

Joana Raquel Gomes de Castro

**Células Estaminais Derivadas de Dentes Decíduos: Evidência Científica e
Aplicações Clínicas**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Joana Raquel Gomes de Castro

**Células Estaminais Derivadas de Dentes Decíduos: Evidência Científica e
Aplicações Clínicas**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Joana Raquel Gomes de Castro

**Células Estaminais Derivadas de Dentes Decíduos: Evidência Científica e
Aplicações Futuras**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária*

(Joana Raquel Gomes de Castro)

RESUMO

Objetivo: rever a literatura científica disponível relativamente à evidência científica da aplicação terapêutica das células estaminais derivadas de dentes decíduos em diferentes patologias, assim como, as suas possíveis aplicações futuras.

Metodologia: pesquisa bibliográfica de artigos publicados em revistas internacionais, disponibilizados nas bases de dados: *PubMed*, *B-On* e *Web of Science*, entre novembro de 2019 e fevereiro de 2020. Foram definidos os termos de pesquisa, os quais foram articulados através de marcadores booleanos e estipulados critérios de inclusão para a seleção dos artigos. Foram analisados 46 artigos.

Tópico abordado: A utilização terapêutica de células estaminais derivadas de dentes decíduos tem demonstrado resultados promissores em diversas condições e patologias. É importante que o Médico Dentista apresente um conhecimento adequado sobre este assunto, uma vez que se prevê que constitua um método em franca expansão e que tem vindo a despoletar um interesse crescente junto dos pais e encarregados de educação.

Palavras-chave: células estaminais; dentes decíduos; polpa dentária; pacientes pediátricos; odontopediatria.

ABSTRACT

Objective: review an available scientific literature regarding the scientific evidence of the therapeutic application of stem cells derived from primary teeth in different pathologies, as well as, as their possible future applications.

Methods: bibliographic search of articles published in international journals, made available in the databases: PubMed, B-On and Web of Science, between November 2019 and February 2020. The search terms were defined, which were defined, which were articulated though boolean inclusion criteria were stipulated for the selection of articles. Forty six articles were analyzed.

Subject: the therapeutic use of stem cells derived from primary teeth has shown promising results in several conditions and pathologies. It is important that the Dentist presents an adequate knowledge on this subject, since it is expected to constitute a method in full expansion and that has been triggering an interest among parents and guardians.

Keywords: Stem cells; deciduous teeth; dental pulp; pediatric patients; pediatric dentistry.

AGRADECIMENTOS

A todos os que à minha volta sempre me apoiaram na realização deste percurso académico, em especial...

À minha orientadora, Mestre Cátia Carvalho Silva, por toda a paciência, dedicação e ensinamentos não só durante a realização deste trabalho mas durante todo o percurso académico na instituição, pela metodologia de trabalho e pela exigência profissional.

Aos meus pais, que permitiram que eu concluísse a minha formação apesar de todas as dificuldades que a vida foi colocando na nossa jornada. À minha mãe que durante muito tempo teve que ser mãe e pai, mesmo assim sempre me transmitiu o seu otimismo e força para nunca desistir apesar da luta árdua.

À minha irmã por todos os abraços na hora certa, por ser uma segunda mãe quando precisava, por acreditar sempre que eu era capaz mesmo quando eu já não achava ser possível. A ti, também, pela dádiva maravilhosa de ser madrinha de dois seres que me chamam de fadinha dos dentes e estão ansiosas que a madrinha trate delas.

À minha amiga de todo este percurso e de box Maria Luísa Lima Quinta Gomes que, sem dúvida, tornou este percurso muito mais fácil de suportar e compreendia a grande parte das vezes a forma como eu me sentia.

Aos irmãos que a vida vai colocando no nosso caminho, Angélique Liberato, Cláudia Teixeira e Carlos Valdivia, estiveram sempre perto de mim

Aos amigos que espero levar desta instituição para o percurso que se avizinha, Maria Gomes, Francisca Oliveira, Andreia Aguiar, Sofia Reis, Cíntia Pouso, Ana Sousa, Gladys López, sem dúvida que foram o melhor que a faculdade me deu.

Ao meu namorado, Filipe Oliveira, pela paciência ao longo destes últimos anos durante as noites de estudo e pelo incentivo pela conclusão deste percurso académico.

ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE ANEXOS	x
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Metodologia	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	2
1. Desenvolvimento Dentário	2
2. Células Estaminais	3
3. Células Estaminais de Dentes Decíduos	4
4. Aplicação Clínica das Células Estaminais Dentárias	4
5. Recolha, Isolamento e Conservação das Células Estaminais de Dentes Decíduos ..	5
i. Isolamento das células.....	6
ii. Armazenamento das Células	7
6. Aplicação das Células Estaminais na Medicina Dentária.....	7
i. Apicogênese e Apexificação	8
ii. Regeneração Periodontal.....	8
iii. Regeneração de Glândulas Salivares	9
iv. Regeneração Dentária	9
v. Regeneração do Complexo Dentino-Pulpar.....	10
vi. Regeneração do Esmalte	10
7. Aplicação das Células Estaminais na Medicina Geral.....	10
i. Enfarte do Miocárdio	11
ii. Reconstrução da Medula Espinal Danificada	11
iii. Diabetes tipo I.....	11
iv. Doenças Vasculares	12

v. Doenças Neurológicas.....	12
III. DISCUSSÃO.....	13
IV. CONCLUSÃO	15
V. BIBLIOGRAFIA	16
VI. ANEXOS	20

ÍNDICE ANEXOS

ANEXO I – Tabela 1. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados eletrónica <i>PubMed</i>	20
ANEXO II – Tabela 2. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados eletrónica <i>B-On</i>	21
ANEXO III – Tabela 3. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados <i>Web of Science</i>	22

I. INTRODUÇÃO

A terapia com células estaminais tem sido uma temática amplamente abordada e estudada por vários investigadores a nível mundial. As células estaminais originárias de dentes decíduos têm revelado ser uma fonte viável para aplicação em diversas patologias. Estudos recentes demonstram que as células estaminais de dentes decíduos têm a capacidade de se transformar em mais tipos de tecidos corporais que outros tipos de células estaminais (Arora, Arora e Munshi, 2009).

As células estaminais de dentes decíduos presentes na polpa podem ser diferenciadas em condrócitos, osteoblastos, adipócitos e células estaminais mesenquimais. Estas células têm potencial terapêutico em distúrbios degenerativos como Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica; e em doenças cardíacas crónicas como, insuficiência cardíaca congénita e doença cardíaca isquémica. Na medicina dentária, as células estaminais podem ser aplicadas, com sucesso, por exemplo na doença periodontal com o intuito da regeneração de tecidos (Arora, Arora e Munshi, 2009).

As células estaminais estão presentes em vários tecidos do organismo e a sua característica chave reside na sua capacidade de se replicarem indefinidamente e substituir ou renovar as células danificadas pela sua propriedade de indiferenciação. As células provenientes de dentes decíduos são retiradas da sua polpa dentária (mesenquimatosas) e têm a capacidade de se transformar em quase todos os tecidos do organismo, residindo a maior expectativa dos avanços nesta área, na produção de órgãos de substituição em laboratório (Koyama *et al.*, 2009).

A aplicabilidade futura das células estaminais provenientes de dentes decíduos esfoliados tem vindo a ser alvo de estudo ao longo dos últimos anos quer na área da medicina dentária quer na medicina geral (Honda *et al.*, 2007).

Tendo em consideração que esta temática na medicina dentária é relativamente recente e que representa uma área do conhecimento que suscita muitas dúvidas aos profissionais de saúde sobre os procedimentos inerentes à técnica e às suas aplicações clínicas, este assunto assumiu um particular interesse de pesquisa e desenvolvimento.

Neste sentido, o objetivo deste trabalho consistiu em realizar uma análise narrativa e descritiva no que concerne à bibliografia científica disponível relativamente à evidência científica da aplicação terapêutica das células estaminais derivadas de dentes decíduos

em diferentes patologias, assim como, as suas possíveis aplicações futuras quer no âmbito da saúde oral quer no âmbito da saúde geral dos indivíduos.

1. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados nas bases de dados eletrónicas: *PubMed*, *B-On* e *Web of Science*.

A estratégia de pesquisa metodológica compreendeu a utilização de termos de pesquisa combinados através da utilização de marcadores booleanos. Os termos de pesquisa utilizados foram: “stem cells”, “deciduous teeth”, “dental pulp”, combinados através dos marcadores booleanos: *AND* e *NOT*.

A pesquisa bibliográfica teve como período temporal definido os artigos publicados nos últimos 20 anos (2000-2020), sob a tipologia de: estudos clínicos controlados randomizados, estudos comparativos, revisões sistemáticas, meta-análises, revisões narrativas e *guidelines*.

A pesquisa bibliográfica efetuada foi realizada entre novembro de 2019 e fevereiro de 2020. A combinação de termos de pesquisa, a seleção dos artigos mediante aplicação dos critérios de inclusão, assim como, a triagem dos mesmos pela leitura do título, *abstract* e leitura integral realizada na base de dados da *Pubmed* é apresentada na Tabela 1, na base da *B-On* na Tabela 2 e na *Web of Science* na Tabela 3.

No final desta pesquisa, foi encontrado um número total de 168 artigos dos quais 19 foram excluídos por repetição. Dos 149 foram selecionados 46 artigos para leitura integral, os quais foram utilizados para a realização deste trabalho de revisão narrativa.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Desenvolvimento Dentário

A odontogénese inicia-se quando o embrião tem 6 a 7 semanas de vida. Este processo divide-se em diversas fases: Fase de Botão, Fase de Capuz, Fase de Campânula e Fase de Aposição. No decorrer destas fases, a dentição está exposta a uma ampla variedade de potenciais transtornos metabólicos ou ambientais (Chai *et al.*, 2000).

Durante a fase de botão, o gérmen dentário inicia o seu crescimento e desenvolvimento através de processos de proliferação e histodiferenciação. A fase de capuz é caracterizada

por uma proliferação acentuada. A fronteira entre a papila e o folículo dentário não é clara nestas fases. Na fase de campânula, ocorre uma diferenciação das células da papila dentária em odontoblastos e das células do epitélio interno em ameloblastos. Nesta etapa termina a proliferação celular e as células perdem a sua capacidade de multiplicação. A fronteira entre a papila dentária e o folículo dentário já é visível histologicamente. Numa fase pré eruptiva, a calcificação da coroa completa-se e a papila dentária imatura da parte coronal do dente gera tecidos maduros que contêm células estaminais da polpa dentária começando a gerar dentina radicular para formação da porção radicular da peça dentária quando se desenvolve a bainha epitelial de Hertwing (Jernvall e Thesleff, 2000).

Segundo Honda *et al.*, existem duas teorias sobre o mecanismo de formação radicular. A primeira teoria correlaciona as células estaminais da papila dentária com a bainha epitelial de Hertwing que contribuem para o desenvolvimento da papila apical. A segunda teoria, refere que as células estaminais do folículo dentário migram para a região da papila apical e diferem-se em odontoblastos aquando da formação radicular (Honda *et al.*, 2007).

2. Células Estaminais

Todos os tecidos têm origem numa população de células que desempenham um papel essencial no desenvolvimento embrionário. Estas células imaturas são capazes de passar por inúmeros ciclos de divisão tecidular e mantêm a sua indiferenciação, proliferação e diferenciação em outras células maduras (Robey, 2000).

Existem dois tipos de células estaminais, as embrionárias e as pós-natais ou adultas. As células estaminais embrionárias são células classificadas quanto à sua plasticidade de pluripotentes (quando são cultivadas *in vivo* e, posteriormente, expostas a determinadas condições, diferenciam-se em todos os tipos de tecidos exceto tecidos extra-embrionários), são derivadas da massa pré-implantada no embrião. As pós-natais ou adultas, migram para uma área danificada e têm a capacidade de se diferenciar em células específicas para facilitar a reparação dos tecidos danificados, são células multipotentes (com capacidade de diferenciação em linhagens celulares específicas, normalmente do folheto embrionário de onde derivam) (Antoniou, 2001).

3. Células Estaminais de Dentes Decíduos

As células estaminais de dentes decíduos apresentam uma capacidade de se diferenciarem num maior número de linhas celulares que a maioria das células estaminais dos tecidos dentários porque apresentam menor maturidade (Demarco, 2011).

As células estaminais de dentes decíduos multipotentes podem ser facilmente isoladas de forma não invasiva e conservando a sua potencialidade após expansão *in vitro*. Os dentes decíduos podem representar um recurso de células estaminais para reparação/regeneração de tecidos dentários, na regeneração óssea e cartilaginosa e, possivelmente, na regeneração de células do tecido nervoso (Huang, Gronthos, e Shi, 2011).

O tecido pulpar de dentes decíduos apresenta-se como uma excelente fonte de células estaminais, considerando a sua fácil obtenção e o seu estadio muito precoce de diferenciação. Existem autores que afirmam que, um dente decíduo que tenha esfoliado naturalmente, apresenta semelhanças a um cordão umbilical, que contém uma população de células estaminais com características e potencialidades únicas (Koyama *et al.*, 2009). Para além disso, o tecido mineralizado sintetizado por estas células apresentam características típicas da dentina, com túbulos dentinários e uma camada de pré-dentina (Rodriguez e Moraleda, 2011).

4. Aplicação Clínica das Células Estaminais Dentárias

O conhecimento das várias populações de células estaminais pluripotentes originárias nos tecidos dentários, nomeadamente, células estaminais originárias da polpa dentária, células estaminais originárias do folículo dentário, células estaminais originárias dos dentes decíduos esfoliados, células estaminais da papila apical, leva-nos a considerar quais as aplicações clínicas destas células (Gronthos *et al.*, 2000).

Atualmente, sabemos que independentemente das células estaminais serem recolhidas de dentes decíduos ou permanentes, apresentam capacidade de diferenciação em diferentes tipos celulares como, células endoteliais, células cartilagíneas, células do músculo esquelético e/ou liso, odontoblastos, osteoblastos, adipócitos e células nervosas (Arthur *et al.*, 2008).

No que diz respeito à diferenciação osteogénica, adipócita e neural, as células estaminais de dentes decíduos apresentam melhor capacidade de diferenciação do que as células

estaminais originárias da polpa dentária (Chai *et al.*, 2000). Por outro lado, estas células foram consideradas melhores para a regeneração de doenças neurodegenerativas e do tecido dentário (Batouli *et al.*, 2003). As células estaminais de dentes decíduos mantêm a sua plasticidade durante o processo de diferenciação celular, o mesmo não acontece com as células estaminais originárias da polpa dentária (Govindasamy *et al.*, 2010).

A polpa dentária dos dentes decíduos e permanentes contém uma população de células estaminais pluripotentes, ainda assim, as células estaminais de dentes decíduos apresentam maior semelhança em muitos aspetos às células do cordão umbilical, representando uma população mais primitiva de células estaminais do que as células estaminais originárias da polpa dentária (Hau *et al.*, 2006).

A facilidade de obtenção das células estaminais de dentes decíduos pode ser uma fonte ideal de células tronco para a reparação de estruturas dentárias comprometidas, indução da regeneração óssea e tratamento de alterações do tecido nervoso ou outras doenças neurodegenerativas (Miura *et al.*, 2003).

5. Recolha, Isolamento e Conservação das Células Estaminais de Dentes Decíduos

Para que haja sucesso na recolha, isolamento e conservação das células estaminais de dentes decíduos é necessário que a colheita seja feita aquando da etapa de desenvolvimento “ideal” e as células sejam armazenadas com segurança até serem necessárias, o que significa que muitas vezes são armazenadas durante décadas (Arora, Arora e Munshi, 2009).

Atualmente sabe-se que o estado do tecido pulpar está altamente dependente da fase de reabsorção do dente. As modificações peculiares que decorrem no tecido pulpar durante o processo de reabsorção explicam a baixa proliferação celular verificada em células isoladas de dentes sem reabsorção visível. Verifica-se que, quanto maior o grau de reabsorção dentária, maior a proliferação das células estaminais recolhidas. Sendo importante considerar não apenas o isolamento das células estaminais dos dentes decíduos mas também investigar o nível de reabsorção dos dentes que se pretende isolar (Bernardi *et al.*, 2011).

Para fazer a recolha de células estaminais de dentes decíduos, é necessário que a decisão seja tomada pelo responsável da criança uma vez que uma criança (um menor) ainda não tem poder de decisão. Se a decisão do responsável do menor for fazer a recolha, é

essencial informá-lo que deve armazenar os dentes numa solução salina estéril aquando da esfoliação da peça dentária e informar de imediato a instituição/entidade que será responsável pelos procedimentos de armazenamento e conservação das células estaminais, vulgarmente designado de “Banco de Dentes”. É imperativo que o dente decíduo apresente uma polpa de aspeto avermelhado, demonstrando que recebeu fluxo sanguíneo até ao momento da sua “remoção”, possuindo viabilidade celular. Se a polpa dentária estiver com uma coloração acinzentada, escurecida o mais provável é que o fluxo de sangue para a polpa tenha sido comprometido e as células estaminais estejam em necrose, ou seja, já não são células viáveis. No caso de ser feita a exodontia da peça dentária decídua, o médico dentista faz uma inspeção visual ao dente recém-extraído para confirmar a presença de tecido pulpar saudável e transfere-o para um frasco com uma solução salina tamponada com fosfato hipotónico, necessário para o fornecimento de nutrientes, ajudando a prevenir a desidratação do tecido durante o seu transporte (Arora, Arora e Munshi, 2009).

i. Isolamento das células

Existe um protocolo rigoroso a ser cumprido quando os dentes decíduos são rececionados no “Banco de Dentes” (Arora, Arora e Munshi, 2009):

- Limpeza da superfície do dente através da lavagem repetida (três vezes) com solução tampão fosfato-salino de Dulbecco sem Ca^{2+} (cálcio) nem Mg^{2+} (magnésio);
- Desinfecção com iodopovidona e nova lavagem com solução tampão fosfato-salino de Dulbecco;
- Separação do tecido pulpar da câmara pulpar com recurso a pequenos fórceps ou escavador de dentina esterilizado;
- O tecido recolhido da polpa dentária é colocado numa placa de petri estéril, que foi lavada, pelo menos, três vezes com solução tampão fosfato-salino de Dulbecco;
- O tecido é então assimilado pela colagenase tipo I e dispase durante 1 hora a 37°C ; (também pode ser utilizada tripsina-EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético));
- As células isoladas atravessam um filtro de $70\mu\text{m}$ (micrómetros) para obter suspensões de células únicas;
- As células são cultivadas num meio de cultura adequado a células estaminais mesenquimais que consiste num meio com 2mL de glutamina, suplementado com 15% de soro fetal bovino, 0.1mL de ácido fosfato L-ascórbico, 100U/mL (concentração de atividade enzimática) de penicilina, 100 μg /mL de estreptomicina a

37°C e 5% de dióxido de carbono (CO₂) gasoso; Normalmente, as colónias isoladas são visíveis após 24 horas;

- Diferentes linhas celulares, como odontogénica, adipogénica e neural, podem ser obtidas consoante as alterações realizadas ao meio de cultura;

Após a verificação do sucesso do processo, confirma-se a viabilidade celular ao responsável do paciente.

ii. Armazenamento das Células

Atualmente, existem dois métodos de armazenamento de células estaminais: a criopreservação e o congelamento magnético. A criopreservação é o processo de preservar células ou tecidos completos através da diminuição da temperatura para valores inferiores a zero. Quando a amostra é submetida a este tipo de temperatura, a atividade biológica celular é comprometida e existe uma promoção da morte celular. A amostra que é enviada para o “Banco de Dentes” é dividida em quatro criotubos e cada um é armazenado num local separado do sistema de criopreservação para que mesmo que ocorra um problema com uma unidade de armazenamento, existam outras amostras disponíveis (Papaccio *et al.*, 2006).

O congelamento magnético é uma tecnologia que recorre a um campo magnético fraco que reduz 6 a 7°C o ponto de solidificação do corpo. Com esta técnica, também é possível baixar a temperatura para promover a diminuição da atividade celular das células mas sem que ocorram os danos de congelação: alteração da parede celular causada pela expansão do gelo e drenagem de nutrientes devido à ação capilar (Arora, Arora e Munshi, 2009).

6. Aplicação das Células Estaminais na Medicina Dentária

As células estaminais podem ser isoladas a partir da polpa dentária de dentes em esfoliação (esta esfoliação pode ocorrer de forma natural ou realizada a extração dentária em consultório) e da polpa dentária imatura de dentes decíduos que ainda não se encontram no seu período de esfoliação. Como referido acima, estas células têm uma maior taxa de proliferação e são capazes de induzir a formação de osso e dentina e diferenciarem-se em tecidos não dentários. Devido ao seu potencial osteoindutor, as células estaminais da polpa dentária podem reparar defeitos ósseos promovendo a formação óssea e cartilágnea e, possivelmente, participando na regeneração de células

do tecido nervoso (Estrela *et al.*, 2011). As células estaminais da polpa de dentes decíduos quando são expostas a fatores pró-angiogênicos podem induzir a formação de vasos sanguíneos, o que pode ter significado importante nos processos de revascularização pulpar (Da Palma, 2013).

i. Apicogênese e Apexificação

O encerramento do ápice radicular de um dente permanente pode ocorrer até 3 anos após a sua erupção dentária. O conceito de apicogênese e apexificação surge pela ocorrência de danos pulpares de extensão variável num dente permanente ainda imaturo (Friendlander, Cullinan e Love, 2009).

A apicogênese é uma modalidade terapêutica utilizada em dentes imaturos cujo diagnóstico é de vitalidade pulpar e consiste, em fases mais extensas da afetação pulpar, na remoção de polpa coronária infetada e manutenção da polpa radicular vital com a aplicação de materiais biocompatíveis. Atualmente, neste tipo de abordagem terapêutica são utilizados materiais como o hidróxido de cálcio e o agregado de trióxido de mineral, contudo, estes não permitem estimular a regeneração do tecido pulpar (Yan *et al.*, 2010).

A apexificação ocorre quando o dente com ápice aberto apresenta um diagnóstico de necrose pulpar, sendo necessário nesta situação clínica, a indução do encerramento apical que consiste na criação e deposição de uma barreira de tecido duro nesta região. Nesta técnica pode recorrer-se à utilização de células estaminais (Volponi, Pang e Sharpe, 2010).

As células estaminais têm de ser cultivadas e expandidas *in vivo* ou *in vitro* para serem aplicadas no tratamento de apexificação. Se a expansão ocorrer *in vitro* as células são implantadas e devem aderir às paredes previamente desinfetadas do canal radicular. O tecido implantado carece de um suprimento vascular. Estudos reportam que nesta técnica *in vitro* é difícil de implantar o tecido pulpar regenerado sem danificar as células. Se as células forem expandidas *in vivo*, alguns dos problemas associados ao reimplante são ultrapassados, esta técnica consiste em “semear” células estaminais de dentes decíduos esfoliados e células endoteliais em matrizes biodegradáveis e colocar o substrato em dentes e colocar o substrato no interior do dente imaturo (Cordeiro *et al.*, 2008).

ii. Regeneração Periodontal

A periodontite é uma doença inflamatória que afeta de forma irreversível os tecidos de suporte dentário. Na prática clínica atual, têm sido utilizados enxertos ósseos homogêneos

acelulares para reparação de defeitos periodontais. De forma a replicar os eventos chave no desenvolvimento periodontal e promover uma regeneração do periodonto, as células estaminais têm vindo a ser utilizadas (Lin *et al.*, 2008).

Para promover uma regeneração periodontal de sucesso, existem fatores que devem ser respeitados. Deve existir um selamento apical para evitar a migração de células epiteliais para os defeitos periodontais, um novo cimento acelular deve ser regenerado na superfície da raiz, a altura do osso deve ser estabelecida e novas fibras de Sharpey devem ser inseridas no cimento recém-formado (Honda *et al.*, 2010).

Atualmente as investigações nesta área abrangem a utilização de células estaminais não dentárias utilizadas mais frequentemente na regeneração periodontal. Atendendo ao potencial de diferenciação das células estaminais originárias do ligamento periodontal, estas tornam-se num candidato ideal para a engenharia tecidual periodontal (Liu *et al.*, 2008). Estudos indicam que estas células são capazes de regenerar as fibras do ligamento periodontal e uma camada semelhante a cimento acelular quando expandidas *in vivo* (Volponi, Pang e Sharpe, 2010).

iii. Regeneração de Glândulas Salivares

A regeneração de glândulas salivares através do transplante de células estaminais é importante no estudo da oncologia de cabeça e pescoço e na cirurgia (Egusa *et al.*, 2012). Uma das terapias que poderá ser utilizada é a aplicação de células estaminais no tecido danificado das glândulas salivares (Kojima *et al.*, 2011).

iv. Regeneração Dentária

A perda de dentes leva a múltiplas complicações embora não seja uma ameaça para a vida, a perda de peças dentárias é responsável por uma pior qualidade de vida. A colocação de implantes é o tratamento preferencial para a reabilitação uma vez que preserva a estrutura óssea mas não é a solução ideal uma vez que apresenta limitações a nível da funcionalidade e longevidade e não são capazes de preservar a fisiologia e plasticidade de dentes naturais. A alternativa é a regeneração dentária recorrendo a células estaminais (Kim *et al.*, 2010).

A morfogénese do dente é caracterizada por interações sequenciais e recíprocas entre o epitélio dentário e o mesênquima, para que haja regeneração dentária, todas as fases da formação dentária devem ser mimetizadas e produzidas pelas células estaminais. A

complexidade do dente em termos de estrutura e localização anatômica pode tornar difícil a sua regeneração (Harada e Ohshima, 2004).

v. Regeneração do Complexo Dentino-Pulpar

O protocolo clínico de um tratamento endodôntico não cirúrgico impossibilita qualquer processo regenerativo uma vez que o canal é preenchido por um material artificial, levando a que a viabilidade do dente fique comprometida ao longo do tempo. A manutenção e a regeneração da vitalidade pulpar são fundamentais para a viabilidade do dente a longo prazo. As células estaminais fornecem uma solução mais promissora na regeneração do complexo dentino-pulpar. Em 2009, Huang, publicou um trabalho em que demonstrava que as células estaminais derivadas de dentes decíduos são capazes de regenerar o tecido pulpar (Huang, 2009)

vi. Regeneração do Esmalte

O esmalte é produzido por ameloblastos e estes morrem antes da erupção dentária, tornando-se impossível a produção de esmalte secundário, de modo a recuperar de forma fisiológica o tecido perdido. Do mesmo modo que acontece nas outras estruturas dentárias, o esmalte que sofreu desgaste, sofre remineralização espontânea através dos íons de cálcio e fosfato presentes na cavidade oral. Este processo de remineralização “natural” é lento e não é suficiente para compensar as perdas de esmalte devido à ação constante da atividade bacteriana e erosiva (Koussoulakou, Margaritis e Koussoulakos, 2009).

Para que a regeneração do esmalte ocorra, as células estaminais devem reproduzir as fases de formação de esmalte, promover o movimento celular durante a aposição de esmalte, vascularização e transporte de íons e secreção adequada de proteínas (Mitsiadis e Papageraskis, 2011).

7. Aplicação das Células Estaminais na Medicina Geral

A importância das células estaminais dentárias não está confinada apenas a futuras aplicações na regeneração de tecidos dentários. Devido à sua capacidade de diferenciação, as células estaminais de origem dentária formam um novo e atraente conjunto celular para terapias regenerativas de outros tecidos/órgãos e tratamento de algumas patologias. No

entanto, os estudos elaborados até ao momento foram realizados em animais (Park *et al.*, 2016).

i. Enfarte do Miocárdio

O potencial terapêutico das células estaminais originárias da polpa dentária no tratamento complementar do enfarte agudo do miocárdio tem despertado interesse no sentido de encontrar uma alternativa aos tratamentos já existentes para esta condição (Verma *et al.*, 2014). Quando aplicadas células estaminais originárias da polpa dentária houve uma melhoria da função cardíaca e uma redução da gravidade do enfarte. Estes aspetos acontecem devido a estas células favorecerem a angiogénese e não ao facto de se diferenciarem em cardiomiócitos (Kabir *et al.*, 2014).

ii. Reconstrução da Medula Espinal Danificada

Sakai e os seus colaboradores (2012), procederam ao transplante de células estaminais dentárias humanas, nomeadamente células estaminais originárias da polpa dentária e células estaminais originárias de dentes decíduos para a medula espinal de ratos adultos que se encontrava com cortes microscópicos na transversal. Os animais que receberam estas células exibiram uma recuperação marcada das funções locomotoras dos membros posteriores. Após 5 semanas da cirurgia para o efeito os ratos que receberam as células já conseguiam mover 3 articulações dos membros posteriores de forma coordenada e andar sem suporte de peso. Este estudo revelou ainda que as células estaminais usadas promovem a regeneração de axónios com cortes microscópicos na transversal devido à inibição direta de inibidores do crescimento axónico e pelo bloqueio da apoptose de neurónios (Sakai *et al.*, 2012).

Adicionalmente, as células estaminais originárias de dentes decíduos e as células estaminais originárias da polpa dentária também se diferenciam em oligodendrócitos maduros para substituir as células que foram perdidas nestas circunstâncias (Kabir *et al.*, 2014; Verma *et al.*, 2014).

iii. Diabetes tipo I

Sendo uma doença degenerativa, a Diabetes tipo I é caracterizada pela destruição das células β do pâncreas que origina uma diminuição da produção de insulina e consequente hiperglicemia (Govindasamy *et al.*, 2011; Kabir *et al.*, 2014).

Em 2013, um estudo focou-se na diferenciação entre as células estaminais originárias da polpa dentária em células de ilhotas pancreáticas e as suas capacidades secretoras de insulina, tanto *in vitro* como em ratos diabético-induzidos. Ao final de 10 dias em meio de diferenciação, ambas as células se diferenciaram em células β e quando estimuladas *in vitro* com glucose, secretaram insulina respondendo positivamente (Kanafi *et al.*, 2013).

A diferenciação das células estaminais originárias de dentes decíduos produziu mais células β e maior libertação de insulina do que as células estaminais originárias da polpa dentária. Foram então utilizadas células de dentes decíduos para prosseguir o estudo. Cerca de 90% dos ratos diabético-induzidos que foram transplantados com estas células sobreviveram e passadas 2 semanas as concentrações de glucose no sangue reduziram para níveis normais mantendo-se constante após 2 meses (Kanafi *et al.*, 2013).

iv. Doenças Vasculares

A perda de fibra muscular cardíaca e o enfarte do miocárdio induz uma disfunção contráctil do coração. Estas fibras são substituídas por fibroblastos (Kabir *et al.*, 2014).

As células estaminais derivadas da polpa dentária induzem a reparação das fibras devido à secreção de fatores de crescimento e citoquinas que potenciam a angiogénese e a regeneração cardíaca na zona que ocorreu o enfarte. O transplante destas células estaminais não só previne a remodelação ventricular mas também promove a contractilidade regional (Gandia *et al.*, 2008).

v. Doenças Neurológicas

As células que migram da crista neural participam na formação da polpa dentária, ligamento periodontal, papila dentária e outros tecidos dentários. Estudos afirmam que estas células têm a possibilidade de se diferenciar em neurónios funcionais, tornando os tecidos dentários uma alternativa promissora e menos invasiva do que a regeneração neuronal (Arthur *et al.*, 2008).

a. Esclerose Lateral Amiotrófica

Atualmente não existe cura para esta patologia, as terapias atuais apenas aliviam os sintomas. Devido à sua capacidade de diferenciação em neurónios e astrócitos, as células mesenquimais são uma possibilidade terapêutica. Embora não tenha sido permitido retirar

qualquer tipo de conclusão sobre a eficácia desta opção terapêutica, alguns estudos já foram realizados (Giordano, Galderisi e Marino, 2006).

III. DISCUSSÃO

Os tratamentos com recurso a células estaminais têm recebido bastante atenção nos últimos anos por parte da comunidade médica e científica.

O princípio teórico da sua aplicabilidade clínica reside no fundamento de que as células estaminais quando saudáveis são injetadas em pacientes que apresentem algum tipo de tecido/órgão danificado, sendo que estas células dirigem-se “automaticamente” e estimulam a regeneração dos tecidos afetados (Giordano, Galderisi e Marino, 2006).

Todas as crianças, fisiologicamente “perdem” os dentes decíduos, criando uma oportunidade perfeita para recuperar e armazenar esta fonte conveniente de células estaminais, caso sejam necessárias para tratar lesões ou doenças futuras. Além disso, o uso de células estaminais próprias apresenta poucos ou nenhum risco de desenvolver reações imunitárias ou rejeição após o transplante e também, elimina o potencial de contrair doenças das células doadoras. As células estaminais também podem ser recuperadas a partir do desenvolvimento dos terceiros molares ou de outros dentes permanentes (Arora, Arora e Munshi, 2009).

Mediante a literatura consultada é possível constatar que as células estaminais de origem dentária constituem uma alternativa viável para a regeneração tecidual.

A variabilidade de células estaminais dentárias equacionada com obtenção relativamente simples e o facto de poderem originar diferentes linhagens celulares faz com que a terapia celular possa beneficiar desta fonte de células. Atualmente, existem 5 tipos de células estaminais dentárias que foram isoladas e que são: células estaminais originárias da polpa dentária, células estaminais originárias de dentes decíduos esfoliados, células estaminais da papila apical, células estaminais do ligamento periodontal e células estaminais do fóliculo dentário (Rodríguez e Moraleda., 2011).

As células estaminais originárias de dentes decíduos constituem uma melhor fonte de colheita uma vez que apresentam imaturidade superior às restantes células, fornecendo-lhes maior capacidade de proliferação e diferenciação celular (Hau *et al.*, 2006).

As vantagens da aplicação das células estaminais de origem dentária em medicina dentária é evidente, assim como, na área da medicina geral. A capacidade de diferenciação destas células nas diferentes estruturas dentárias permite a regeneração individual ou generalizada do elemento dentário. Relativamente à aplicação na medicina, estas células tendem a ser aplicadas no tratamento de condições neurodegenerativas o que se tem tornado essencial com o aumento da incidência destas doenças (Reznick, 2008).

Nem todos os dentes apresentam o mesmo potencial de fiabilidade para a utilização de células estaminais. Os dentes com maior viabilidade são os incisivos e caninos decíduos sem patologia e pelo menos com um terço da raiz. Os dentes que se encontrem para distal dos caninos, geralmente não são viáveis. Os molares decíduos têm uma base radicular mais ampla, são mantidos por um maior período de tempo em boca que os dentes anteriores. A erupção dos dentes permanentes posteriores geralmente requer mais tempo para reabsorver as raízes dos molares decíduos, esta situação pode resultar numa câmara pulpar obliterada sem polpa dentária, conseqüentemente, sem células estaminais (Arora, Arora e Munshi, 2009).

A literatura consultada reflete que o processo de reparação e regeneração de tecidos como músculos, sistema nervoso, osso, tendões e cartilagem parecem ser fáceis de realizar com as células estaminais da polpa dentária. Como a sua origem reside no tubo neural, a polpa dentária apresenta células estaminais muito eficientes no tratamento de doenças degenerativas como o Alzheimer, Lúpus, Parkinson, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e até mesmo na restauração da córnea humana.

A maioria dos estudos experimentais relata a melhoria dos sinais e sintomas mas não a cura da patologia.

A grande vantagem da criopreservação das células estaminais de dentes decíduos é que os progenitores têm uma segunda oportunidade para a recolha de células estaminais por um processo não invasivo que pode ser feito naturalmente durante o período de troca de dentes de uma criança. Estas células são jovens e encontram-se protegidas pela dentina e esmalte do dente sem que estejam sujeitas a qualquer tipo de distúrbio.

As questões éticas são ultrapassadas uma vez que possivelmente o dente decíduo seria descartado. Outro fator importante a favor das células estaminais originárias de dentes decíduos é que devido a serem multipotentes e imunotolerantes podem ser utilizadas pelo próprio dador como por outros membros da família.

De acordo com pesquisas adicionais realizadas no âmbito deste trabalho foi possível verificar que em Portugal já existem Médicos Dentistas a trabalharem em colaboração com “Bancos de Dentes” com este propósito. No entanto, denota-se que ainda é um processo pouco divulgado a nível nacional e que representa custos bastantes elevados para os pacientes.

IV. CONCLUSÃO

As células estaminais derivadas de dentes decíduos que esfoliam são semelhantes em muitos aspetos às do cordão umbilical uma vez que são células estaminais mais primitivas comparativamente com as presentes na polpa dentária dos dentes permanentes. A regeneração tecidual pode ser possível com recurso a este tipo de células. A sua fácil obtenção revela uma fonte celular ideal para reparar estruturas dentárias comprometidas, induzir a regeneração óssea e, possivelmente, tratar defeitos do tecido nervoso ou doenças degenerativas.

É importante que o Médico Dentista apresente um conhecimento básico sobre esta temática, uma vez que o recurso a esta técnica tem vindo a demonstrar uma tendência crescente por parte dos pais e encarregados de educação. Por representar uma forma simples e viável de preservação de células estaminais, é um assunto de interesse em ascensão na Odontopediatria, tendo em consideração as suas potenciais aplicabilidades clínicas quer na área da saúde oral quer na saúde geral dos pacientes.

V. BIBLIOGRAFIA

Antoniou M. (2001). Embryonic stem cell research: the case against. *Nature Medicine*, 7, pp. 397-399.

Arora V., Arora P. e Munshi A. (2009). Banking stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): saving for the future. *J Clin Pediatr Dent*, 33, pp. 289-294.

Arthur A. *et al.* (2008). Adult Human Dental Pulp Stem Cells Differentiate Toward Functionally Active Neurons Under Appropriate Environmental Cues. *Stem Cells*, 26, pp. 1787-1795.

Bernardi L. *et al.* (2011). The Isolation of Stem Cells From Human Deciduous Teeth Pulp Is Related to the Physiological Process of Resorption. *Stem Cell Isolation from Deciduous Teeth Pulp Relates to Resorption*, 37, pp. 973-979.

Chai Y. *et al.* (2000). Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis, 127, pp. 1671-1679.

Cordeiro M. *et al.* (2008). Dental Pulp Tissue Engineering With Stem Cells From Exfoliated Deciduous Teeth. *J endod.* 34, pp. 962-969.

Da Palma P.J.R. (2013). Apexificação e Revascularização Pulpar em Dentes Permanentes Imaturos: Estudo experimental *in vivo*. *Tese de Doutorado, Universidade de Coimbra*.

Demarco F.F. (2011). Dental pulp tissue engineering. *Braz Dent J.*, 22, pp. 3-13.

Egusa H. *et al.* (2013). Application of cyclic strain for accelerated skeletal myogenic differentiation of mouse bone marrow-derived mesenchymal stromal cells with cell alignment. *Tissue Eng Part A*, 19, pp. 770-782.

Estrela C. *et al.* (2011). Mesenchymal stem cells in the Dental Tissues: Perspective for Tissue Regeneration. *Braz Dent J*, 22, pp. 91-98.

Friedlander L., Cullinan M. e Love R. (2009). Dental Stem Cells and Their Potential Role in Apexogenesis and Apexification. *International Endodontic Journal*, 42, pp. 955-962.

Gandia C. *et al.* (2008). Human Dental Pulp Stem Cells Improve Left Ventricular Function Induce Angiogenesis. *Stem Cells*, 26, pp. 638-645.

Giodarno A., Galderisi U. e Marino, I. (2006). From thr Laboratory Bench to the Patient's Bedside: Na Update on Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Cellular Physiology*, 211, pp. 27-35.

Giordano A., Galderisi U. e Marino I. (2006). From the Laboratory Bench to the Patient's Bedside: An Update on Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Cellular Physiology*, 211, pp. 27-35.

Govindasamy V. *et al.* (2010). Inherent Differentiation Propensity of Dental Pulp Stem Cells Derived From Human Deciduous and Permanent Teeth.. *Journal of Endodontics*, 36, pp. 1504-1515.

Govindasamy V. *et al.* (2011). Differentiation of dental pulp stem cells into islet-like aggregates. *Journal of Dental Research*, 90, pp. 646-652

Gronthos S. *et al.* (2000). Postnatal Human Dental Pulp Stem Cells (DPSCs) In Vitro and In Vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, pp. 13625-13630.

Harada H. e Ohshima H. (2004). New perspectives on tooth development and the dental stem cell niche. *Arch Histl Cytol*, 67, pp. 1-11.

Hau G. *et al.* (2006). Revisão Preliminar Sobre a Viabilidade de Utilização de Células-Tronco Provenientes de Dentes Humanos Decíduos e Permanentes na Regeneração Tecidual. *UEPG, Ciências Biológicas e da Saúde*, 12, pp. 45-55.

Honda M. *et al.* (2007). Side population cells expressing ABCG2 in human adult dental pulp tissue. *Int Endod J*, 40, pp.949-958.

Horst O. *et al.* (2011). Caries induced cytokine network in the odontoblast layer of human teeth. *BMC Immunol* 12, pp. 9

Huang G.T, Gronthos S. e Shi S. (2009). Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *Journal of Dental*, 88, pp. 792-806.

Jernvall J. e Thesleff I. (2000). Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mcch Dev*, 92, pp. 19-29.

- Kabir R. *et al.* (2014). Imperative Role of Dental Pulp Stem Cells in Regenerative Therapies: A Systematic Review. *Nigerian Journal of Surgery: Official Publication of the Nigerian Surgical Research Society*, 20, pp. 1-8.
- Kanafi M. *et al.* (2013). Transplantation of islet-like cell clusters derived from human dental pulp stem cells restores normoglycemia in diabetic mice. *Cytotherapy*, 15, pp. 1228-1236.
- Kim H.S. *et al.* (2010). Immunomodulatory effect of canine periodontal ligament stem cells on allogenic and xenogenic peripheral blood mononuclear cells. *J. Periodontal Implant Sc*, 40, pp. 265-270.
- Kojima T. *et al.* (2011). Regeneration of radiation damaged salivary glands with adipose-derived stromal cells. *Laryngoscope*. 121, pp.1864-1869.
- Koussoulakou D., Margaritis H. e Koussoulakou L. (2009). A Curriculum Vitae of Teeth: Evolution, Generation, Regeneration. *Int. J. Biol. Sci.*, 5, pp. 226-243.
- Koyama N. *et al.* (2009). Evaluation of pluripotency in human dental pulp cells. *J Oral Maxillofac Surg*. 67, pp.501-506.
- Lin N., Gronthos S., Bartold P.M. (2008). Stem cells and periodontal regeneration. *Australian Dental Journal*, 53, pp.108-121.
- Liu H. *et al.* (2008). Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Adult Rhesus Monkey Fibroblasts. *Cell Stem Cell* 3, 3, pp. 587-590.
- Lozano R. *et al.* (2011). Mesenchymal stem cells derived from dental tissues. *Endod J*. 44, pp. 800-806.
- Masaki H, (2017) Characterization of Coronal Pulp Cells and Radicular Pulp Cells in Human Teeth. *Joe*, pp: 43
- Mitsiadis T. e Papagerakis P. (2011). Regenerated teeth: the future of tooth replacement?. *Regen. Med*, 6, pp. 135-139.
- Miura M. *et al.* (2003). SHED: Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, pp. 5807-5812.

- Papaccio G. *et al.* (2006). Long-Term Cryopreservation of Dental Pulp Stem Cells (SBP-DPSCs) and their Differentiated Osteoblasts: A Cell Source for Tissue Repair. *Journal of Cellular Physiology*, 208, pp. 319-325.
- Park Y., Cha S. e Park Y., (2016). Regenerative Applications Using Tooth Derived Stem Cells in Other Than Tooth Regeneration: A Literature Review. *Stem Cells International*. pp. 1-12.
- Pereira L. *et al.* (2012). Comparison of stem cell properties of cells isolated from normal and inflamed dental pulps. *Endod J*, 45, pp. 1080-1090.
- Reznick J.B. (2008). Continuing education: stem cells: emerging medical and dental therapies for the dental professional. *Dentaltown magazine*, pp.42-53.
- Robey P.G. (2000). Stem cells near the century mark. *Journal of Clinical Investigation*, 105, pp. 1489-1491.
- Rodríguez-Lozano F. e Moraleda J. (2011). Use of Dental Stem Cells in Regenerative Dentistry: A Possible Alternative. *Translational Research*, 158, pp. 385-386.
- Verma K. *et al.* (2014). Therapeutic potential of dental pulp stem cells in regenerative medicine: An overview. *Dental Research Journal*, 11, pp. 302-308.
- Volponi A., Pang Y. e Sharpe P. (2010). Stem Cell-Based Biological Tooth Repair and Regeneration. *Trends in Cell Biology*, 20, pp. 715-722.
- Wang J. (2010). Stem Cells from Human-Exfoliated Deciduous Teeth can differentiate into Dopaminergic Neuron-like Cells. *Stem Cells and Development*, pp. 1375-1383.
- Werle S. *et al.* (2016). Carious deciduous teeth are a potential source for dental pulp stem cells. *Clin Oral Invest* pp. 75-81.
- Yang M. *et al.* (2011). A Journey from Dental Pulp Stem Cells to a Bio-Tooth. *Stem Cells Reviews and Reports* 7, pp. 161-171.

VI. ANEXOS

ANEXO I:

Tabela 1. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados eletrônica *PubMed*.

Combinação dos termos de pesquisa através de marcadores booleanos	Número total de artigos encontrados	Número total de artigos eliminados pelo título	Número total de artigos eliminados pelo <i>abstract</i>	Número total de artigos para leitura integral
“dental pulp AND stem cells”	11	6	5	0
“dental pulp AND stem cells NOT adults”	26	19	4	3
“dental pulp AND deciduous teeth”	11	3	5	3
“dental pulp AND stem cells AND deciduous teeth NOT adults”	33	25	5	3
Total	81	53	13	9

ANEXO II:**Tabela 2.** Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados eletrônica *B-On*.

Combinação dos termos de pesquisa através de marcadores booleanos	Número total de artigos encontrados	Artigos eliminados por repetição	Número total de artigos eliminados pelo título	Número total de artigos eliminados pelo <i>abstract</i>	Número total de artigos para leitura integral
“stem cells <i>AND</i> deciduous teeth”	2	0	1	0	1
“stem cells <i>AND</i> dental pulp”	2	2	2	0	0
“stem cells <i>AND</i> deciduous teeth <i>NOT</i> adults”	3	2	3	0	0
“dental pulp <i>AND</i> stem cells <i>AND</i> deciduous teeth <i>NOT</i> adults”	10	7	4	6	0
Total	17	11	10	6	1

ANEXO III:

Tabela 3. Pesquisa bibliográfica realizada na base de dados *Web of Science*.

Combinação dos termos de pesquisa através de marcadores booleanos	Número total de artigos encontrados	Artigos eliminados por repetição	Número total de artigos eliminados pelo título	Número total de artigos eliminados pelo <i>abstract</i>	Número total de artigos para leitura integral
“dental pulp AND stem cells NOT adults”,	13	0	8	0	5
“dental pulp AND stem cells AND deciduous teeth NOT adults”	15	1	13	2	0
“dental pulp AND de deciduous teeth”	10	3	7	2	0
“dental pulp AND stem cells AND deciduous teeth NOT adults”	32	4	19	0	13
Total	70	8	47	4	19

