

CÉLULAS-TRONCO DE DENTES DECÍDUOS E SUA APLICABILIDADE NA ODONTOLOGIA

STEM CELLS FROM DECIDUOUS TEETH:
APPLICABILITY IN DENTISTRY

Bianca Ellen Pires Medeiros^I
Grazielle Christine Ferreira Silva^I
Luiza Bretas Alvares^I
Maria Luiza da Matta Felisberto Fernandes^{II}
Pollyanna Moura Rodrigues Carneiro^{II}

^I Graduanda do curso de Odontologia no Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Minas Gerais.

^{II} Professora do curso de Odontologia no Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte,

Autor correspondente:
Grazielle Christine Ferreira Silva
E-mail: grazichristinee@gmail.com

RESUMO

A polpa dos dentes decíduos apresenta-se como fonte promissora de células-tronco. Estas são similares àquelas encontradas no cordão umbilical e quando comparadas às células-tronco provenientes da medula óssea e às da polpa de dentes permanentes, apresentam uma maior taxa de proliferação, além da habilidade de se diferenciarem em células odontoblásticas funcionais, osteócitos, adipócitos e células neurais. O objetivo deste estudo é fazer uma revisão de literatura das células-tronco de dentes decíduos e sua aplicabilidade na Odontologia. Realizou-se um levantamento bibliográfico dos últimos 20 anos, utilizando as bases de dados: PUBMED, SCIELO, MEDLINE, BVS, e GOOGLE ACADÊMICO, utilizando-se as palavras-chave: células-tronco, dentes decíduos, polpa dentária, e suas respectivas palavras em inglês. A literatura aborda principalmente estudos sobre a engenharia tecidual. Dentre os estudos com células tronco dentárias, cerca de cinquenta por cento da literatura diz respeito às células tronco de dentes decíduos.

A maioria são estudos laboratoriais *in vitro* e *in vivo* que demonstram perspectivas clínicas promissoras como: capacidade de auto-renovação e sua diferenciação em odontoblastos, osteoblastos e cementoblastos. Concluiu-se que os estudos indicam que células tronco de dentes decíduos podem ser viáveis para terapias na regeneração óssea em doenças periodontais, traumas e anodontias, inclusive com o desenvolvimento de biodentes, apontada como uma terceira dentição.

PALAVRAS-CHAVE:

CÉLULAS-TRONCO

POLPA DENTÁRIA

DENTE DECÍDUO

ABSTRACT

The pulp of deciduous teeth is a promising source of stem cells. These are similar to those found in the umbilical cord and when compared to stem cells from the bone marrow and those from the pulp of permanent teeth, they have a higher proliferation rate, in addition to the ability to differentiate into functional odontoblastic cells, osteocytes, adipocytes and neural cells. The aim of this study is to make a literature review of stem cells from primary teeth and their applicability in Dentistry. A bibliographic survey of the last 20 years was carried out, using the databases: PUBMED, SCIELO, MEDLINE, BVS, and GOOGLE ACADÊMICO, using the keywords: stem cells, primary teeth, dental pulp, and their respective English words. The literature mainly deals with studies on tissue engineering. Among studies with dental stem cells, about fifty percent of the literature concerns stem cells from primary teeth. Most are *in vitro* and *in vivo* laboratory studies that demonstrate promising clinical perspectives such as: capacity for self-renewal and its differentiation into odontoblasts, osteoblasts and cementoblasts. Studies indicate that stem cells from primary teeth may be viable for therapies in bone regeneration in periodontal diseases, traumas and anodontias, including the development of biodentors, identified as a third dentition.

PALAVRAS-CHAVE:

STEM CELLS

DENTAL PULP

TOOTH DECIDUOUS

INTRODUÇÃO

Com o avanço da ciência, a necessidade de estudos de doenças e criação de novas terapias, uma nova proposta de tratamento utilizando a engenharia tecidual vem sendo aplicada, onde são retiradas células-tronco da região periodontal, papila apical, folículo dental, e principalmente, de dentes decíduos com o objetivo de melhorar as funções do órgão dental.¹

Existem evidências de que células-tronco de dentes decíduos esfoliados (SHED) são similares àquelas encontradas no cordão umbilical e quando comparadas às células-tronco provenientes da medula óssea e às da polpa de dentes permanentes, apresentam uma maior taxa de proliferação, além da habilidade de se diferenciarem em células odontoblásticas funcionais, osteócitos, adipócitos e células neurais.²

Porém, os dentes decíduos ainda nos dias de hoje são guardados pela família como recordação ou são descartados como algo sem valor. Desse modo, a Academia Americana de Odontopediatria publicou um texto aconselhando os dentistas a monitorar o progresso das investigações publicadas sobre células-tronco coletadas de dentes decíduos, para que possam educar os pais sobre a coleta, cultivo, preservação e utilizações terapêuticas destas células.³

Sendo assim, o objetivo deste estudo é fazer uma revisão da literatura sobre a importância das células-tronco de dentes decíduos e sua aplicabilidade na Odontologia.

MÉTODO

Realizou-se um levantamento bibliográfico dos últimos 20 anos, com intuito de fazer uma avaliação da evolução histórica da aplicabilidade das células-tronco em Odontologia, através das bases de dados: PUBMED, SCIELO, MEDLINE, BVS, e GOOGLE ACADÊMICO, utilizando-se as palavras-chave: células-tronco, dentes decíduos, polpa dentária, e suas respectivas palavras em inglês. Selecionou-se 33 (trinta e três) artigos que tratavam de diferentes temas: 20 (vinte) sobre os tipos de engenharia tecidual, 6 (seis) sobre células-tronco e 7 (sete) sobre células-tronco de dentes decíduos. Percebeu-se que a maioria dos artigos coletados foram estudos laboratoriais *in vitro* e *in vivo*, que demonstram perspectivas clínicas promissoras.

REVISÃO DA LITERATURA

Os trabalhos publicados na literatura abordam os seguintes tópicos: conceito de células tronco e de células tronco em polpa de dentes decíduos, coleta e armazenamento de dentes decíduos e as diversas aplicações terapêuticas na Odontologia.

As chamadas “células-tronco” são as primeiras células que surgem na estruturação de um novo organismo, sendo primordiais e completamente indiferenciadas, ou seja, têm plena capacidade de se diferenciarem em qualquer outro tipo de células⁴. Podem regenerar um tecido após um trauma ou lesão e têm ainda a capacidade de modular as funções celulares envolvidas nestes processos. Constituído-se de um conjunto de células não especializadas, com capacidade de proliferação, auto renovação e diferenciação em progênes, constantemente substituindo fragmentos de tecidos e/ou órgãos.⁵⁻⁷

Existem duas categorias de células-tronco: as células-tronco embrionárias, totipotentes e pluripotentes, que dispõem da capacidade de diferenciarem-se em diversos tipos celulares especializados, e as denominadas células-tronco adultas, células unipotentes ou multipotentes, que residem em tecidos diferenciados, tais como medula óssea, polpa dentária, pâncreas, tecido adiposo e cordão umbilical⁸. Por serem multi e unipotentes possuem uma capacidade diminuída de diferenciação celular se comparada às células-tronco embrionárias.^{9, 10}

A polpa de dentes decíduos foi descoberta como uma fonte rica de células-tronco mesenquimais, capaz de se proliferar e diferenciar, podendo reparar estruturas dentárias danificadas e induzir regeneração óssea.¹¹ Os dentes decíduos são consideravelmente diferentes dos dentes permanentes quanto aos seus processos de desenvolvimento, morfologia e função². Logo, não é inesperado saber que as células-tronco da polpa dos dentes decíduos são diferentes das células-tronco da polpa dos dentes permanentes com relação à taxa de proliferação, aumento da duplicação celular, habilidade para osteoindução *in vivo*, entre outras características.²

As primeiras pesquisas foram realizadas por Gronthos et al.⁵ (2000) descrevendo a existência de células-tronco envolvendo a estrutura dental humana. Neste trabalho, estudaram as células-tronco pulpares adultas de humanos e descreveram suas particularidades, demonstrando a capacidade de auto-renovação e sua diferenciação em odontoblastos formando dentina tubular *in vivo*, quando transplantadas com hidroxapatita/fosfato tricálcio em ratos.⁵

As SHEDs (células-tronco de dentes decíduos esfoliados) foram identificadas por Miura et al.² (2003) como sendo uma população de células clonogênicas com alta capacidade proliferativa, capaz de formar uma variedade de tipos celulares.² Experimentos com este tipo celular mostraram que há diferenças significativas entre biologia de dentes decíduos e de permanentes; e quando comparadas às células-tronco provenientes da medula óssea e da polpa de dentes permanentes, notou-se que as SHEDs apresentam uma taxa de proliferação maior¹². Além disso, os dados desse estudo indicam que as SHEDs possuem habilidade de se diferenciarem em células odontoblásticas funcionais, adipócitos e células neurais, além de estimularem a osteogênese após transplantação *in vivo*.²

Os dentes decíduos são descartados após esfoliação através do processo natural de reabsorção das raízes, entretanto, é um dos fatores limitantes do seu uso, pois acarreta um tempo limitado de disponibilidade desse tipo de dente (a partir dos seis, até por volta dos 12 anos de idade da criança). A maneira de se contornar essa limitação é indicar, aos responsáveis pelo paciente, a coleta do tecido no período da esfoliação e o seu cultivo.⁸ Desta forma,

a captação é minimamente invasiva e o isolamento, manipulação e expansão *in vitro* de células-tronco destes dentes são significativamente mais fáceis.¹³ Além disso, os dilemas éticos quanto ao uso de SHED restringem-se praticamente à garantia da doação consentida de forma livre e esclarecida.¹⁴

Segundo Bansal e Jain¹⁵ (2015), o armazenamento das células-tronco pode ser feito de duas maneiras. A primeira é a criopreservação, onde as células ou um tecido inteiro é preservado em temperaturas abaixo de zero (-150°C) em vapor de nitrogênio líquido.¹⁵ Ma et al.¹⁶ (2012), comprovaram que a criopreservação da polpa dentária dos dentes decíduos esfoliados humanos não afeta as funções biológicas, imunológicas e terapêuticas das células-tronco. Portanto, a criopreservação da polpa dentária decídua não serve apenas como um banco clinicamente desejável, mas também fornece número suficiente de SHED para benefícios terapêuticos para a terapia imunológica baseada em células-tronco e engenharia tecidual em medicina regenerativa.¹⁶

Outra maneira também já existente é o congelamento magnético, uma tecnologia conhecida como sistema vivo de células (abreviatura em inglês: CAS), que atua de acordo com o princípio de aplicação de um campo magnético vulnerável à água ou ao tecido celular o qual diminuirá o ponto de congelamento desse corpo em até 7° C. A Universidade de Hiroshima afirma que a taxa de sobrevivência celular seria maior, teria menor custo e um resultado mais confiável se comparado com a criogenia.¹⁵

No Brasil, tem-se o Centro de Criogenia Brasil (CCB)¹⁷, que é uma empresa fundada em 2003, especializada na coleta e armazenamento de células-tronco extraídas do sangue do cordão umbilical e da polpa de dentes decíduos. Esta empresa, juntamente com os centros de pesquisas do Brasil, investe constantemente nas pesquisas para se obter células-tronco mesenquimais extraordinariamente puras.¹⁸

As células-tronco contribuem significativamente para a idealização de futuras estratégias na engenharia de tecidos aplicada à Odontologia, por meio do desenvolvimento de novas terapias que tem como intuito a restauração da integridade que visa uma possível substituição de órgãos perdidos, como por exemplo, os dentes¹⁸. A chave para a aplicação terapêutica com células-tronco é através do estímulo que a célula recebe para então se diferenciar em um tipo especializado, e assim, poder atuar no tecido lesado. Em virtude da alta plasticidade celular que possuem, estas células apresentam a capacidade de se diferenciar e atuar em um ambiente de acordo com o tecido em que está sendo inserida, mesmo que este não tenha sido seu local de origem.¹⁹

Um dos desafios mais significativos da Odontologia moderna é a manutenção da polpa dentária vital durante o tratamento de doenças pulpares.^{20, 21} Com o recente desenvolvimento de protocolos regenerativos baseados em células-tronco para resolver várias deficiências clínicas,^{22,23} particularmente aquelas células advindas da polpa dentária, ampliaram-se os horizontes terapêuticos em direção à regeneração pulpar na terapia endodôntica do futuro.²⁴

Um estudo experimental recente foi realizado com o intuito de avaliar a segurança, eficácia e a viabilidade do transplante de células-tronco em dentes pulpectomizados. Foram selecionados cinco pacientes com pulpite irreversível e monitorados até 24 semanas. Foi realizada ressonância magnética e a intensidade do sinal apresentou-se semelhante ao da polpa dentária normal não tratada. Para confirmação dos resultados foi realizada tomografia computadorizada que demonstrou a revitalização da polpa e formação de dentina funcional em três dos cinco pacientes.²⁵

As células-tronco pulpares são capazes de se diferenciar em osteoblastos, o que indica que estas células podem ser viáveis para terapias na regeneração óssea em doenças periodontais, trauma, e anodontias, por exemplo.¹⁹ Lee e colaboradores (2019) demonstraram a capacidade de diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimais humanas (HMSCs) e as SHEDs quando enxertadas em fissuras labiopalatinas. Individualmente, as HMSC e as SHEDs foram enxertadas com sucesso e sobreviveram dentro das fendas palatais e os resultados mostraram que as camadas de células SHEDs desenvolveram um tecido com maior nível de maturidade osteogênica do que as células HMSC.²⁶

Células-tronco adultas presentes no ligamento periodontal quando estimuladas podem se diferenciar em células do tipo cementoblásticas e osteoblásticas²⁷. O objetivo da regeneração periodontal 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.^{28,29} As células foram transplantadas para ratos imunocomprometidos formando uma estrutura semelhante ao cemento/ligamento periodontal. Em 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.²⁷

Dessa forma, com os avanços nas pesquisas envolvendo engenharia tecidual surge-se a expressão “desenvolvimento de terceira dentição”, que se refere à confecção de substitutos biológicos (biodentes) para os dentes perdidos ou ausentes.³⁰ Com os avanços dessas pesquisas tem-se como perspectivas futuras a substituição um dente perdido por um órgão biológico capaz de representá-lo sob os aspectos biológico, estético e funcional.^{27, 31, 32}

CONCLUSÃO

A terapia com células-tronco tem sido alvo de intensas pesquisas básicas, pré-clínicas e clínicas, com sua segurança e eficácia comprovadas. Na Odontologia, a esperança é de regenerar os tecidos ósseo e dentário, incluindo ligamento periodontal, polpa, dentina e esmalte; e, talvez, também, criar dentes, trazendo uma grande inovação para a área.

Apesar da utilização dessas células ainda não estar indicada para o uso clínico, apresenta perspectivas promissoras. Sabe-se, portanto, que são necessários novos experimentos, *in vitro* e *in vivo*, e estudos clínicos para confirmar a sua viabilidade. Entretanto, essa possibilidade deve ser divulgada entre cirurgiões-dentistas, para inseri-los no contexto da terapia celular e, dessa forma, permitir que informem seus pacientes e responsáveis a respeito dessa fonte de células-tronco, uma vez que existe um período restrito de acesso aos dentes decíduos.

REFERÊNCIAS

1. Fequeis RR, Freitas SAA, Pereira ALA, Pereira AFV. Uso de células-tronco na odontologia: realidade ou utopia? Braz. J. Periodontol. 2014; 24(3): 24-30.
2. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc. Natl. Acad. Sci. 2003; 100(10): 5807-12.
3. American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). Oral Health Policies & Recommendations. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Policy on using harvested dental stem cells, 2019-2020. p. 160-61. Disponível em: https://www.aapd.org/globalassets/media/policies_guidelines/p_stemscells.pdf. Acesso em: 19 maio 2020.
4. Hernandez-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Monroy-Garcia A, Ledesma-Martinez E, Mendoza-Nunez VM. Mesenchymal stem cells of dental origin for inducing tissue regeneration in periodontitis: a mini-review. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19,(4): 944-1000.
5. Gronthos S, Mankani M, Brahmin J, Robey PG, Shi S et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. 2000; 97(25): 13625-30.
6. Machado CES, Diogo JF, Garcia V, Ferlin CR, Oliveira DTN, Prata CA. Células-tronco de origem dental: características e aplicações na medicina e odontologia. Revista Odontológica de Araçatuba. 2015; 36(1): 36-40.
7. Brôsek R, Kubanek S, Czarnecka B, Koczorowski R, Dorocka Bobkowska B. Strength tests of fiber-reinforced composite with ultra-high molecular weight polyethylene. Protetyka stomatologiczna. 2018; 68(3): 293-301.
8. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells. 2001; 19(3):193-204.
9. Jesus AA, Soares MBP, Soares AP, Nogueira RC, Guimarães ET, Araújo TM et al. Coleta e cultura de células-tronco obtidas da polpa de dentes decíduos: técnica e relato de caso clínico. Dental Press J. Orthod. 2011; 16(6): 111-18.
10. Soares AP, Knopi LAH, Jesus AA, Araújo TM. Células-tronco em odontologia. Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial. 2007; 12(1): 33-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-54192007000100006>. Acesso em: 12 maio 2020.
11. Baksh D, Song L, Tuan RS. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. J. Cell. Mol. Med. 2004; 8(3): 301-16.

12. Nakamura S, Yamada Y, Katagiri W, Sugito T, Ito K, Ueda M. Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. *J. Endod.* 2009; 35(11):1536-42.
13. Kerkis I, Caplan A. Stem cells in dental pulp of deciduous teeth. *Tissue Eng. Part. B. Rev.* 2012; 18(2):129-38.
14. Machado MR, Garrido RG. Dentes como fonte de células-tronco: uma alternativa aos dilemas éticos. *Revista de Bioética y Derecho.* 2014 (31): 66-80.
15. Bansal R, Jain A. Current overview on dental stem cells applications in regenerative dentistry. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2015; 6(1): 29-34.
16. Ma L, Makino Y, Yamaza H, Akiyama K, Hoshino Y, Song G et al. Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine. *PLoS One.* 2012; 7(12): 1-15.
17. Centro de Criogenia Brasil. Coleta de células-tronco. 2019. Disponível em <https://ccb.med.br/>. Acesso em: 08 maio 2020.
18. Piva E, Tartle SA, Nor JE, Zou D, Hatfield E, Guinn T, Eubanks EJ, Kaigler D. Dental pulp tissue regeneration using dental pulp stem cells isolated and expanded in human serum. *Journal of Endodontics.* 2017; 43(4): 568-74.
19. Machado CV, Nascimento ILO, Telles PDS. Células-tronco e seus nichos: importância na engenharia de tecidos aplicada à odontologia. *Rev. Gaúcha Odontol.* 2013; 61(2): 263-68.
20. Miran S, Mitsiadis TA, Pagella P. Innovative dental stem cell-based research approaches: the future of dentistry. *Stem Cells Int.* 2016.
21. Yang J, Yuan G, Chen Z. Pulp regeneration: current approaches and future challenges. *Front Physiol.* 2016; 7(58): 1-8.
22. Sui BD, Hu CH, Liu AQ, Zheng CX, Xuan K, Jin Y. Stem cell-based bone regeneration in diseased microenvironments: challenges and solutions. *Biomaterials.* 2019; 196:1 8-30.
23. Zheng CX, Sui BD, Hu CH, Qiu XY, Zhao P, Jin Y. Reconstruction of structure and function in tissue engineering of solid organs: toward simulation of natural development based on decellularization. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2018; 12(6): 1432-47.
24. Kim S, Shin SJ, Song Y, Kim E. In vivo experiments with dental pulp stem cells for pulp-dentin complex regeneration. *Mediators Inflamm.* 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/409347>. Acesso em: 19 nov. 2020.
25. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Arijii Y et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpites: a pilot study. *Stem Cell Research Therapy.* 2017; 8(8): 1-13.
26. Lee JM, Kim H, Park JS, Lee DJ, Zhang S, William D. et al. Developing palatal bone using hMSC and SHED cell sheets. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 2019; 13(2): 319-327.
27. Rai S, Kaur M, Kaur S. Applications of stem cells in interdisciplinary. dentistry and beyond: an overview. *Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2013; 3(2): 245-54.
28. Duan X, Tu Q, Zhang J, Ye J, Sommer C, Mostoslavsky G. et al. Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration. *Journal of cellular physiology.* 2011; 226(1): 150-157.
29. Xiong J, Gronthos S, Bartold PM. Role of the epithelial cell rests of Malassez in the development, maintenance and regeneration of periodontal ligament tissues. *Periodontol.* 2000. 2013; 63(1): 217-33.
30. Daltoé FP, Miguita L, Mantesso A. Terceira dentição: uma visão geral do seu desenvolvimento. *Rev. Gaúcha Odontol.* 2010; 58(3): 387-92.
31. Ohazama A, Blackburn J, Porntaveetus T, Ota MS, Choi HY, Eric BJ. et al. A role for suppressed incisor cuspal morphogenesis in the evolution of mammalian heterodont dentition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010; 107(1): 92-7.
32. Ferreira LM, Mostajo-Radji MA. How induced pluripotent stem cells are redefining personalized medicine. *Gene.* 2013; 520(1):1-6.

Recebido em: 28 dez. 2020
Aprovado em: 29 mar. 2021