

## MICROESFERAS COMO CARREADORAS NA ENGENHARIA DE TECIDOS DENTAIS: UMA REVISÃO DE ESCOPO

TIAGO SCHLINDVEIN DE ARAUJO<sup>1</sup>; FELIPE IMMICH<sup>2</sup>; LUCAS PEIXOTO DE ARAÚJO<sup>2</sup>; ADRIANA FERNANDES DA SILVA<sup>2</sup>, EVANDRO PIVA<sup>2</sup>, WELLINGTON LUIZ OLIVEIRA DA ROSA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – tiagoschlar@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas – fel.immich@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – lucaspeixoto94@gmail.com

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

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

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – wellington.xy@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A odontologia atual busca, cada vez mais, o uso de novas terapêuticas para fornecer reparo ou regeneração de tecidos e órgãos afetados por alguma disfunção (SCHMALZ et al., 2014). O uso de microesferas tem sido utilizado como carreador de células e fatores de crescimento a fim de promover respostas biológicas específicas, entre elas adesão celular, migração, diferenciação e proliferação, tem conquistado significativo espaço no estudo da odontologia tecidual (SIMEONOV et al., 2016). A microesfera precisa ser sintetizada a partir de materiais biodegradáveis, sendo que esses polímeros podem ser de origem natural como a quitosana e xantana como também de origem sintética como o Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) e o Ácido Poli láctico (PLLA) (PRAJAPATI et al., 2015).

Nesse contexto, as microesferas podem ser utilizadas para incorporação de moléculas e células, como as células tronco da polpa dental (CTPD) (KUANG et al., 2016). Além disso, estudos têm sido conduzidos utilizando CTPD como tipo celular para uso em odontologia juntamente com microesferas e fatores de crescimento. Para a odontologia, a engenharia tecidual pode ter ampla aplicação em regeneração pulpar, reparo periodontal, enxertia óssea e liberação controlada de medicamentos. Microesferas baseadas em materiais como quitosana e PLGA como sistemas de entrega de células tronco e/ou proteínas tem despertado o interesse de pesquisadores na odontologia.

Assim as CTPD são tipos celulares versáteis e importantes para serem transportadas por microesferas e promoverem resposta tecidual na região de interesse (KUANG et al., 2016). Contudo, ainda não está claro quais os materiais de síntese para microesferas mais usados atualmente, nem quais associações de moléculas bioativas estão sendo usadas em incorporações nas microesferas. Desse modo, esta revisão de escopo visa mapear o conhecimento científico com relação ao uso de microesferas como carreadores capazes de promover respostas biológicas em células tronco da polpa dental (CTPD).

### 2. METODOLOGIA

Esta revisão de escopo é relatada de acordo com as diretrizes do Prisma (Declaração PRISMA).

## 2.1 Estratégias de busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada por dois revisores independentes (TSA e FI) em quatro bases de dados - PubMed, Web of Science, Scopus e Embase - até setembro de 2020. Os artigos encontrados nas bases de dados citadas foram exportados para a plataforma Mendeley (Reference Management Software, UK) para remoção de duplicatas, e posteriormente exportados para a plataforma Rayyan Online (Qatar Computing Research Institute (QCRI)) em que os revisores selecionaram os artigos pela leitura de título e resumo.

Os critérios de elegibilidade para inclusão foram: estudos *in vitro* e *in vivo* que avaliaram o uso de microesferas com células tronco da polpa dentária. Foram excluídos estudos não redigidos em inglês, que não utilizaram microesferas e não avaliaram efeitos biológicos em células tronco da polpa dental.

Após a seleção por título e resumo, cópias completas de todos os estudos considerados relevantes foram identificadas para análise qualitativa. Dois revisores avaliaram os artigos completos de forma independente. Qualquer discordância sobre a inclusão do estudo foi resolvida por meio de discussão e consenso entre os dois revisores.

## 2.2 Extração de dados

Os revisores tabularam na plataforma Excel (Microsoft, EUA 2016) as seguintes informações dos artigos: autor, ano, país, agente biológico incorporado, título, objetivo, tipo de ensaio, tipo de célula e tipo de proteína, meio biológico, tipo e objetivo do scaffold, metodologia, material usado, tipo de medição da resposta biológica, resposta biológica e resultados.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1: Divisão dos artigos incluídos conforme autor, ano, país, agente biológico incorporado, tipo de estudo e células envolvidas.

| Autor                   | Ano  | País    | Incorporado na microesfera   | Tipo de estudo       | Células   |
|-------------------------|------|---------|--|----------------------|---|
| Lorencetti-Silva et al. | 2019 | Brasil  | Prostaglandina E2 (PGE2)   | In vitro             | Células tronco da polpa dental (CTPD)   |
| Kuang et al.            | 2016 | EUA     | Células tronco da polpa dental (CTPD)  | In vitro             | Células tronco da polpa dental (CTPD) (School of Dentistry, University of Southern California). |
| Lee et al.              | 2014 | EUA     | Células tronco da polpa dental (CTPD) e Proteína morfogênica do osso alveolar (BMP2) | In vitro/<br>In vivo | Células tronco da polpa dental (CTPD), Células tronco progenitoras do osso alveolar (CTPOA)     |
| Wu et al.               | 2019 | China   | Células tronco da polpa dental (CTPD) e Fator de crescimento endotelial (VEGF)       | In vitro             | Células tronco da polpa dental (CTPD)   |
| Garzón et al.           | 2017 | Espanha | Células tronco da polpa dental (CTPD)  | In vitro/<br>In vivo | Células tronco da polpa dental (CTPD)   |
| Bhuptani et al.         | 2016 | Índia   | Células tronco mesenquimais da polpa dental (CTMPD)                                  | In vitro             | Células tronco mesenquimais da polpa dental (CTMPD)   |
| Kanafi et al.           | 2013 | Índia   | Células tronco da polpa dental (CTPD)  | In vitro             | Dental pulp stem cells (DPSCs)  |

### 3.1 Elegibilidade do estudo

Inicialmente, a pesquisa nas 4 bases de dados resultou em um total de 273 estudos com potencial inclusão na revisão. Após a remoção de duplicatas restaram 191 estudos para a seleção por leitura de título e resumo por dois revisores independentes. Quinze estudos foram selecionados para leitura completa, enquanto 176 estudos foram excluídos. Após análise qualitativa dos artigos, apenas 7 estudos demonstraram estar de acordo com os critérios de elegibilidade. As características principais de cada artigo foram descritas como visto anteriormente na Tabela 1.

### 3.2 Descrição dos resultados

Os estudos incluídos foram publicados entre os anos de 2013 a 2019. Os países que mais concentraram estudos foram o EUA e a Índia. Dos artigos analisados, um estudo incorporou prostaglandinas (LORENCETTI-SILVA et al., 2019) no interior de microesferas, enquanto dois estudos (LEE et al., 2014) e (WU et al., 2019) incorporaram CTPD juntamente com as proteínas morfogênicas BMP-2 e fator de crescimento endotelial (VEGR). O restante dos artigos (n=4) se limitaram a incorporação apenas das CTPD nas microesferas. Os materiais utilizados na síntese de microesferas foram predominantemente sintéticos, sendo o PLGA mais frequente (n=3) seguido por PLLA (n=2), um estudo utilizou alginato 1% (KANAFI et al., 2013).

De maneira geral, os estudos avaliaram desfechos relacionados a biocompatibilidade, a capacidade de proliferação e diferenciação das CTPD. Um estudo (LORENCETTI-SILVA, 2019) incorporou prostaglandinas (PGE-2) no interior de microesferas de PLGA para testar a PGE-2 como agente indutor de diferenciação da CTPD, a PGE-2 incorporada estimulou a diferenciação das CTPD quando comparadas com a exposição em solução de PGE-2. Kuang (2016) usou microesferas esponjosas para transportar CTPD para reparo pulpar, as microesferas foram injetadas nas cavidades pulpares de molares de coelhos e, após 4 semanas, houve aumento significativo da formação de células semelhantes a odontoblastos em comparação com os grupos de controle. Lee (2014) conseguiu, com o uso de microesferas com diferentes tamanhos de poros, entregar e estimular a diferenciação de células-tronco para regeneração periodontal. Wu (2019) demonstrou viabilidade e indução de diferenciação celular com o uso de células-tronco associadas ao fator de crescimento vascular (VEGF) na presença de hidrogel. Garzón (2017) demonstrou que microesferas de PLLA foram capazes de formar agregados injetáveis bioativos que promoveram a regeneração da dentina em modelos *in vitro* e *in vivo*. Bruptani (2016) demonstrou que as microesferas de PLLA mantiveram a viabilidade celular das células-tronco mesenquimais da polpa dentária quando comparadas ao grupo controle. Kanafi (2013), por outro lado, apresentou alto potencial osteogênico de CTPD imobilizados em microesferas de alginato.

Os estudos foram diferentes quanto ao material utilizado na síntese de microesferas, tendo como agente biológico comum o uso de CTPD. Novos estudos comparando a taxa de proliferação e diferenciação celular nos diferentes materiais são necessários para elucidar qual o melhor material para a síntese de microesferas para o carregamento biológico.

#### 4. CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que as microesferas de diferentes materiais, PLGA, PLLA e alginato, foram capazes de fornecer ambiente adequado para o transporte, a proliferação e diferenciação de CTPDs.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SCHMALZ, G., SMITH, A.J. Pulp development, repair, and regeneration: challenges of the transition from traditional dentistry to biologically based therapies. **J Endod**, v.40 n.4 p.2-5, 2014.

SIMEONOV, M.S., APOSTOLOV, A.A., VASSILEVA, E.D. In situ calcium phosphate deposition in hydrogels of poly (acrylic acid)-polyacrylamide interpenetrating polymer networks. **RSC Advances**, United Kingdom, v. 6, 2016.

PRAJAPATI, V.D., JANI, G.K., KAPADIA, J.R. Current knowledge on biodegradable microspheres in drug delivery. **Expert Opin Drug Deliv**, v.12, n.8, p.1283-1299, 2015.

LEE, C.H., HAJIBANDEH, J., SUZUKI, T. Three-dimensional printed multiphase scaffolds for regeneration of periodontium complex. **Tissue Eng Part A**, v.20, n.7-8, p.1342-1351, 2014.

KUANG, R., ZHANG, Z., JIN, X. Nanofibrous spongy microspheres for the delivery of hypoxia-primed human dental pulp stem cells to regenerate vascularized dental pulp. **Acta Biomater**, v.33, p. 225-234, 2016.

LORENCETTI-SILVA, F. Prostaglandin E2 Induces Expression of Mineralization Genes by Undifferentiated Dental Pulp Cells. **Braz. Dent. J.**, Ribeirão Preto, v. 30, n. 3, p. 201-207, 2019.

WU, S., ZHOU, Y., YU, Y. Evaluation of Chitosan Hydrogel for Sustained Delivery of VEGF for Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. **Stem cells international**, 2019.

GARZÓN, I., MARTIN-PIEDRA, M.A., CARRIEL, V. Bioactive injectable aggregates with nanofibrous microspheres and human dental pulp stem cells: A translational strategy in dental endodontics. **J Tissue Eng Regen Med**, v.12, n.1, p.204-216, 2017.

BHUPTANI, R.S., PATRAVALE, V.B. Porous microscaffolds for 3D culture of dental pulp mesenchymal stem cells. **Int J Pharm**, v.515, n.1-2, p.555-564, 2016.

KANAFI, M.M., RAMESH, A. Dental pulp stem cells immobilized in alginate microspheres for applications in bone tissue engineering. **Int Endod J**, v.47, n.7, p.687-697, 2013.