

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO COM MOLÉCULAS BIOATIVAS PARA TERAPIA PULPAR VITAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DIEGO SANTONI MESSINA¹; WELLINGTON LUIZ DE OLIVEIRA DA ROSA²;
TIAGO MACHADO DA SILVA³, FLÁVIO FERNANDO DEMARCO⁴, EVANDRO
PIVA⁵, ADRIANA FERNANDES DA SILVA⁶

¹Nome da Instituição do Autor 1 – e-mail do autor 1

²Universidade Federal de Pelotas – wellington.xy@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – tiagomachado91@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – ffdemarco@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – evpiva@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – adrisilvapiva@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Recentes avanços têm emergido a fim de desenvolver biomateriais que estimulem a mais benéfica resposta tecidual de interesse no indivíduo, de maneira a potencializar a bioatividade e a biocompatibilidade, sem acarretar em efeitos danosos aos tecidos orais (SMITH et al., 2016). Apesar da odontologia conservadora e minimamente invasiva ser atualmente preconizada, a exposição da polpa pode ocorrer por injúrias de origem cariosa ou traumática, ou decorrente de acidentes durante preparos cavitários para o tratamento restaurador (SMITH, et al., 2016). A proteção pulpar pode ser necessária especialmente em casos de capeamento pulpar direto (quando há exposição pulpar), capeamento pulpar indireto (em casos em que não há exposição pulpar, mas há proximidade com a polpa) e pulpotionia (com a remoção parcial ou total de tecido pulpar coronário) (MIYASHITA et al., 2007).

Um material de proteção pulpar ideal é descrito como aquele capaz de se aderir à estrutura dental, manter um selamento marginal eficiente, ser resistente à infiltração bacteriana, insolúvel aos fluidos teciduais, dimensionalmente estável, não reabsorvível, radiopaco, biocompatível. Além disso, deve ser bioativo, sendo capaz de estimular o tecido pulpar remanescente a manter a função e vitalidade da polpa (CAMILLERI; PITT FORD, 2006, ROBERTS et al., 2008, TORABINEJAD; PARIROKH, 2010). Uma série de materiais têm sido historicamente usados para proteção da polpa, como hidróxido de cálcio e, mais recentemente, o Mineral Trióxido Agregado (MTA). Contudo, nenhum destes materiais foram capazes de satisfazer todos os requisitos de um material ideal (ROBERTS, et al., 2008).

Os principais componentes, além do colágeno, presentes na matriz extracelular dentinária incluem os Fatores de Crescimento Transformadores (TGF – *Transforming Growth Factor*). Eles envolvem um grupo de moléculas bioativas com importante papel na regulação do crescimento, função e diferenciação celular. Além disso, os membros desta superfamília têm sido implicados em aspectos do desenvolvimento dental e na reparação dos tecidos dentários após injúrias por cárie ou trauma. Essas moléculas pertencem a uma família de proteínas estruturalmente relacionadas, que incluem os Fatores de Crescimento Transformadores- β 1, - β 2, - β 3 (TGF- β 1, - β 2, - β 3), as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP-2, BMP-7/OP-1), o fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF-2), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), os fatores de crescimento epitelial (EGF), entre outros. Tais moléculas poderiam induzir a formação de dentina

terciária e a mineralização intratubular da dentina (GOLDBERG; SMITH, 2004, PIVA; SILVA; NOR, 2014, SMITH et al., 2012).

O uso de moléculas biologicamente ativas em materiais odontológicos pode possibilitar tratamentos mais biológicos com a indução de eventos que envolvem o reparo ou a regeneração de tecidos de interesse. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi analisar estudos em animais para avaliar a eficácia do uso de proteínas dentinárias bioativas em tratamentos para polpa vital.

2. METODOLOGIA

2.1. Revisão sistemática na literatura

A revisão sistemática nas bases de dados foi conduzida por dois revisores independentemente até outubro de 2015. Esse estudo está relatado de acordo com o artigo PRISMA Statement (MOHER et al., 2009). Oito bases de dados foram revisadas: Pubmed (MedLine), Lilacs, Ibecs, Web of Science, BBO, Scopus, SciELO e The Cochrane Library. Termos relacionados com proteínas de dentinárias bioativas e tratamentos de polpa vital foram cruzados para otimizar a recuperação de documentos relevantes. Como critérios de inclusão, foram incluídos apenas experimentos em animais nos quais as proteínas bioativas foram aplicadas diretamente ou indiretamente na polpa. Documentos publicados em língua diferente do Inglês, Espanhol e Português não foram incluídos, bem como revisões de literatura.

2.2. Extração e análise dos dados

Após a remoção de duplicatas no software EndNote x7 (Thompson Reuters, Philadelphia, PA, EUA), os revisores selecionaram os documentos de interesse pela leitura do título e resumo. Os dados foram extraídos e analisados independentemente pelos revisores. Foram avaliadas as características dos estudos incluídos, tais como o tipo de moléculas bioativas, a diluição da proteína, os sistemas de entrega utilizados. Além disso, os principais resultados de cada estudo incluído foram catalogados para avaliar os resultados de interesse: formação de dentina terciária, resposta inflamatória e mineralização intratubular.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 3019 registros potencialmente relevantes foram identificados de todas os bancos de dados. 32 estudos satisfizeram todos os critérios de seleção e foram incluídos na análise qualitativa. A respeito das terapias de polpa vital, o capeamento pulpar direto foi o mais avaliado (24 estudos), sendo que 4 estudos foram com capeamento pulpar indireto e 4 avaliaram a pulpotaenia. A Figura 1 representa os principais resultados encontrados nos estudos em animais após aplicação das proteínas bioativas. Quanto as proteínas bioativas avaliadas, o BMP-7 (Proteína óssea morfogenética-7), o TGF-β1 (Fator de transformação do crescimento-β1) e proteínas solúveis extraídas da matriz dentinária de dentes de coelho foram os mais estudados, respectivamente, por 16, 6 e 4 experimentos com animais. Em geral, BMP-7, TGF-β1 e proteínas solúveis extraídas da matriz dentinária potencializaram a formação de dentina terciária no capeamento pulpar direto, promovendo uma menor resposta inflamatória. Estas proteínas são uma família de moléculas de sinalização envolvidas na formação de muitos tecidos e

órgãos, incluindo dentes e ossos (HOGAN, 1996; JUSSILA; THESLEFF, 2012; RUTHERFORD, 2001).

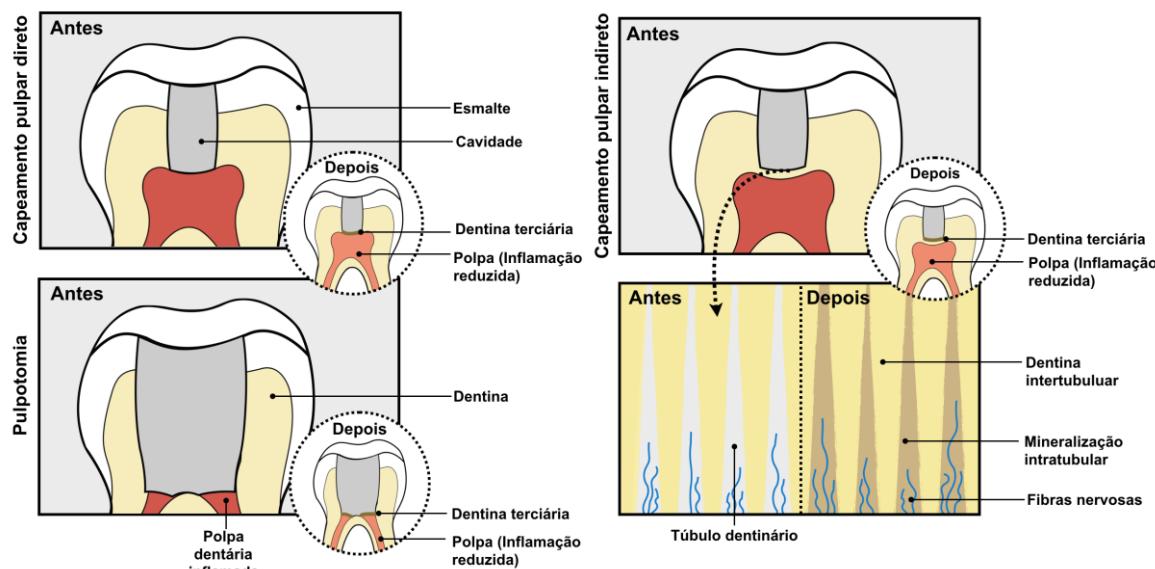


Figura 1. Ilustração dos principais desfechos observados após aplicação das moléculas bioativas em experimentos animais para tratamento da polpa vital

Além disso, as moléculas bioativas foram dissolvidas em reagentes como tampão fosfato salino (PBS), água livre de pirogênio, acetato de sódio, albumina, ácido acético. O uso de microesferas de hidrogel de gelatina, quitosana e ácido lático-co-ácido glicólico (PLGA) também foram investigadas para a liberação controlada destas moléculas. A combinação dessas moléculas e sistemas de entrega tem atraído a atenção por causa dos benefícios potenciais de liberação controlada de proteínas. O desenvolvimento de novas estratégias para liberação controlada de moléculas pode ser crítico para maximizar seus efeitos em períodos de tempo mais curto e mais longo.

Através desta revisão foi possível demonstrar que as proteínas bioativas da matriz dentinária poderiam ser capazes de potencializar a formação de dentina terciária com menor resposta inflamatória inicial no capeamento pulpar direto e direto em experimentos animais. Embora existam desafios substanciais até o uso desses materiais bioativos na prática clínica, torna-se evidente que o desenvolvimento de materiais bioativos tem benefícios a longo prazo que superam os riscos potenciais.

4. CONCLUSÕES

Há evidências na literatura que sugerem que moléculas bioativas dentinárias poderiam ser capazes de melhorar a formação de dentina terciária com menos resposta inflamatória inicial na terapia pulpar direta e indireta. Dessa forma, existem áreas potenciais a serem exploradas para novas abordagens terapêuticas visando o reparo e a regeneração de tecidos dentários com materiais bioativos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAMILLERI, J. ; PITT FORD, T. R. Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *International Endodontic Journal*

Journal, v.39, n.10, p.747-54, 2006.

GOLDBERG, M. ; SMITH, A. J. Cells and Extracellular Matrices of Dentin and Pulp: A Biological Basis for Repair and Tissue Engineering. **Critical Reviews In Oral Biology & Med**, v.15, n.1, p.13-27, 2004.

HOGAN, B. L. Bone morphogenetic proteins in development. **Current Opinion In Genetics & Development**, v.6, n.4, p.432-8, 1996.

JUSSILA, M. ; THESLEFF, I. Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages. **Cold Spring Harbor Perspectives Biology**, v.4, n.4, 2012.

MIYASHITA, H.; WORTHINGTON, H. V.; QUALTROUGH, A. ; PLASSCHAERT, A. Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality. **Cochrane Database Systematic Reviews**, n.2, p.CD004484, 2007.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. ; GROUP, P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Journal Of Clinical Epidemiology**, v.62, n.10, p.1006-12, 2009.

PIVA, E.; SILVA, A. F. ; NOR, J. E. Functionalized scaffolds to control dental pulp stem cell fate. **Journal of Endodontics**, v.40, n.4 Suppl, p.S33-40, 2014.

ROBERTS, H. W.; TOTH, J. M.; BERZINS, D. W.; CHARLTON, D. G. Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: a review of the literature. **Dental Materials**, v.24, n.2, p.149-64, 2008.

RUTHERFORD, R. B. BMP-7 gene transfer to inflamed ferret dental pulps. **Europen Journal Oral Sciences**, v.109, n.6, p.422-4, 2001.

SMITH, A. J.; DUNCAN, H. F.; DIOGENES, A.; SIMON, S. ; COOPER, P. R. Exploiting the Bioactive Properties of the Dentin-Pulp Complex in Regenerative Endodontics. **Journal of Endodontics**, v.42, n.1, p.47-56, 2016.

SMITH, A. J.; SCHEVEN, B. A.; TAKAHASHI, Y.; FERRACANE, J. L.; SHELTON, R. M.; COOPER, P. R. Dentine as a bioactive extracellular matrix. **Archives of Oral Biology**, v.57, n.2, p.109-21, 2012.

TORABINEJAD, M. ; PARIROKH, M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--part II: leakage and biocompatibility investigations. **Journal of Endodontics**, v.36, n.2, p.190-202, 2010.