleixo do paciente que, por ser um tratamento indolor tende a faltar as últimas sessões

No início do século XXI, por volta dos anos de 2005, 2006, pesquisadores como M. Trope, nos Estados Unidos, C. Torneck, no Canadá, SI Iwaya, no Japão, dentre outros, começaram a publicar em revistas internacionais da área, tais como *Journal of Endodontics*, *International Endodontic Journal* e *Dental Traumatologic* uma nova técnica baseada no uso de células-tronco existentes no osso de sustentação dos dentes e na articulação dento alveolar.

Esta técnica, chamada de Revascularização, promove o aparecimento de um novo tecido pulpar sadio, devolvendo ao dente sua vitalidade e hígidez.

Começamos a construir uma casuística de Revascularização no Curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus (CESUPI) e nos Cursos de Especialização em Endodontia das Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE/Ilhéus), do Instituto Baiano de Pesquisa Odontológica em Teixeira de Freitas e posteriormente no Curso de Especialização em Endodontia do Instituto Excellence (Ilhéus).

REVASCULARIZAÇÃO.

Shah¹⁹ afirmou que entre as vantagens da Revascularização, pode-se mencionar o fato de que o tratamento requer menos tempo clínico, podendo ser concluído em uma ou duas sessões após o controle da infecção, apresentando custo/benefício favorável uma vez que não são necessárias muitas visitas nem materiais adicionais e, finalmente, pelo estímulo ao término da formação radicular por espessamento e conseqüentemente o fortalecimento das paredes radiculares.

Uma célula-tronco é um tipo especial de célula que tem a capacidade singular de gerar outra célula-tronco ou gerar um tipo de célula especializada.

Com o objetivo de se analisar as expectativas de vários pesquisadores do assunto, acerca da utilização dessas células na prática odontológica, foi escrito este texto com a apresentação de um caso clínicos que traduz e leva a compreensão do que seja a Revascularização (Endodontia Regenerativa) utilizando células tronco oriundas do periodonto apical.

O conceito e a prática da Revascularização não são concepções surgidas nos dias atuais. Ostby²⁰ já estudava tecidos formados no canal radicular preenchido com coágulo sanguíneo, caracterizando-os como tecido de granulação ou fibrótico e, em alguns casos, como tecido ósseo ou cementário. Em 1966, Rule e Winter²¹ documentaram o desenvolvimento do ápice radicular e a formação de barreira em casos de necrose pulpar em dentes de crianças.

Na década de 70, alguns estudos também relatavam ocasionalmente a continuidade de desenvolvimento radicular e a formação de tecido "pulpar" em dentes necrosados reimplantados¹.

No protocolo da revascularização tem sido sugerido a indução de uma hemorragia sanguínea com posterior formação de coágulo, preenchendo o canal radicular e servindo como uma matriz que auxiliará a formação de um tecido vital neste espaço, tanto em comprimento como em espessura, procedimento denominado Revascularização^{22, 23, 24, 25}.

A etapa de desinfecção dos canais radiculares é de extrema importância para o desfecho positivo do tratamento. Diferente do tratamento endodôntico convencional, onde a limpeza dos canais é realizada por meio da instrumentação e irrigação, na revascularização pulpar a instrumentação é contraindicada por se tratar de dentes com paredes finas e frágeis, requerendo o emprego de irrigantes potencializados por movimentação sônica ou ultrassônica, além de medicações intracanaís²⁶.

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^{27,28}. Alguns autores demonstraram a formação de tecido ósseo fibroso autólogo a partir de células-tronco provenientes de polpas de indivíduos com idade acima de 30 anos assim como a diferenciação dessas células em Odontoblastos²⁹.

CASO CLÍNICO

No dia 04/08/2017 os pais da menor L.C.N.A. de 9 anos a trouxeram a nossa clínica, por indicação de uma colega odontopediatra, relatando que a mesma tinha sofrido uma lesão traumática há cerca de um ano e estava se queixando de dor.

Os dentes 11 e 21 haviam sofrido fraturas coronárias, tendo permanecido fraturados desde o acidente.

A radiografia periapical revelou uma grande reabsorção radicular no dente 11, restando intacto apenas o terço cervical da raiz. O dente 21 apresentava-se sem reabsorção radicular. Enquanto o dente 11 não respondia aos estímulos térmicos o mesmo não ocorria com o dente 21 que respondia positivamente ao estímulo frio. Resolvemos realizar uma pulpotomia no dente 21 e a Revascularização no dente 11 já que, apesar da reabsorção radicular não tinha mobilidade. Figura 1.



Figura 1: Radiografia de diagnóstico.

Iniciamos a revascularização no dente 11 com irrigação abundante da câmara pulpar com NaOCI a 2,5% e o que restou de raiz, colocando hidróxido de cálcio como curativo. Na segunda sessão, no dia 11/10/2017 colocamos MTA na câmara pulpar do dente 11, sobre o coágulo formado após provocar o sangramento e, aproveitando a mesma sessão realizamos a pulpotomia no dente 21 que estava com vitalidade pulpar. Figuras 2 e 3.



Figuras 2 e 3: Primeira e segunda sessão da Revascularização do dente 11 e pulpotomia no dente 21.

Os exames de preservação realizados nos dias 28/02/2020 e 14/01/2022 mostraram regeneração tecidual nos dois dentes além da maturação apical do dente 21. Figuras 4 e 5.



Figura 4



Figura 5

ABSTRACT

Since the increase in stem cell research in 1961 by Canadian scientists, advances in studies, research and the development of new treatments with this type of resource have shown promise. The use of stem cells is a big bet for both medicine and regenerative dentistry. Treatments with this therapy can offer more quality of life for people. The potential of these very special cells lies in two peculiar characteristics: they are able to multiply and differentiate into other types of cells, such as tissues, cartilage and neurons. It is in this way that they play a key role for studies and treatments related to regeneration. The use of stem cells in dentistry makes possible different dental processes that offer more quality of life to the patient. That's because factors such as genetic defects, harmful habits, tooth decay, and early tooth loss all contribute to lifelong tooth loss. At the beginning of the twenty-first century, around the years 2005, 2006, researchers began to publish in international journals of the area a new technique based on the use of existing stem cells in the supporting bone of the teeth and in the alveolar tooth joint. This technique, called Revascularization, promotes the appearance of a new healthy pulp tissue, returning to the tooth its vitality and hygiene.

UNITERMS: Regeneration, Stem Cells, Dental Pulp

REFERÊNCIAS

1. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Gehron PR, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2000; 97(25):13625-13630.
2. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials*. 2012; 33: 6320-6344.
3. Rai S, Kaur M, Kaur S. Applications of Stem Cells in Interdisciplinary. *Dentistry and Beyond: An Overview. Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2014;3(2).
4. Laino G, D'Aquino R, Graziano A, Lanza V, Carinci F, Naro F, et al. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). *J Bone Miner Res*, 2005; 20(8): 1394-402.
5. Selye H. Diaphragms for analysing the development of connective tissue. *Nature*. 1959;184:701-3.
6. Benatti O, Valdrighi L, Biral RR, Pulpo J. A histological study of the effect of diameter enlargement of the apical portion of the root canal. *J Endod*. 1985;11(10):428-34.
7. Souza Filho FJ, Benatti O, Almeida OP. Influence of the enlargement of the apical foramen in periapical repair of contaminated teeth of dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;64(5):480-4.
8. Huang GT. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. *Regen Med*. 2009;4(5):697-707
9. Huang GT, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The hidden treasure in apical papilla : the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J Endod*. 2008;34:645-51.
10. Kling M, Cvec M, Mejare I. Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Endo Dental Traumatol*. 1986;e:83-9.
11. Melcher AH. On repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*. 1976;47(5):256-60.
12. Takayoshi Y, Kentaro A, Chen C, Liu Y, Shi Y, Gronthos S. Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Stem cell res. ther*. 2010;1(5):1-10.
13. Zanette RSS, Souza GT, Souza CM, Maranduba CP, Rettore JVP, Carmo AMR et. al. Isolamento de células-tronco de dentes decíduos exfoliados humanos e sua capacidade para diferenciação osteogênica. *Principia – Caminhos da Iniciação Científica*. 2018;18(1):1-10.
14. Helotera A, Alitalo K. The VEGF family, the inside story. *Cell* 2007;130(4):591-2.
15. Soares AP, Knop LAH, Jesus AA, Araújo TM. Células-tronco em Odontologia. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*. 2007;12(1):33-40.
16. Nassif ACS, Tieri F, Ana PA, Botta SB, Imparato JCP. Estruturação de um banco de dentes humanos. *Pesqui Odontol Bras.*, 2003;17(Supl 1):70-4.

17. Arora V, Arora P, Munshi AK. Banking stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): Saving for the future. *J Clin Pediatr Dent*. 2009;33(4): 289-294.
18. Antonucci BS, Braitt AH, Albuquerque MAS, Freire DALM, Abreu CCG. Nível de conhecimento dos odontopediatras e endodontistas de Ilhéus – BA quanto ao procedimento de revascularização pulpar. *Rev Odontol Araçat*, .2021;42(2):3-8.
19. Shah N, Logani A, Bhaskar U, Aggarwal V. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexgenesis in infected, non vital, immature teeth: a pilot clinical study. *J Endod* 2008;34:919-25.
20. Ostby BN. The role of the blood clot in endodontic Therapy: an experimental histologic study. *Acta Odontol Scand* 1961;19:324-53.
21. Rule DC, Winter GB. Root growth and apical repair subsequent to pulpar necrosis in children. *Br Dent J*;120:586-90.
22. Souza Filho FJ, Valdrighi L, Bernardinelli N. Influência do nível de obturação e do alargamento do forame apical no processo de reparo tecidual. *Ver Paul Cirurg Dent* 1996;50(2):175-7.
23. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: New treatment protocol? *J Endod* 2004;30:196-200.
24. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: Case report and review of literature. *Pediatr Dent* 2007;29:47-50.
25. Huang JTG. A paradigm shift in endodontic management of cells for regeneration. *J Endod* 2008, 379-386.
26. Sales SQ, Silva LFM, Evangelista IRS, Santana DO, Braitt AH. Revascularização pulpar, uma nova opção na terapêutica endodôntica: Revisão da literatura e caso clínico em paciente adulto. *Rev Odontol Araçat* 2022;43(3):09-72.
27. Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fischer LW, Gronthos S, Robey PG, Shi S. Comparison of stem-cell mediated osteogenesis and dentinogenesis. *J Dent Res* 2003;82(12):976-81.
28. Gronthos BP, Brahim J, Li W, Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002;81:531-5.
29. Laino G, D'Aquino R, Graziano A, Lanza V, Carinci F, Naro F, Pirozzi G, Papaccio G. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). *J Bone Miner Res* 2005;20(8):1394-402.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

PROF. ANTÔNIO HENRIQUE BRAITT
henrique_braitt@terra.com.br

