

## Qual a aplicabilidade clínica das terapias regenerativas na odontologia?

GABRIEL BITTENCOURT DAMIN<sup>1</sup>; GIULIA TARQUINIO DEMARCO<sup>2</sup>; LAURA BORGES KIRSCHNICK<sup>3</sup>; MARCUS CRISTIAN MUNIZ CONDE<sup>4</sup>; FLÁVIO FERNANDO DEMARCO<sup>5</sup>; LUIZ ALEXANDRE CHISINI<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas– gabrielbdaminn@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas– giugiu.demarco@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas– laurakirschnick@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas– marcusconde82@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas– ffdemarco@gmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas– alexandrechisini@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A engenharia tecidual é um campo multidisciplinar que une princípios da física e química às ciências biológicas, objetivando a regeneração de tecidos e órgãos (LANGER, 1993). Ela é baseada em uma tríade composta pelas células-troncos, que são células indiferenciadas com capacidade de originar diversas linhagens celulares; os *scaffolds*, que simulam a matriz extracelular e atuam como arcabouço promovendo o suporte destas células; e os fatores de crescimento, que são moléculas bioativas, mediadoras da atividade celular, regendo assim o seu comportamento (DEMARCO, 2011).

As células-tronco podem apresentar diferentes graus de potencialidade e plasticidade, porém apresentam sempre a capacidade de auto-renovação (RAFF, 2003). Células-tronco embrionárias, que também podem ser chamadas de células estaminais, foram as primeiras a serem estudadas. Elas são células pluripotentes e apresentam capacidade de se diferenciar em todos os tipos celulares do organismo adulto (THOMSON, 1998). No entanto, a utilização destas células ainda desperta fortes discussões éticas em todo o mundo, o que fez com que pesquisadores buscassem fontes alternativas de células-tronco adultas, também chamadas de somáticas. Estas, por sua vez, constituem uma fonte mais favorável à aplicação na engenharia tecidual pois não apresentam impedimentos éticos (DEMARCO, 2011).

A engenharia tecidual vem conduzindo uma mudança no paradigma reparador e propõe uma odontologia regenerativa, possibilitando o reestabelecimento das funções biológicas que os materiais sintéticos não possibilitam. Apesar de ser um campo extremamente novo, muitos estudos têm sido conduzidos nos últimos anos objetivando a transição clínica das terapias baseadas na utilização de células tronco (SC-BT). No entanto, tais técnicas permanecem distantes do dentista clínico que muitas vezes desconhece as possibilidades destas terapias. Desta forma, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura científica acerca dos princípios, possibilidades e perspectivas de transição clínica das terapias regeneradoras no campo da odontologia, possibilitando assim uma aproximação de tais técnicas com os dentistas clínicos.

### 2. METODOLOGIA

Uma busca foi realizada nas bases de dados Pubmed medline e google acadêmico, durante o segundo semestre de 2015, onde as palavras-chaves “tissue engineering”, “scaffolds”, “stem cell-based therapy”, “stem cell”,

“regenerative therapy” foram combinadas com “dentistry”, “periodontal regeneration”, “bone regeneration”, “pulp regeneration”. Após isso, os trabalhos foram introduzidos no software Endnote 7, onde as duplicatas foram removidas. Dois revisores independentes avaliaram os trabalhos onde foram incluídos trabalhos que investigaram a utilização das terapias regenerativas na odontologia

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A manutenção e o reestabelecimento das estruturas biológicas são os principais objetivos das SC-BT (CONDE, 2016). Estas terapias apesar de recentes, foram amplamente estudadas nas últimas duas décadas. Diversos modelos de estudo in vivo foram desenvolvidos e conduzidos, utilizando diversas linhagens celulares. Scaffolds sintéticos e naturais foram desenvolvidos e aplicados com sucesso (GONCALVES, 2007). Além disto, diversas técnicas utilizadas na odontologia clínica moderna surgiram a partir da aplicação de princípios da engenharia tecidual.

A utilização de fatores de crescimento e concentrados plaquetários são exemplo de como tais abordagens estão presentes e em expansão na odontologia (ZHUJIANG, 2016). A utilização PRP foi a primeira geração de concentrados sanguíneos a ser empregada com o objetivo de melhorar o reparo ósseo em cirurgias. O emprego do PRF surgiu logo depois, na segunda geração, e parece apresentar avanços quanto à utilização do PRP (MITTAL, 2012). Além de não necessitar da utilização de compostos xenogênicos para sua preparação, o PRF pode ser obtido através de um único passo de centrifugação. Outra vantagem é a liberação de moléculas bioativas, que parece ser mais eficiente nos concentrados de fibrina. Compostos plaquetários apresentam diversas moléculas bioativas capazes de estimular a migração, diferenciação e proliferação celular. Desta forma, os concentrados plasmáticos sanguíneos além de atuarem como excelentes arcabouços para a adesão celular, são naturalmente carregados com fatores de crescimento, o que não ocorre em scaffolds sintéticos, que necessitam ser carregados individualmente (BORIE, 2015). Pretendendo facilitar a liberação de fatores de crescimento, a terapia gênica é uma nova técnica que pode ser empregada com esta finalidade. A manipulação do material genético de células-tronco pode ser realizada para codificar sequências específicas de proteínas. Desta forma, genes que codificam fatores de crescimento podem ser inseridos nestas células, que então passariam a produzir essas proteínas quando em atividade no local implantado. Assim, pequenas doses desses fatores poderiam ser liberadas continuamente estimulando a regeneração do tecido em questão.

Apesar de promissoras, as terapias gênicas apresentam-se em estágios iniciais de pesquisa e sua utilização em seres humanos ainda não pode ser imaginada. No entanto, recentes estudos utilizando DPSC autólogas foram implantadas para o reparo de tecido ósseo em seres humanos encontrando resultados encorajadores (GIULIANI, 2013). Acompanhamento de 3 anos demonstram que esta técnica pode ser considerada segura para a utilização em humanos. A utilização de células-tronco com origem autóloga é considerada como um fator facilitador no uso das SC-BT, uma vez que elas podem ser obtidas de diversos sítios da cavidade oral do paciente e não desencadeiam resposta imunológica. Desta forma, o desenvolvimento de banco de dentes humanos para a criopreservação torna-se fundamental para a translação clínica das SC-BT. Dentes decíduos esfoliados são frequentemente descartados apesar de serem portadores de células-tronco multipotentes. Terceiros molares extraídos apresentam células-tronco no tecido pulpar, periodontal e na papila apical

(quando em estágio de desenvolvimento radicular) que podem ser utilizadas em terapias regenerativas futuras.

A presença de células-tronco na papila apical de dentes com rizogênese incompleta é o preceito utilizado nas recentes técnicas de revascularização/maturogênese do canal radicular (WIGLER, 2013). O coágulo sanguíneo formado atua como um scaffold onde ocorre a adesão das células-tronco que migram para tal região. A utilização de concentrados sanguíneos pode contribuir no recrutamento destas células, tendo em vista que o PRP e o PRF são naturalmente carregados com fatores de crescimento. Apesar disto, poucos estudos avaliaram histologicamente os tecidos formados no interior do canal radicular. A presença de células odontoblásticas ou de tecido semelhante a polpa não foi observada, no entanto, foi evidenciado um tecido mineralizado semelhante ao cimento e ao tecido ósseo. Especula-se que a intensidade da necrose prévia poderia ser determinante na viabilidade das células-tronco remanescentes. Necroses muito acentuadas poderiam inviabilizar estas células. Talvez nestes casos seja importante utilizar células-tronco provenientes de outras regiões para assegurar a regeneração do tecido pulpar.

A observação da continuação do desenvolvimento da raiz do elemento dental em diversos casos clínicos de revascularização parece favorecer o prognóstico de dentes imaturos, uma vez que estas técnicas reestabelecem a vitalidade do elemento dental que antes encontrava-se necrosado. Desta forma, elementos submetidos à revascularização tendem a responder positivamente aos testes de sensibilidade térmicos e elétricos semelhante a dentes hígidos (WIGLER, 2013).

#### 4. CONCLUSÕES

O emprego das terapias regenerativas na prática clínica odontológica é uma realidade. Apesar de incipientes, tais abordagens estão em expansão. Enxertos contendo fatores de crescimento e células-tronco autólogas já foram implantados em humanos obtendo sucesso clínico na regeneração óssea e periodontal. Além disto, princípios da engenharia tecidual são aplicadas em técnicas de revascularização do canal radicular assim como em diversos procedimentos regenerativos (ósseos, periodontais e pulpares) utilizando PRP e PRF, demonstrando uma mudança de paradigma na odontologia.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LANGER R, VACANTI JP. Tissue engineering. **Science**. v.260, n.5110, p:920-6, 1993.

DEMARCO FF, CONDE MC, CAVALCANTI BN, CASAGRANDE L, SAKAI VT, NOR JE. Dental pulp tissue engineering. **Braz Dent Journal**. v.22, n.1, p:3-13, 2011.

RAFF M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? **Annual Review of Cell Developmental Biology**. v.19, p:1-22, 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.

CONDE MC, CHISINI LA, DEMARCO FF, NOR JE, CASAGRANDE L, TARQUINIO SB. Stem cell-based pulp tissue engineering: variables enrolled in translation from the bench to the bedside, a systematic review of literature. **Internacional Endodontic Journal**. v.49, n.6, p:543-50. 2015.

GONCALVES SB, DONG Z, BRAMANTE CM, HOLLAND GR, SMITH AJ, NOR JE. Tooth slice-based models for the study of human dental pulp angiogenesis. **Journal of endodontics**. v.33, n.7, p:811-4. 2007.

ZHUJIANG A, KIM SG. Regenerative Endodontic Treatment of an Immature Necrotic Molar with Arrested Root Development by Using Recombinant Human Platelet-derived Growth Factor: A Case Report. **Journal of endodontics**. v.42, n.1, p:72-5. 2016.

MITTAL INN. Revascularization of Immature Necrotic Teeth: Platelet rich Fibrin an Edge over Platelet rich Plasma. **Dental hypothesis**. p. 10, 2012.

BORIE E, OLIVI DG, ORSI IA, GARLET K, WEBER B, BELTRAN V, et al. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. **Internacional Journal of Clinical Experimental Medicine**. v.8, n.5, p:7922-9. 2015.

GIULIANI A, MANESCU A, LANGER M, RUSTICHELLI F, DESIDERIO V, PAINO F, et al. Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: biological and clinical implications. **Stem Cells Translational Medicine**. v.2, n.4, p:316-24. 2013.

WIGLER R, KAUFMAN AY, LIN S, STEINBOCK N, HAZAN-MOLINA H, TORNECK CD. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. **Journal of endodontics**. v.39, n.3, p:319-26. 2013.