

**UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ**

**Ana Isabelly Silva**

**Anna Karina do Nascimento Viveiros da Cruz**

**USO DE CÉLULAS-TRONCO NA ODONTOLOGIA**

**TAUBATÉ**

**2020**

**Ana Isabelly Silva**  
**Anna Karina do Nascimento Viveiros da Cruz**

## **USO DE CÉLULAS-TRONCO NA ODONTOLOGIA**

Trabalho de graduação apresentada ao departamento de Odontologia da Universidade de Taubaté como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Me. Alexandre Cursino

**Taubaté-SP**  
**2020**

**Grupo Especial de Tratamento da Informação - GETI  
Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI  
Universidade de Taubaté – UNITAU**

S586u

Silva, Ana Isabelly

Uso de células-tronco na odontologia / Ana Isabelly Silva ,  
Anna Karina do Nascimento Viveiros da Cruz. -- 2020.  
42 f.

Monografia (graduação) – Universidade de Taubaté,  
Departamento de Odontologia, 2020.

Orientação: Prof. Me. Alexandre Cursino de Moura Santos,  
Departamento de Odontologia.

1. Células-tronco na odontologia. 2. Engenharia tecidual.  
3. Terapia celular. I. Cruz, Anna Karina do Nascimento  
Viveiros da. II. Universidade de Taubaté. Departamento de  
Odontologia. III. Título.

CDD – 617.6

**Ana Isabelly Silva**  
**Anna Karina do Nascimento Viveiros da Cruz**

**Uso de células-tronco na Odontologia**

Trabalho de graduação apresentada ao departamento de odontologia da Universidade de Taubaté como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em odontologia.

Data: \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Me. Alexandre Cursino de Moura Santos

Universidade de Taubaté

Assinatura\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Davi Romeiro de Aquino

Universidade de Taubaté

Assinatura\_\_\_\_\_

Prof. Ma. Isabelle Schalch de Oliveira Campos

Universidade de Taubaté

Assinatura\_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

A Deus por sua Graça e a nossa família por todo apoio.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a Deus, primeiramente, pois Ele nos deu força para chegarmos aqui, iluminando diariamente nosso caminho e sempre nos abençoando.

Ao nosso orientador Prof. Dr. Alexandre Cursino, por toda ajuda, paciência e ensinamentos compartilhados.

Aos professores Davi, Isabelle e Nivaldo que gentilmente aceitaram participar da nossa banca.

Aos nossos colegas e amigos que estão dividindo esses momentos conosco.

Aos nossos familiares que nunca mediram esforços para que esse sonho se realizasse. Essa conquista também é de vocês.

A Universidade de Taubaté e a todos os profissionais e professores que fizeram parte da minha jornada até aqui, por todos os ensinamentos adquiridos pelos mesmos, sempre dispostos a ajudar e nos encaminhar na melhor direção para que sejamos bons profissionais e pessoa.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para nossa formação, nessa fase tão importante da nossa vida, o nosso muito obrigada.

## EPÍGRAFE

“Seja forte e corajoso! Não fique desanimado, nem tenha medo, porque eu, o Senhor, seu Deus, estarei com você em qualquer lugar para onde você for! ”

Josué 1:9

## RESUMO

A busca pela substituição de tratamentos e materiais convencionais por terapias verdadeiramente biocompatíveis e com maiores oportunidades de obter o êxito clínico na área da Odontologia e Medicina, vem sendo a nova proposta e uma busca promissora entre os cientistas. Células-tronco são células indiferenciadas que possuem tanto a capacidade de diferenciação em tipos celulares especializados, quanto de auto-renovação e possuem aplicabilidade terapêutica e regenerativa. Assim como na medula óssea e nos cordões umbilicais, os tecidos dentais são uma fonte abundante em células-tronco. Possuem uma versatilidade singular e a capacidade de dar origem a tecidos dentários, como o complexo dentina-polpa, o ligamento periodontal e também tecidos não odontogênicos, como o muscular, o ósseo, o adiposo e o nervoso. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a aplicação de células-tronco na Odontologia, tendo em vista a importância do assunto na prática clínica. Por serem coletadas de um tecido descartável e não vital, e proporcionar um acesso relativamente fácil, as células-troncos dentais tornam-se um enorme atrativo para as pesquisas e utilização de células-tronco. A área médica vem exibindo a importância das células-tronco no tratamento de doenças como Parkinson, Mal de Alzheimer, lesões renais e medulares, entre outras. Na área Odontologia, as pesquisas têm sido dirigidas para terapias como a regeneração de tecidos dentais, orais e reconstrução óssea. O amplo progresso dessa área leva aos cirurgiões-dentistas o desafio de procurar um melhor conhecimento e qualificação na área da terapia regenerativa, com o intuito de comunicar aos pacientes, pais e /ou responsáveis legais sobre essa fonte de células-tronco. Contudo, mais experimentos in vitro e estudos clínicos são necessários para confirmar a efetividade terapêutica das células-troncos obtidas a partir destes tecidos.

Palavras-chave: Células-tronco na Odontologia. Engenharia tecidual. Terapia celular.

## ABSTRACT

The search for the replacement of conventional treatments and materials with truly biocompatible therapies and with greater opportunities to achieve clinical success in the field of dentistry and medicine, has been the new proposal and a promising search among scientists. Stem cells are undifferentiated cells that possess both the ability to differentiate in specialized cell types, and self-renewal and have therapeutic and regenerative applicability. As in bone marrow and umbilical cords, dental tissues are an abundant source in stem cells. They have a unique versatility and the ability to give rise to dental tissues such as the dentin-pulp complex, periodontal ligament and also non-odontogenic tissues such as muscle, bone, adipose and nervous. The aim of this study was to review the literature on the application of stem cells in dentistry, in view of the importance of the subject in clinical practice. By being collected from a disposable, non-vital tissue, and providing relatively easy access, dental trunk cells become a huge attraction for stem cell research and use. The medical area has exhibited the importance of stem cells in the treatment of diseases such as Parkinson's, Alzheimer's disease, kidney and medullary lesions among others. In the area of dentistry, research has been directed towards therapies such as dental, oral tissue regeneration and bone reconstruction. The vast progress of this area leads to surgeons-dentists the challenge of seeking a better knowledge and qualification in the area of regenerative therapy, with the aim of communicating to patients, parents and/or legal officials about this source of stem cells. However, further in vitro experiments and clinical studies are necessary to confirm the therapeutic effectiveness of trunk cells obtained from these tissues.

Keywords: Stem cells in Dentistry. Tissue therapy. Tissue Engineering

## SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUÇÃO .....	9
2. PROPOSIÇÃO .....	11
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
4. DISCUSSÃO .....	34
5. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

## 1. INTRODUÇÃO

Vários fatores contribuem para a perda de elementos dentários, entre eles: defeitos genéticos, hábitos nocivos, lesões traumáticas, doença periodontal e cárie dentária. Embora as intervenções terapêuticas usadas na Odontologia, com materiais não biológicos duráveis ou com o próprio tecido (autólogo) do paciente visem interromper essas patologias, os compósitos usados não são totalmente eficientes e tem tempo de serviço limitado. O ideal seria substituir o dente perdido por outro biologicamente, esteticamente e funcionalmente compatível com o tecido do paciente, com os avanços dos estudos da bioengenharia tecidual e de células-tronco essa possibilidade tem se tornado cada vez mais próxima.

Células-tronco podem ser definidas como células indiferenciadas altamente capazes de se auto renovarem e se diferenciarem em várias linhagens. São classificadas em dois tipos, as embrionárias que derivam de embriões e formam qualquer tecido e tem potencial de proliferação ilimitado, porém devido à grande dificuldade de coleta, conservação e manipulação dos órgãos fontes geraram dilemas éticos e legais. Já as Adultas ou Somáticas são encontradas em vários órgãos e tecidos, não estão sujeitas as controvérsias éticas e as chances de rejeição imunológica é quase nula, o qual é ideal para o uso na terapia celular.

Há também a classificação quanto ao potencial de plasticidade, ou seja de divisão, que podem ser totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes. As totipotentes e pluripotentes são as células-tronco embrionárias que conseguem se dividir em qualquer tipo células e as multipotentes, oligopotentes e unipotentes, são adultas presentes em tecidos maduros e dão origem a tipos específicos de células. As células-tronco devem respeitar uma tríade, chamada tríade da células-tronco, que devem ser indiferenciadas, ou seja uma célula que não tenha nenhuma função específica, devem apresentar potencial de divisão celular e ter capacidade de diferenciação.

A terapia celular tem sido uma viável alternativa no tratamento da medicina regenerativa para o tratamento de mal de Alzheimer, regeneração de células cardíacas, esclerose múltipla e danos cerebrais. A descoberta das células-tronco de origem dentária criou expectativas para a prática de questões relacionados à

Odontologia. Estudos comprovaram que há células-troncos adultas em tecidos dentários como a polpa dentária, ligamento periodontal, papila apical, folículo dentário, osso alveolar, germes dentários e tecido conjuntivo dental e podem ser aplicadas em diversas áreas Odontológicas como o desenvolvimento de cêndilos mandibulares, regeneração tecidual periodontal e formações de estruturas semelhantes ao complexo dentina-polpa.

A polpa dentária de dentes decíduos esfoliados contém populações de células-tronco e podem ser um recurso ideal para a terapia regenerativa. O fácil acesso aos dentes decíduos e o fato de não serem órgãos vitais, normalmente são descartados após a esfoliação e seu armazenamento pode ser realizado através de técnicas de criogenia. O que provêm um atrativo para testes de segurança, questões éticas e viabilidade terapêutica dessas células.

Porém, a esfoliação de dentes decíduos é um dos aspectos limitantes de seu uso, já que acarreta um tempo limitado de disponibilidade desse dente a partir dos seis anos até aos doze anos. Uma maneira de contornar tal limitação é indicando aos responsáveis pelo paciente a coleta do tecido no período da esfoliação e o cultivo e criopreservação das células em nitrogênio líquido, o que iria preservar suas características.

O progresso nas pesquisas de Odontologia regenerativa tem demonstrado que por meio da manipulação das células-tronco, as novas maneiras para a regeneração de estruturas dentárias, formação de tecido ósseo, de tecidos semelhantes ao ligamento periodontal e complexo dentino-pulpar e, até mesmo para a substituição de um elemento dental inteiro, e capacidade de dar origem não apenas a tecidos dentários, mas também a outros tecidos não odontogênicos, como o muscular, o ósseo, o adiposo e o nervoso.

Logo a utilização de células-tronco tem se mostrado de grande importância, utilidade e eficiência na Odontologia, o que precisa ser de conhecimento dos cirurgiões-dentistas.

## **2. PROPOSIÇÃO**

Este trabalho teve como objetivo realizar por meio de uma revisão da literatura, um levantamento sobre que estudiosos e pesquisadores têm publicado acerca do uso de células-tronco, onde podem ser encontradas, seu armazenamento, perspectivas e aplicabilidade na Odontologia.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Soares, Knop, Araújo em 2006, através de revisão de literatura sobre a pesquisa de células-tronco na Odontologia relaram que existem células-tronco provenientes de tecidos bucais e podem ser utilizadas nas técnicas de bioengenharia e na Odontologia conservadora. O objetivo da revisão de literatura foi estudar acerca das técnicas da bioengenharia e os resultados obtidos nos experimentos com células-tronco e reais tendências na aplicação em Odontologia.

Chegaram à conclusão de que essas células são multipotentes e têm a capacidade de auto renovação e diferenciação em diversos tipos celulares. Existem evidências de que células-tronco de dentes decíduos são similares àquelas encontradas no cordão umbilical. Para a bioengenharia de tecidos, uma matriz é essencial, pois fornece o arcabouço necessário para o transporte de nutrientes, oxigênio e resíduos metabólicos. Esse arcabouço deve ser biocompatível, não irritante e resistente. Existe a proposta da utilização de células-tronco adultas em diversas áreas da Odontologia, como desenvolvimento de côndilos mandibulares através da engenharia tecidual; para casos em que se precise de reconstrução óssea, regeneração tecidual periodontal e formação de estrutura semelhante ao complexo dentina-polpa. Avanços estão sendo feitos nos experimentos com células-tronco adultas provenientes de tecidos bucais já que como são de fácil acesso e não considerados órgãos vitais, constituem um atrativo para testes de praticidade e viabilidade de técnicas da bioengenharia. É possível que, em um futuro próximo, se utilize da bioengenharia na terapia endodôntica e periodontal e em mais áreas da Odontologia.

Hau et al estudaram em 2006, através de revisão de literatura, sobre a utilização células-tronco na Odontologia. Células-tronco são células indiferenciadas definidas pela capacidade de auto-renovação e de diferenciação em células maduras e podem ser classificadas segundo seu potencial de desenvolvimento (totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes). O objetivo do trabalho foi apresentar uma revisão de literatura, abordando as possibilidades de utilização das células-tronco de origem dentária na regeneração tecidual. Células-tronco adultas foram localizadas na polpa de dentes decíduos, sendo as células da crista neural, células-tronco

multipotentes elas contribuem para a formação da papila dentária, odontoblastos, matriz dentinária, polpa, cimento, ligamento periodontal, condrócitos da cartilagem de Meckel, mandíbula, disco articular da ATM e nervos do arco branquial. Miura et al, (2003), isolaram uma população de células-tronco multipotentes do remanescente pulpar de dentes decíduos esfoliados, demonstrando que essas células diferem das células-tronco dos dentes permanentes com relação à maior taxa de proliferação, maior número de divisões celulares, formação de colônias, capacidade de osteo indução *in vivo* e não formação de tecido semelhante ao complexo dentina polpa. Em face desses resultados, os autores sugerem que as células-tronco de dentes decíduos representam uma população de células multipotentes que seriam mais imaturas do que as populações de células-tronco mesenquimáticas pós-natais previamente examinadas. As células-tronco dos dentes decíduos demonstraram uma forte capacidade de induzir formação óssea *in vivo*. De acordo com a investigação dos autores, essas células não puderam se diferenciar diretamente em osteoblastos nos transplantes, mas induziram nova formação óssea atraindo células osteogênicas hospedeiras. Concluindo, o estudo de Miura et al, (2003) fornece evidência de que as células-tronco de dentes decíduos representam uma população de células-tronco pós-natais capazes de proliferação extensiva e diferenciação multipotencial. Chegaram à conclusão que as células-tronco de origem dentaria são uma alternativa viável para regeneração tecidual, a obtenção de dentes decíduos esfoliados, onde não envolve os aspectos éticos e legais referentes à obtenção de células-tronco dos outros tecidos, faz com que sejam uma fonte ideal de células-tronco para reparar estruturas dentárias.

Kolya e Castanho elaboraram um estudo em 2007, através de revisão de literatura, sobre as células-tronco e seu uso na Odontologia visando à formação e regeneração dental. Células mesenquimais e polpa dental são fontes de células-tronco e podem diferenciar-se em fibroblasto, cementoblasto, osteoblasto, componentes do tecido conjuntivo e na formação de dentina. Para que ocorra a diferenciação, são necessários alguns sinais, chamados de morfógenos, que irão direcionar as etapas do desenvolvimento e da regeneração dental. Esses sinais têm sido estudados pela engenharia tecidual com o objetivo de desvendá-los. A célula-tronco tem sido objeto de estudo de várias pesquisas e uma importante arma para combater muitas doenças. A chave para sua utilização é a capacidade de diferenciar em vários tipos celulares de acordo com o estímulo recebido. As células-tronco

embrionárias são derivadas de embriões desenvolvidos de óvulos fertilizados *in vitro*, doados para pesquisas, essas células conseguem se diferenciar em qualquer tecido e são chamadas totipotentes. As células-tronco adultas são consideradas multipotentes, pois são indiferenciadas, são encontradas dentro de um tecido ou órgão e se diferenciam para produzir tipos especializados. O objetivo do trabalho foi atualizar os leitores sobre os avanços nas pesquisas das células-tronco e sua utilização na regeneração dental. As células-tronco podem ser encontradas na medula e no sangue, no cordão umbilical e sangue da placenta. Outra fonte de células-tronco está no tecido adiposo, nos dentes decíduos e na polpa dental. As células-tronco obtidas da polpa dos dentes decíduos devem permanecer vivas dentro dos dentes, e quando estes caem, elas devem ser armazenadas. Chegaram à conclusão que o conhecimento obtido da biologia das células-tronco e da regulação molecular da morfogênese dental contribui para estratégias futuras na engenharia de tecidos a Odontologia, desenvolvendo novas terapias que visam restaurar a integridade de tecidos dentários.

Costa, Fischer e Figueiredo em 2008 fizeram um estudo sobre a regeneração periodontal por meio da terapia celular baseado em células-tronco, os tecidos periodontais de sustentação e proteção que ao sofrer alguma lesão, podem se regenerar durante as fases iniciais da inflamação periodontal. A terapia celular tem sido considerada uma alternativa promissora no tratamento de medicina regenerativa para o tratamento de mal de Alzheimer, esclerose múltipla, regeneração de células cardíacas e para pacientes com danos cerebrais. Na realidade Odontológica vários estudos têm apontado ser viáveis a formação de estruturas dentárias a partir de células-tronco adulta, como as do ligamento periodontal que podem ser utilizadas para desenvolvimento de técnicas regenerativas, já que possuem propriedades como auto renovação e multipotencialidade. Seo et al. 2008 avaliaram o transplante de células-tronco feito em 25 terceiros molares em camundongos que demonstraram a capacidade de gerar um tipo de ligamento periodontal *in vivo* e contribuir para o reparo do tecido periodontal. Hasegawa et al 2007. Fizeram um estudo feito com animais demonstraram que células-tronco do ligamento periodontal humano podem ser re-implantadas em defeitos periodontais a fim de promover a regeneração periodontal e que dentes que foram extraídos com ligamento periodontal saudável podem ser usados como uma fonte de células-troncos adultas e essas células podem ser usadas no tratamento de

várias doenças por meio da terapia celular. A terapia com células-tronco mesenquimais em Periodontia regenerativa têm tido resultados experimentais satisfatórios quando estas são transplantadas em defeitos periodontais. As células-tronco podem se diferenciar em células do periodonto, pré-cementoblastos, pré-fibroblastos e pré-osteoblastos, que seriam células progenitoras e se diferenciando em cementoblastos, fibroblastos e osteoblastos. Em um estudo feito com cães, foi feito defeitos de furca classe III que depois foram regenerados com autotransplante de células-tronco mesênquimais provenientes da medula óssea, esse estudo teve um resultado satisfatório e na área de furca foi observada a presença de um novo cemento na superfície e inserção de fibras de Sharpey. Concluíram que a Periodontia regenerativa poderá ter um grande avanço no tratamento de doenças e sequelas periodontais com a evolução das técnicas de terapia celular.

Hilmi et al em 2008 fizeram um estudo com o objetivo de isolar células da polpa dentária, de molares e incisivos decíduos para serem usados como uma possível fonte na engenharia tecidual, pois as células-tronco presentes na polpa são capazes de auto renovação, podem fornecer um ótimo suporte para células nervosas perdidas na doença de Parkinson e poderiam ser transplantadas no local afetado do cérebro (Nosrat et al, 2004). Foram extraídos dentes de crianças de 4 a 7 anos e foram cortados na junção esmalte-cemento, foi feito o isolamento das células-tronco dentais por meio da centrifugação da polpa dentária, um filtro de células foi usado para desagregar a polpa digerida da não digerida, o tecido digerido foi colocado no tubo e centrifugado. Um ml do meio de cultura foi adicionado ao tubo, ressuspenso e vertido em T-25 frasco de cultura. Quatro ml do meio de cultura foi adicionado ao frasco e incubado a 37° com 5% de CO<sub>2</sub>. Depois de 24h as células que ficaram aderentes foram lavadas e agitadas para remover detritos e o meio foi substituído entre 3 a 4 dias. A coloração imunocitoquímica foi utilizada para confirmar a expressão de marcadores antigênicos (Ikeda et al, 2006). Anticorpos foram usados para detectar o anticorpo primário. Células-tronco mesenquimais no positiva para humanos e negativos no controle de células de câncer de mama humana e foram banhadas e depois foram fixadas em metanol a 0° por 20 minutos e depois incubado a noite com os anticorpos. O anticorpo primário detectou imunoperoxidase e o secundário diaminobenzidina. Logo esse estudo demonstrou que a polpa dentária de dentes

decíduos contém uma polpa viva que quando cultivado podem proliferar e ter características de células-tronco mesenquimais de durabilidade e auto renovação.

Mao, em 2008 fez uma revisão de literatura sobre o futuro das células-tronco na Odontologia. As células-tronco podem ser embrionárias ou adultas, as embrionárias têm capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de célula e podem se autorreplicar por várias gerações (Lyons e Rao, 2007), porém as questões éticas e a proliferação virtualmente ilimitada são desvantagens desse tipo de célula. Células-tronco derivadas do líquido amniótico podem se diferenciar e proliferar em várias linhagens e as do cordão umbilical tem a capacidade de se diferenciar em células do fígado, músculo esquelético, tecido neural e células do sistema imunológico (Warnke et al. 2004). Células-troncos mesenquimais derivadas da medula óssea, elas podem se autorreplicar e podem se diferenciar em vários tipos celulares como osteoblastos, condrócitos, mioblastos, adipócitos, células semelhantes a neurônios entre outras (Alhadlaq e Mao, 2004) Elas estão sendo estudadas para tratar defeitos ósseos, de cartilagem, infartos cardíacos, doenças hepáticas e regeneração neurológica. Células-tronco derivadas do dente, podem ser isoladas da polpa dentária, do ligamento periodontal e de outras estruturas dentais (Gronthos et al 2000; Miura et al, 2003), e originam-se de células da crista neural e células mesenquimais durante o desenvolvimento (Zhang et al, 2006) As células-tronco que foram isoladas até o momento são consideradas pós-natais ou adultas. As células-tronco derivadas de tecido adiposo, elas podem se autorreplicar e não perder a capacidade de se diferenciar mais tarde, e tem a vantagem de que o tecido adiposo é numeroso, acessível e de rápida reposição. Células-tronco pluripotentes induzidas, são células adultas que foram induzidas e se comportaram igual às embrionárias, elas conseguem gerar células que podem ser utilizadas para regenerar alguns tecidos específicos do paciente, porém o potencial carcinogênico delas ainda está sendo investigado. Já as células-tronco adultas não estão sujeitas às controvérsias éticas, podem ser autólogas ao contrário das embrionárias, a rejeição imunológica é menor e estão mais próximas das estruturas dentais, orais e craniofaciais. Durante muito tempo a Odontologia tem se preocupado em curar defeitos com materiais duráveis ou com o próprio tecido (autólogo) do paciente, mas isso não são soluções permanentes (Rahaman e Mao, 2005), pois esses compósitos podem falhar e tem tempo de serviço limitado. As células-tronco são melhores que implantes, pois levam a regeneração dos dentes, e

melhor que o enxerto autólogo, pois não tem trauma ao paciente e podem curar vários tecidos com uma só coleta. As células-tronco craniofaciais tem potencial de curar várias doenças relevantes para a Odontologia e para medicina, como diabetes e doença de Parkinson, assim como as células derivadas da medula óssea e células adiposas.

Casagrande, SilvaLauxen e Fernandes em 2009, estudaram sobre o emprego da engenharia tecidual e as células-tronco na Odontologia. A engenharia tecidual é o campo da ciência que estuda a restauração funcional e fisiologia de estruturas teciduais perdidas ou deterioradas, e se baseia na manipulação de células-tronco. Elas podem ser divididas em dois tipos as embrionárias e as adultas ou somáticas. As embrionárias são totipotentes e tem capacidade de formar qualquer tipo de tecido que compõe o organismo adulto e potencial de proliferação ilimitado. As células-tronco adultas são pluripotentes, indiferenciadas e quando estimuladas podem gerar tipos celulares compatíveis com o tecido no qual elas residem. Tem a capacidade de auto-renovação, de manter e reparar os tecidos em que se encontram e de transdiferenciação. As células-tronco já foram encontradas além da medula óssea e do cordão umbilical, no cérebro, vasos sanguíneos, músculos esqueléticos, osso, tecido epitelial, fígado, tecido adiposo, ligamento periodontal e polpa dental segundo Harada et al., 1999; Fuchs e Segre, 2000; Gronthos et al., 2000; Blau et al., 2001; Gronthos et al., 2002; Shi e Gronthos, 2003; Miura et al., 2003). Avanços científicos têm criado expectativas de que tecidos adultos possam ser replicados e usados na regeneração de tecidos destruídos ou correção de anormalidades congênitas. Na área Odontológica a engenharia tecidual tem sido explorada em relação à polpa dentaria e ao ligamento periodontal. O potencial da engenharia tecidual no reparo e regeneração tem gerado especulações para o desenvolvimento de uma terceira dentição que restabeleceria funções mastigatórias e estéticas biologicamente, porém para isso é necessário ter estruturas de suporte celular para permitir a re-vascularização do tecido pular. Scaffolds são essas estruturas tridimensionais que permitem a adesão e migração celular, podem ser biológicos ou sintéticos, biodegradáveis ou permanentes. Os que contém componentes inorgânicos como hidroxiapatita e fosfato de cálcio são mais usados em neoformação óssea guiada, e os naturais a base de colágeno e glicosaminoglicano oferecem boas interações com tecidos (Jadlowiec, Celil E Hollinger, 2003). O tecido da polpa dental tem uma alta capacidade de reparo por isso

aumentaram as possibilidades para a regeneração do complexo dentino-pulpar em dentes endodonticamente comprometidos. Cordeiro et al. 2009 Semearam células-tronco da polpa de dentes decíduos de uma linhagem de matrizes poliméricas no interior da polpa de terceiros molares extraídos e implantaram no dorso de camundongos imunodeprimidos e então observaram depois de um tempo a formação de um tecido semelhante ao tecido pulpar. Com os avanços científicos referentes à biologia molecular e celular, bem como na área da engenharia tecidual, talvez em um futuro não muito distante, a polpa de dentes decíduos em processo de esfoliação seja utilizada como potencial doadora de células-tronco para o tratamento do órgão pulpar de dentes permanentes jovens e as células associadas a matrizes biodegradáveis seriam inseridas no conduto endodôntico para restabelecer vitalidade, função e estética. Quando uma pessoa tem periodontite, o periodonto tem perda de suporte ósseo, em muitos casos clínicos de terapia periodontal, ao invés de regenerar um novo cemento e sim um epitélio juncional longo, o qual ainda não foi alcançada a completa regeneração. As técnicas usadas para a regeneração periodontal ainda são limitadas. Para que a regeneração ocorra precisa de um meio que favoreça a migração, proliferação, adesão e diferenciação celular de forma precisamente coordenada tanto no tempo como no espaço. O sucesso na superação dos desafios da engenharia tecidual solucionará muitas das limitações encontradas nos métodos de regeneração atuais.

Vasconcelos et al estudaram em 2011, através de revisão de literatura, sobre a Importância dos Tecidos Dentais e Periodontais como Fontes de Células-Tronco. O objetivo do trabalho foi estudar sobre células-tronco dentais e periodontais, bem como seu potencial de aplicação na Odontologia. Células-tronco são células precursoras que possuem capacidade de diferenciação e auto-renovação, podendo originar uma variedade de tecidos. Elas podem ser encontradas nos tecidos embrionários ou extra embrionários. Estudos apontam que células-tronco são encontradas nos tecidos orais, como no ligamento periodontal e dentes decíduos. No ligamento periodontal são encontradas células-tronco (células ectomesenquimais) que permite diferenciação e capacidade de formar fibroblastos, cementoblasto e osteoblastos. As células-tronco encontradas no ligamento periodontal podem regenerar cemento e ligamento periodontal *in vivo*. Os autores isolaram células do ligamento periodontal de terceiros molares extraídos de humanos e analisaram através da imunohistoquímica,

objetivando identificar marcadores de células-tronco. Quando foram transplantadas em ratos imunocomprometidos, as mesmas mostraram a capacidade de formar estruturas como cemento e ligamento periodontal, contribuindo, desta forma, para o reparo tecidual periodontal. A polpa dentária apresenta funções importantes para a manutenção de um dente. Recentemente, algumas pesquisas mostraram que as células-tronco da polpa de dente permanente também possuem a capacidade de formar tecidos distintos daqueles encontrados na região dentinomaxilofacial. Assim, essa população celular tem sido estudada para tratamento de doenças degenerativas, problemas cardíacos, doença de Parkinson, entre outras. A obtenção de células-tronco da polpa de dentes decíduos humanos esfoliados (SHED) é um processo simples e sem traumas. Toda criança perde os dentes decíduos, sendo essa a oportunidade perfeita para recuperar e armazenar células-tronco. Os resultados obtidos mostraram que os tecidos dentais e periodontais podem ser uma fonte autógena fácil e eficiente de células-tronco, com capacidade de expansão e de diferenciação em fibroblastos, cementoblastos e osteoblastos. Entre as células-tronco dentais e periodontais, as células-tronco da polpa de dentes decíduos (SHED) são as que apresentam maior potencial de diferenciação celular. Chegaram a conclusão que os tecidos dentais e periodontais podem ser uma fonte autógena fácil e eficiente de células-tronco, com capacidade de expansão e de diferenciação em células fibroblásticas, cementoblásticas e osteoblásticas. Os trabalhos demonstraram que as SHED têm maior potencial de diferenciação celular do que as demais células-tronco dentais. Existe um grande avanço nos experimentos com células-tronco adultas provenientes de tecidos dentais; o seu fácil acesso e o fato de não serem órgãos vitais constituem um atrativo para uso em técnicas da bioengenharia, além do potencial clínico na regeneração tecidual.

Feques, Freitas e Pereira em 2014 publicaram uma revisão de literatura sobre o uso, fontes, vantagens, desvantagens e aplicabilidades das células-tronco na Odontologia, utilizando como base de dados a PubMed, Lilacs e Scielo. As células-tronco podem se apresentar como células-tronco embrionárias pluripotentes e células-tronco adultas. As adultas podem ser encontradas na pele, rim, tecido adiposo e em fontes odontológicas, como polpa dental, ligamento periodontal, dentes decíduos, folículo dental e papila apical; essas células têm a habilidade de diferenciação e reprogramação genética para gerarem células especializadas de outros tecidos. Os

autores apresentam métodos de aplicação na Odontologia dessas células, como a regeneração periodontal por meio de colonização de células-tronco na área afetada pela periodontia o que levaria à restauração do ligamento periodontal do dente comprometido; a regeneração dentino-pulpar por meio de células tronco encontradas em polpa dental de terceiros molares, que ao serem transplantadas melhorariam o capeamento pulpar e induziriam a cicatrização e formação de dentina; e a regeneração cartilágnea, com a reconstrução de côndilos e articulação sinovial utilizando as células tronco. Nessa revisão, os autores concluíram que ainda há necessidade de maiores estudos sobre isolamentos e mecanismo moleculares de crescimento e diferenciação das células-tronco e sobre qual a técnica ideal para a manipulação e recombinação dessas células, porém em um futuro próximo essas células poderão ser usadas no tratamento de cáries, periodontites, problemas endodônticos, implantes dentários, bem como em outras áreas odontológicas e do corpo humano.

Singh, Bhaskar, Rehman, Jain e Khan em 2014 publicaram um estudo sobre como as células-tronco tem o potencial de se distinguir em vários tipos de outras células, o qual pode ter aplicações na regeneração e restauração de estruturas dentais e dentofaciais. Elas podem ser embrionárias que são bem desenvolvidos a partir de embriões e são totipotentes, que são capazes de se diferenciar em quase todos os tipos de células. São consideradas eternas, pois podem se propagar e ser mantidas em um estado indiferenciado para sempre e tem alta potência de regeneração e reparação de órgãos e tecidos, entretanto algumas questões éticas e morais impedem o uso dessas células. As células-tronco podem ser também adultas, encontradas na medula óssea, cérebro, sangue, olhos, músculo esquelético, pâncreas, polpa dentaria e pele. Elas se dividem para reabastecer as células que estão morrendo e regeneram o tecido danificado, entretanto elas são mais difíceis de identificar e quando cultivadas são difíceis de manter em um estado indiferenciado. Elas podem ser classificadas em hematopoiéticas ou mesenquimais. As células-tronco encontradas na polpa dentária são ricas em adipócitos, condrócitos, osteoblastos e mesenquimais, podem ser encontradas em crianças e adultos e podem ser separadas em três grupos de dentes os dentes decíduos, o qual sua polpa sadia é bastante proliferativa, os do dente do siso que contendo polpa saudável podem ser recuperadas no momento de sua exclusão e dos dentes permanentes que com polpa

saudável tem recursos para células-tronco. Para se obter essas células-tronco da polpa dentária, o tecido é colocado em uma solução enzimática e podem ser feitas sem o uso de soro, o qual elimina a necessidade de soro animal. Essas células podem ser conservadas com criopreservação e resfriadas em até  $-196^{\circ}$ , o congelamento rápido é fundamental para evitar a desidratação e a morte das células. Os tipos de células-tronco dentárias encontradas são os adipócitos, usados para reparação em lesões no músculo cardíaco causado por ataque cardíaco, problemas ortopédicos de coluna, insuficiência cardíaca congestiva e cirurgia plástica. Os condrócitos e osteoblastos são usados para cultivar cartilagens e ossos para transplante e os Mesenquimais na reparação a danos à medula espinhal, em pacientes paralisados, no tratamento de doenças degenerativas neuronais e outras doenças. Hasegawa et al, em uma pesquisa confirmou que as células do ligamento periodontal cultivadas in vitro foram efetivamente reimplantadas em defeitos periodontais para a regeneração periodontal. Gronthos et al. Demonstraram in vivo e in vitro em animais, que as células-tronco da polpa dentárias podem formar dentina ectópica e tecido pulpar. Acredita-se que no futuro a terapia com células-tronco irão substituir o uso de implantes dentários. Honda et al. Desenvolveram dentes por meio de células-tronco implantadas em ratos, que lembra o modelo de odontogênese. A regeneração dos tecidos dentais oferece uma grande alternativas aos usos de restauração atuais, porém estudos para manter a vitalidade do dente ainda são necessárias. Em um futuro próximo à Odontologia restauradora de células-tronco estará chegando as clínicas, revolucionando a Odontologia.

Machado e Garrido, 2014 fizeram um estudo sobre como as células-troncos têm cada vez mais aumentando as pesquisas e a importância na medicina regenerativa. Essas células indiferenciadas que são obtidas de embriões, podem se diferenciar em vários outros tipos celulares, entretanto a grande dificuldade de acesso, coleta, conservação e manipulação dos órgãos fonte gerou vários dilemas éticos e legais. No Brasil a clonagem reprodutiva humana é proibida no artigo 6º, IV, da lei de biossegurança, e que apenas embriões humanos, produzidos por fertilização in vitro inviáveis, ou seja, com alterações genéticas que interrompe o desenvolvimento do embrião, para serem implantados e congelados por pelo menos três anos, podem ser usados para fins de pesquisa e tratamento. De modo a buscar alternativas a esses dilemas, as células-tronco encontradas nos tecidos dentais têm ganhado muita

importância, já que esses corpos têm no tecido pulpar características como multidiferenciação e autoduplicação e também tem a facilidade de acesso e de obtenção das células que é minimamente invasiva. Nakao et al. evidenciaram pela primeira vez, um dente funcional com todos os seus componentes, incluindo esmalte coronário, regenerado experimentalmente. Os germes dentários de incisivos e molares inferiores dissecados de ratos e tecidos ao redor desses germes foram cuidadosamente removidos e limpos para dar origem as células individuais, que foram transplantados para um alvéolo pós-extração dentária do rato e observou-se o desenvolvimento das estruturas teciduais como odontoblastos, ameloblastos, dentina, esmalte, polpa, vasos sanguíneos, osso alveolar e ligamentos periodontais. Pesquisadores já demonstraram também que a polpa de dentes decíduos esfoliados contém uma variedade de células com grande potencial na terapêutica de doenças crônicas cardíacas e regeneração dentária. Assim várias instituições que fazem a coleta e preservação dessas células e órgãos fonte se popularizam cada vez mais. A coleta e preservação de dentes pode ser feita pelos Bancos de Dentes Humanos (BDH) e pelos Biobancos ou Biorrepositórios. No Brasil, os BDH guardam dentes para uso de seu material inorgânico, já os biobancos e biorrepositórios manipulam os tecidos orgânicos, como a polpa. O armazenamento e manipulação das células-troncos ainda é uma ciência em formação e a cada dia surgem novas evidências que refutam ou corroboram o conhecimento atual.

Machado et al em 2015, através de revisão de literatura sobre a utilização de células-tronco na Odontologia e medicina, relata que os resultados mostrados, indicam que células-tronco de origem dental representam uma nova abordagem em terapia regenerativa. Evidências demonstram que as células-tronco são encontradas principalmente em nichos e que certos tecidos as contêm mais do que outros. Tais células são descritas como células indiferenciadas, com alta capacidade de proliferação e com habilidade de se auto renovarem, sendo capazes de regenerar um tecido após um trauma ou lesão. Essa capacidade confere a estas células um enorme potencial no tratamento de diversas doenças. Ao longo dos últimos anos, a medicina começou a explorar as possíveis aplicações das células-tronco e este conceito chegará à terapia, chamada medicina regenerativa, podendo ter o seu lugar na prática clínica. As células-tronco dentárias têm muitas possibilidades de aplicação por apresentarem propriedades similares às células-tronco mesenquimais da medula

óssea. Por isso a Odontologia apresenta um dos desenvolvimentos mais animadores em relação ao uso dessas células. Desde a descoberta da existência de células-tronco adultas a partir da polpa do dente em 2000, vários estudos utilizam a células-tronco provenientes do dente incluindo de dentes decíduos, da papila apical, de germes dentais e do ligamento periodontal humano. Chegaram à conclusão de que células-tronco dentais exibem potencial multifatorial, como a alta taxa de proliferação, a capacidade de multi-diferenciação, fácil acessibilidade, alta viabilidade e facilidade de ser induzido a linhagens celulares distintos.

Har e Park em 2015 desenvolveram uma revisão de literatura sobre células-tronco dentárias e suas aplicações na revista chinesa de pesquisa odontológica. As células-tronco embrionárias têm potencial na terapia de substituição celular, porém mesmo tendo várias características benéficas elas não vão para uso clínico devido a questões éticas. As células-tronco pluripotentes induzidas são limitadas e ao serem reprogramadas podem levar ao crescimento de cânceres e tumores; mas se bem manejadas têm potencial na síntese de órgãos e formação de glóbulos vermelhos. Já as células-tronco mesenquimais podem ser obtidas de tecidos dentários que são adequadas para uso clínico; podem ser derivadas de 8 populações; da polpa dental, formam tecido ósseo fibroso e são usadas para restaurar defeitos mandibulares; a partir dos dentes decíduos, ajuda na criação de vasos sanguíneos e a formação de tecido conjuntivo vascularizado; do ligamento periodontal podem restaurar periodicamente cimento, ligamento periodontal ao se diferenciar em osteoblasto e cementoblasto, podem também induzir a formação de tecidos ao redor do implante; A de origem da papila apical, que *in vivo* produzem complexos semelhantes à dentina e ao cimento; as derivadas do folículo dentário são conhecidos pelo uso na terapia de regeneração periodontal e óssea, e podem ser derivados também de osso alveolar, germes dentários e tecido conjuntivo dental. Com o aumento de pesquisas sobre a imunologia dos dentes e a utilização das células-tronco, acredita-se que essas células têm potencial de tratar partes do corpo que atualmente não tenham tratamento e substituir transplantes de órgãos. Na área odontológica, poderiam habilitar a regeneração completa de dentes e a obtenção ilimitada de células por tecidos dentários. Trata-se de um processo não invasivo e relativamente simples, o que terá um ótimo impacto em terapias clínicas odontológicas e no campo médico em geral.

Júnior e Barbosa 2015 realizaram uma revisão de literatura sobre a relação das células-tronco com a Odontologia. As células-tronco são um grupo especial de células que tem um potencial de diferenciação celular, que podem ser totipotentes, pluripotentes, multipotentes e onipotentes. As totipotentes a sua diferenciação pode originar um organismo completo, as pluripotentes podem dar origem as células dos folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma. As multipotentes dão origens a uma linhagem específica e os onipotentes geram um único tipo celular maduro. Há duas classes de células-tronco, as embrionárias, que são encontradas no embrião, são mais vantajosas, já que sua diferenciação é menos específica, mas apresentam um grande empecilho que é a questão moral e ética, muitos países têm colocado leis contra o estudo dessas células. As adultas que tem um nível de proliferação mais baixo, mas mantém as características específicas de diferenciação, são encontradas normalmente na medula óssea, e podem ser hematopoiéticas e mesenquimais, podem ser encontradas também no sangue periférico, tecido adiposo, sangue do cordão umbilical e outros órgãos como o fígado, ou seja, são encontradas em células comuns do nosso organismo. As células-tronco na cavidade bucal têm perspectivas ótimas e a marcação molecular tem oferecido muitos avanços que facilitam a extração e cultivo dessas células. Merlcher em 1976 notou que o ligamento periodontal tem uma população de células ectomesenquimais que podem regenerar o tecido conjuntivo que ficam entre o osso alveolar e o cimento, região de grande impacto na mastigação, por isso a presença dessas células. As células-tronco dos dentes decíduos têm um processo de proliferação mais rápido que o normal, e tem um maior potencial de diferenciação que ainda está em estudo. Na polpa dentária pode-se encontrar fibroblastos, leucócitos, células nervosas e mesenquimais indiferenciadas e algumas delas são capazes de se diferenciar e participar do processo de reparação das estruturas dentais. Para ocorrer o processo de formação de um tecido precisa de três componentes, as células-tronco, a matriz e os fatores de crescimento. Em um trabalho realizado com células-troncos da medula óssea de ratos, Alhadlaq e Mao, induziram a formação de osso e cartilagem, o indutor usado para a diferenciação foi o fator de crescimento tumoral, observou-se a formação da estrutura condilar após 8 semanas, mostrando que quando associa uma matriz com propriedades histológicas compatível, com o fator de crescimento correto, no tempo específico, obtém-se um tecido desejado.

Pereira, Neliana, Rodrigues e Pellizzer estudaram em 2015, através de revisão de literatura, sobre a evolução e aplicabilidade das células-tronco em Odontologia. O objetivo do trabalho foi analisar a evolução e atuais tendências das pesquisas com células-tronco na Odontologia, discorrendo sobre os fatores implicados para o sucesso na utilização prática dessas células. Atualmente inúmeros estudos focaram no desenvolvimento de novas técnicas para manipulação de células-tronco, visando tratamentos restauradores de tecidos e órgãos do organismo humano. As pesquisas em bioengenharia têm se focado na diferenciação de células osteoprogenitoras, para formação de tecido ósseo, e na formação de tecidos semelhantes ao ligamento periodontal, dentina e polpa. Estas células podem ser induzidas a se transformarem em células necessárias para diferentes tipos de tratamentos, através da obtenção de células do próprio paciente, sendo que já se encontram no organismo desde o desenvolvimento até a vida adulta, mantendo-se responsáveis por funções importantes no organismo. A polpa de dentes decíduos são fontes enriquecidas de células-tronco, tornando-se assim uma alternativa para a obtenção das mesmas. Estudos realizados em ratos mostraram que as células-tronco são capazes de regenerar defeitos mandibulares, defeitos ósseos provenientes de exodontias ou traumas, formação de estrutura condilar, acelerar o processo de neoformação óssea, e estudos mais avançados, mostram que pode haver uma neoformação dentária, criando-se assim a possibilidade de reparar a perda dental não somente proteticamente. Chegaram à conclusão que há a possibilidade, no futuro, do uso da bioengenharia tecidual em terapias odontológicas e da melhoria em quadros graves de saúde, porém a complexidade que envolve a formação dentária ainda distancia a ciência de desenvolver órgãos dentários completos a partir de células-tronco.

Rosales, Machado, Dallagnol e Júnior em 2015 estudaram através de revisão de literatura, sobre o uso de células-tronco na Odontologia. O objetivo do trabalho foi identificar o atual uso da terapia com células-tronco e o potencial para a terapia. As células-tronco são células indiferenciadas e tem a capacidade de se renovarem e diferenciarem em diversos tipos celulares. São caracterizadas como embrionárias ou adultas, as embrionárias, originam todos os tecidos especializados, enquanto as adultas são consideradas reservas celulares para substituir algum tecido que necessita ser regenerado. As embrionárias, apresentam limitações em relação à

terapia regenerativa e também em relação à rejeição. Já as adultas têm resultados mais promissores, pois não apresenta tantas questões éticas, nem possível rejeição. O sistema estomatognático tem sido identificado como uma das ricas fontes de células-tronco adultas, mas, ao mesmo tempo, são identificados também como um local de grande demanda para sua ação regenerativa. Nas grandes perdas dentárias por doenças periodontais ou cáries sempre ocorre absorção óssea. Esta perda é às vezes tão elevada que pode limitar uma reabilitação protética menos invasiva. A terapia com células-tronco, no que lhe concerne, representa uma alternativa resolutive para alguns destes problemas. A polpa dentária constantemente é lesada por traumas ou infecção, as células-tronco podem ser usadas para regenerar a polpa dental. A utilização das embrionárias é considerada um transplante heterólogo, sendo assim a possibilidade de rejeição deve ser obrigatoriamente considerada, ou seja, à medida que amadurecem, as membranas celulares irão expressar proteínas do complexo de histocompatibilidade principal do doador passível de rejeição (enxerto alogênico). A utilização de imunossuppressores, portanto, também deve ser utilizada. Por outro lado, a terapia com células-tronco adultas mostra-se bastante promissora e deve ser incentivada. O resultado potencial da medicina regenerativa é suscetível em abrir caminhos para o tratamento de muitas doenças que hoje só podem ser tratadas com sucesso moderado. Os resultados obtidos mostraram que apesar de ter grandes estudos, a utilização de células-tronco ainda não se tornou rotina terapêutica. Chegaram à conclusão que os avanços com as técnicas e aplicações das células-tronco na Odontologia vêm aumentando significativamente nos últimos anos, porém ainda existem muitas limitações dessas novas técnicas tais como a necessidade de um maior aperfeiçoamento, denotando que o cirurgião dentista ainda está limitado em termos quantitativos, ou seja, a utilização de células-tronco não se tornou protocolo terapêutico na magnitude de suas indicações.

Kushnerev e Yates por meio de uma revisão de literatura abordaram sobre os avanços das células-troncos na Odontologia. Hoje em dia, o termo “célula-tronco” é dado a uma célula que é capaz de se renovar indefinidamente, dando origem a um ou mais tipos de células diferenciadas. Recentemente, foi demonstrado que o tecido da polpa dentária abriga células-tronco em seu tecido conjuntivo e têm potencial de regeneração e de auto cura dos tecidos dentais, incluindo a polpa, que quando há limitações como lesões ou danos podem ser irreversíveis. Cárie, doença periodontal

e lesão traumática são os principais fatores causais que podem levar à morte pulpar, perda óssea e até mesmo dentes perdidos. Embora as intervenções terapêuticas atuais em Odontologia visem deter a patologia elas não são totalmente eficientes. Os avanços recentes na medicina regenerativa oferecem a oportunidade de reparar e regenerar estruturas perdidas do dente, periodonto e alvéolo. Em Estudos feitos foi demonstrado que células-tronco da polpa, junto com fatores de crescimento e andaimes de bioengenharia, podem potencialmente regenerar o complexo polpa-dentina e melhorar o tratamento da periodontite e regenerar o osso alveolar, essas estratégias podem mudar o pensamento atual e transformar as opções de tratamento futuras. Em pacientes com periodontite avançada ou naqueles que precisam de aumento dos tecidos moles ou duros, a arquitetura natural pode ser restaurada com células-tronco hospedeiras, tornando essas condições reversíveis. Pacientes com necessidade de pulpectomia, poderia ser regenerada a polpa inteira, preservando assim a natureza do dente. Se usado em humanos, este poderia ser o tratamento necessário para pacientes com dentes perdidos ou ausentes. Além disso, dificuldades na mastigação, fala, deglutição, paladar e infecção crônica da mucosa podem, portanto, ser melhoradas com engenharia de tecidos em pacientes com xerostomia e hipossalivação Pacientes com xerostomia após ressecção de glândula salivar e radioterapia podem ter seu quadro revertido. Estudos recentes têm avançado no campo da bioengenharia de glândulas salivares, com glândulas salivares completas e totalmente funcionais regeneradas com células-tronco. Além da Odontologia também se mostraram úteis no reparo de nervos cranianos e periféricos. Células-tronco da polpa supostamente têm a capacidade para se diferenciar em neurônios ativos, e células mielinizantes com a capacidade de promover a regeneração dos axônios seccionados. Estudos recentes em ratos demonstraram que o transplante de células-tronco da polpa alcançou a regeneração funcional do nervo facial comparável aos autoenxertos de nervo periférico. Isso pode ser particularmente útil em pacientes com paralisia facial e / ou lesão do nervo trigêmeo. A maioria das abordagens terapêuticas propostas com base em células-tronco usando células-tronco da polpa ainda estão em nível experimental. Mais estudos são necessários para avaliar a revascularização e reinervação da polpa dentária, após terapia com células-tronco, com acompanhamento em longo prazo para determinar quaisquer efeitos deletérios, como atrofia ou degeneração fibrosa do tecido regenerado. Apesar desses problemas, a medicina regenerativa com células-tronco é uma faceta promissora da ciência.

Células-tronco de dentes decíduos e adultos já podem ser criopreservadas e usadas em estudos futuros onde a terapia celular é necessária. Em um futuro próximo, espera-se que os pesquisadores sejam capazes de regenerar dentes totalmente funcionais, restaurar a inervação, recuperar tecidos moles e duros perdidos e até mesmo transplantar glândulas salivares totalmente funcionais usando células-tronco hospedeiras.

Pires, Paiva, Mousquer e Barbieri estudaram em 2017, através de revisão de literatura, sobre o papel das células-tronco da polpa dentária na regeneração da dentina. A biologia molecular tem avançado e com ela a descoberta das finalidades terapêuticas das células-tronco. A engenharia tecidual tem mostrado estudos e comprovações sobre a regeneração de tecidos, como se diferenciam e substituem tecidos danificados. Existem diversos tipos de células-tronco, como as totipotentes (retiradas do embrião), que são capazes de regenerar qualquer tecido, conseguem se diferenciar sem qualquer limitação. As multipotentes, que são encontradas nos tecidos, e quando recebem um estímulo se diferenciam em células do tecido em que estão. Transplantes de células-tronco pluripotentes, que são células adultas, para nichos diferentes, resultam na formação de um ou poucos tipos celulares. Os nichos desse tipo de célula são encontrados na medula óssea, cordão umbilical, sangue periférico, cérebro, músculo esquelético, tecido epitelial, vasos sanguíneos, fígado, tecido adiposo, ligamento periodontal e polpa dental. Segundo a pesquisadora, professora-doutora de Odontologia da FOU SP, Andrea Montesso, a regeneração pode ocorrer de três formas: tratamentos periodontais, onde tem perda óssea; construção total do dente, em laboratório, depois à boca, e reparação em tecidos do próprio dente, como a dentina. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o papel das células-tronco da polpa dental na regeneração de dentina, e avaliar os aspectos da formação de uma terceira dentição, a partir de células-tronco. Há indícios que as células-tronco dos dentes decíduos, são parecidas com a do cordão umbilical, essas células apresentam maior taxa de proliferação, quando comparadas a medula óssea e da polpa dos dentes permanentes. As células-tronco da polpa dos dentes decíduos carecem de mais estudos, quanto ao seu potencial de diferenciação. Essas células aparecem por volta da sexta semana do desenvolvimento embrionário e se comportam de forma diferente das demais células adultas, por apresentarem um processo de proliferação mais rápido que o normal, o

que lhe caracteriza como células “menos maduras” Desde que células tronco de alta qualidade podem ser extraídas da polpa de dentes decíduos esfoliados, as possibilidades para a regeneração do complexo dentino-polpa em dentes comprometidos, aumentaram. A ideia da terapia regenerativa com células-tronco, consiste em induzi-las a se diferenciar num determinado tipo de célula, para depois substituir os tecidos injuriados pelas células-tronco agora diferenciadas. Os autores concluíram que talvez em um futuro não muito distante, seja possível utilizar a polpa de dentes decíduos, em processo de esfoliação, ou de terceiros molares, como fonte de células-tronco, que em conjunto com matrizes biodegradáveis, fatores de crescimento e sinalizadores celulares, nos dariam uma realidade clínica capaz de restabelecer a vitalidade do dente, tanto no âmbito funcional, quanto no que se refere a estética.

Brozek, Kurpisz, Koczorowski estudaram em 2018, através de revisão de literatura, sobre a aplicação de células-tronco em Odontologia para regeneração óssea. As células-tronco são células não especializadas com capacidade de proliferação, auto-renovação e diferenciação, capazes de substituir tecidos ou fragmentos de órgãos lesionados. Estudos comprovaram que um de seus reservatórios está no sistema estomatognático. A cavidade oral aparenta ser uma fonte atraente de células-tronco, visto que essas células estão presentes nos tecidos dentais e periodontais e podem ser usadas para fins terapêuticos, como, por exemplo, restaurar ossos maxilares e mandibulares. O osso alveolar, constitui o principal elemento da superfície óssea, a perda ou extração desencadeia o processo de reabsorção óssea. A medida que a reabsorção progride, dificulta a reconstrução. Recentemente, houve um avanço considerável nas técnicas que possibilitam a reconstrução e regeneração do tecido ósseo perdido, permitindo obter resultados satisfatórios do tratamento odontológico, tanto estético quanto funcional. Existe uma forma de tratamento denominada de aumento ósseo, que permite aumentar as dimensões espaciais do osso reabsorvido, inserindo substituto ósseo na cavidade. As condições adequadas para o aumento correto e eficiente são: elementos osteogênicos (osteocondução), estimulação de células indiferenciadas para se transformar em osteoblastos (osteoindução) e a presença de osteoblastos capazes de sintetizar um novo osso (propriedades osteogênicas). O objetivo do trabalho foi identificar o uso de células-tronco e seu grande potencial para a regeneração óssea. A engenharia de

tecidos tem buscado novas soluções para a regeneração óssea, incluindo células-tronco que são capazes de reconstruir o osso ausente. Em 2003, as células-tronco foram usadas pela primeira vez, com o enxerto ósseo, para aumentar um osso frontal superior. Um ano depois, o mesmo grupo de pesquisa observou a formação de osso trabecular três meses após a enxertia. As células-tronco parecem possuir implicações terapêuticas promissoras na regeneração óssea. A regeneração óssea é uma área de especialização relativamente nova em engenharia de tecidos e os mecanismos em andamento no corpo durante o transplante ainda não são totalmente conhecidos. As células-tronco transplantadas não são apenas uma fonte de osteoblastos responsáveis pela formação óssea, mas também podem estimular o organismo do hospedeiro a recrutar células endógenas responsáveis pelo desenvolvimento ósseo. Chegaram à conclusão que as células-tronco são capazes de se transformar em células mais diferenciadas, sendo uma fonte de osteoblastos e também podem estimular a mobilização de células-tronco endógenas e células progenitoras para aumentar o número de osteoblastos, o volume de osteóide e o volume ósseo.

Silva et al estudaram em 2019, através de revisão de literatura, sobre a descoberta de célula-tronco na polpa dentária, um tecido de fácil acesso, podendo ser retirado de crianças, sem muitas questões éticas. São células com capacidade de autorrenovação e diferenciação em diversos tipos celulares, e podem ser preservados por um longo período. O objetivo do estudo foi realizar pesquisas que mostrem a importância da descoberta de uma nova fonte de células-tronco, sendo extraídas da polpa dentária de dentes permanentes e decíduos. As células-tronco podem ser inseridas no sangue ou transplantadas diretamente para o tecido afetado, ou ainda retiradas do tecido do próprio paciente, a fim de que ocorra a regeneração. São identificadas como células com capacidade de autorreplicação, com capacidade de gerar uma cópia idêntica a si mesma e com potencial de diferenciar-se em vários tecidos. Sua classificação é dividida em totipotentes, pluripotentes, oligotentes e onipotentes e quanto à sua natureza são classificadas em células-tronco embrionárias e adultas. No ano 2000, foi possível comprovar a existência de células-tronco na polpa dentária, quando Gronthos e colaboradores isolaram células da polpa de dente humano, retiradas do terceiro molar, e que comparadas com as células-tronco da medula óssea, apresentaram heterogeneidade, multipotencialidade, capacidade de proliferação e de formação de colônias in vitro. As células-tronco de origem dental são

células indiferenciadas caracterizadas pela sua ilimitada capacidade de autorrenovação, formação de colônias e diferenciação multipotentes. Outro tipo de células-tronco dentária muito promissora são as células-tronco de dentes decíduos Esfoliados (SHED), que têm a capacidade de induzir a formação do osso, da dentina e gerar diferenciação em outros derivados de células mesenquimais não dentária in vitro. Elas apresentam taxas mais elevadas de proliferação, aumento e duplicações. A obtenção dessas células é um processo simples, conveniente e com pouco ou nenhum trauma. Toda criança perde os dentes decíduos (dentes de leite), sendo esta uma oportunidade perfeita para recuperar e armazenar células-tronco para tratar doenças ou lesões futuras. Chegaram à conclusão que as células-tronco isoladas de várias porções do dente, principalmente da polpa dentária, de dentes permanentes e decíduos, poderão ser usadas para diversas aplicações clínicas. Não somente no reparo de tecido dentário, como no reparo de defeitos ósseos, tratamento de lesões do tecido neural e doenças degenerativas. Além disso, elas estão prontamente acessíveis de forma minimamente invasiva. Sendo assim, é possível guardar suas próprias células-tronco de origem dentária uma alternativa simples e razoável quando comparadas com células-tronco de outras fontes.

Batista et al em 2020, através de levantamento bibliográfico estudou sobre o uso da terapia genética em Odontologia. Em 1850, o monge austríaco Gregor Mendel, em seus experimentos, descobriu e descreveu genes e como eles foram organizados. Em 1950, a estrutura de dupla hélice do DNA foi descoberta pelo bioquímico americano James Watson e pelo biofísico britânico Francis Crick. Desde então, a medicina se beneficiou muito das descobertas na área da genética. O objetivo desse estudo foi explorar publicações científicas sobre o uso da terapia genética em Odontologia. De acordo com as publicações selecionadas, verificou-se que o uso da terapia gênica aplicada em diversas áreas da Odontologia, visa restabelecer o tecido dentário, restaurando suas funções. Essa terapia apresentou resultados satisfatórios, quando comparada às terapias atuais e, como tal, apresenta-se como uma forma promissora de tratamento de patologias, que não respondem com sucesso às terapias convencionais. Em 2006, a Sociedade Internacional de Terapia Celular definiu e autorizou critérios para células multipotentes e seus processos moleculares em Odontologia. As células-tronco oferecem potencial regenerador em vários tecidos, com a capacidade de restabelecer esmalte, dentina, ligamentos periodontais, polpa,

papila dental, periósteo, folículos periapicais, glândulas salivares, ossos e nervos. Assim, vários ramos da Odontologia podem se beneficiar dessa tecnologia. Concluíram então que as pesquisas em células-tronco e engenharia genética, especialmente as que utilizam vetores virais, são consideráveis, o que garante a possibilidade de novas alternativas de tratamentos e cura diante da necessidade de restabelecimento da saúde bucal. Sabe-se que ainda são necessários mais estudos para que a terapia gênica seja considerada uma primeira opção de tratamento. No entanto, com a análise de todos os riscos e benefícios possíveis, é possível esperar um futuro promissor para o avanço dessas novas tecnologias genéticas. A terapia gênica já é uma realidade e a Odontologia anseia por seus resultados satisfatório. Um futuro promissor para o avanço dessas novas tecnologias genéticas

Ferreira e Greck em 2020 fizeram uma revisão de literatura sobre como nos últimos 50 anos o aumento da expectativa de vida tem sido crescente, devido a pequenas mudanças de hábitos e grandes avanços científicos na prevenção, controle e tratamento de doenças. Porém, hoje as doenças degenerativas ainda são um grande desafio a ser superado para uma boa qualidade de vida e longevidade. A Odontologia tem papel fundamental nessa jornada, já que muitas patologias que afetam o sistema estomatognático tem consequências na qualidade de vida. As células-troncos mesenquimais adultas apresentam capacidade de multiplicação, diferenciação em células especializadas e constituem tecidos com competência imunomoduladores, são grandes potenciais na Medicina e Odontologia regenerativa. As células-tronco podem ser usadas para gerar tecidos ou órgãos para desenvolvimento e teste de novos fármacos, sem a necessidade de teste em animais e humanos, podem recriar doenças em laboratório como autismo, Alzheimer, Parkinson entre outras para buscar tratamentos mais desenvolvidos, podem gerar órgãos funcionais e imunologicamente compatíveis em laboratório e podem ser usadas na terapia celular, com transplante e regeneração de células e tecidos danificados. A atuação de cirurgiões-dentistas é fundamental para promoção e manutenção da saúde bucal desde a infância a fim de viabilizar o processo de criopreservação das células-tronco, o qual a unidade dentária escolhida tem que ser decidua e com 1/3 do volume da raiz remanescente e 2/3 da rizogênese concluída, ou um terceiro molar no processo de rizogênese. Para a Odontologia, o potencial osteogênico e a capacidade de regenerar tecidos complexos como a polpa, ligamento

periodontal e o próprio dente, dão aos dentistas ferramentas poderosas, que precisam ser apresentadas à sociedade de forma responsável. No Brasil em 2015, um grupo de pesquisadores da universidade de São Paulo (USP) em estudo feito com ratos, fizeram uma regeneração completa do tecido pulpar após 28 dias da pulpectomia e inoculação de células-tronco no local. Nakashima et al em 2017, realizaram um estudo em que cinco pacientes com pulpite irreversível foram submetidos a endodontia e depois tratadas com células-tronco autólogas e tiveram acompanhamento por 24 semanas e após esse período, por meio de ressonância magnética e tomografia computadorizada, observou-se a presença do tecido pulpar regenerado e a formação de dentina funcional. A movimentação ortodôntica é realizada por meio da remodelação do ligamento periodontal em resposta à carga imposta por constrição da região influenciada, esse processo tem vários fatores que limitam a movimentação, como casos de fenestração, recessão gengival e reabsorção da raiz externa. O uso de células-tronco pode representar uma oportunidade para que o processo de remodelação óssea determinada pelas forças ortodônticas aplicadas aconteça de forma mais rápida e previsível. É necessário, portanto, que a pesquisa seja promovida, para que se tenham opções terapêuticas cada vez mais eficiente, seguras, previsíveis e acessíveis às pessoas. Os centros de processamento de células devem continuar o seu papel de cuidar e fornecer células-troncos em condições adequadas para o uso em pesquisas, terapias e os órgãos competentes devem estabelecer diretrizes de boas práticas aplicadas as clínicas, laboratórios, hospitais, centro terapêuticos e profissionais.

#### 4. DISCUSSÃO

As células-tronco são células indiferenciadas que possuem a capacidade de se diferenciar em células especializadas e também de se auto renovarem, logo podem produzir células indiferenciadas iguais a si.(HAU et al, 2006) (SOARES et al, 2006) Há principalmente dois tipos de fonte de células-tronco, as embrionárias, que são totipotentes, e podem formar todos os tecidos do corpo humano (MIURA et al, 2003) e as células-tronco pós-natais, que são multipotentes, então possuem um potencial de diferenciação mais limitado. (LYONS e RAO, 2007)

As células-tronco embrionárias que possuem a capacidade de se diferenciarem em mais tipos de tecidos, enfrentam impasses éticos sobre a utilização de embriões para sua obtenção e dificuldades sobre o controle da sua diferenciação. (SEO, 2009) Já as células-tronco pós-natais, como são procedentes de tecidos maduros, a utilização delas não esbarra em problemas éticos e a chance de rejeição imunológica é quase nula.

A ciência vem gradativamente se aprofundando nas pesquisas de terapias com células-tronco em várias áreas. Incontáveis estudos têm demonstrado a grande importância de células-tronco no tratamento de medicina regenerativa em doenças como mal de Alzheimer, Parkinson, lesões medulares, diabetes, doenças hepáticas, lesões renais, esclerose múltipla ocular entre outras. (NOSRAT et al, 2004) (HILMI et al, 2008) (WEISS et al, 2006), NASU et al, 2014)

Células-tronco da polpa de decíduos, foram empregadas no tratamento de Parkinson o qual causaram melhoras nos sintomas da doença e nos tremores (WANG, et al, 2010, BERTRAM, 2010; TANZI, 2010) e no tratamento de Alzheimer, atenuaram as respostas pró-inflamatórias produzidas pela formação de placas amilóides no cérebro (MITA et al., 2015)

Na Odontologia, as células-tronco de tecidos dentais são de fácil obtenção, e as pesquisas tem sido voltadas para o uso na regeneração dos tecidos dentais, orais como um todo e reconstrução óssea. (MACHADO et al 2015; NASCIMENTO et al 2013, MIURA et al,2003) O uso de células-tronco da polpa de dentes permanentes e decíduos, do folículo dental e da papila apical, tem sido uma alternativa ao uso das células-tronco da medula óssea, já que as células-tronco dentais demonstram uma forte capacidade de induzir formação óssea *in vivo*, principalmente para uso de regeneração óssea em caso de perda desses tecidos por traumas, sequelas

cirúrgicas, tumores ou outros. ( SEO et al, 2008, MIURA et al, 2003) (NOSRAT et al, 2004) (WARNKE et al, 2004)

A Odontologia regenerativa vem avançando na área de engenharia tecidual de forma expressiva. A grande procura por novos meios de terapias no reparo tecidual e na criação de tecidos novos, faz do assunto uma alteração promissora e favorável em diversos tratamentos nas mais variadas áreas. (ROCHA et al, 2011) Estudos feitos como o de Miura et al, 2013 e Soares et al, 2007, demonstram que as células-tronco obtidas a partir de dentes decíduos têm apresentado um maior potencial proliferativo e regenerativo se comparado aos dentes permanentes. Van Der Kooy e Weiss, 2000. Indicaram que além de serem mais acessíveis e mais fácil de coletar, trata-se de um órgão não vital e descartável.

No entanto há fatores limitantes devido ao pouco tempo de disponibilidade desses dentes na boca (a partir dos seis anos de idade, até por volta dos doze). O ideal seria indicar aos pais e responsáveis da criança, que seja feita a coleta do tecido no período da esfoliação do dente, e para que as características sejam mantidas, cultivar e preservar o tecido em criopreservação em nitrogênio líquido (JESUS et al., 2011; PAPACCIO et al,2006)

As células-tronco de tecidos dentais podem ser viáveis para várias necessidades odontológicas. (WEI et al, 2013 e GAO et al, 2016) Pesquisas feitas têm mostrado que as células-troncos dentais poderiam auxiliar na implantodontia. indicaram que é possível criar uma raiz dental completa com células-tronco dentais formando uma interface bioraiz-cimento-ligamento periodontal-osso. O que indicam que no futuro os implantes de titânio poderiam entrar em extinção e serem substituídos por bioraizes capazes de suportar coroas dentais.

Em relação ao complexo dentina-polpa, já foi possível sua regeneração utilizando células-tronco da polpa de dentes decíduos (CORDEIRO et al, 2008) e da papila apical (HUANG et al, 2010) o que evitaria a fragilização dos dentes e a perda de sua vitalidade que ocorrem nos protocolos endodônticos atuais (SINGH et al, 2016). Já foi demonstrada em estudos a formação do esmalte por meio de células do esmalte combinada com célula-tronco da polpa de dentes permanentes, do ligamento periodontal e células epiteliais retiradas da gengiva humana e de germes dentais de camundongos (GRONTHOS et al, 2000; HONDA et al, 2009; SHINMURA et al, 2009).

Portanto todas as células têm potencial para a bioengenharia tecidual tanto na revitalização de canais radiculares como na regeneração de dentina, o que é de interesse na Odontologia.

Em relação à perda de suporte dental por meio de doenças como a periodontite, pode se obter, tanto *in vitro* quanto *in vivo* cimento (HANDA et al, 2002) ligamento periodontal (SEO et al, 2004) e osso (SONOYAMA et al 2006). Hasegawa et al, 2014 confirmou que células-tronco do ligamento periodontal foram efetivamente reimplantadas em defeitos periodontais para a regeneração periodontal. Nakashima et al, 2017 tratou com células-tronco pacientes com pulpite irreversível, que houve a regeneração do tecido pulpar e a formação de dentina funcional.

. Mesmo com as descobertas científicas das últimas décadas visionarem o uso terapêutico das células-tronco dentais. (SONOYAMA et al, 2006; SEO et al, 2008; CORDEIRO et al., 2008; ZHENG et al., 2009; HONDA et al, 2009; HUANG et al, 2010; BATISTA et al 2020) O uso das mesmas em seres humanos ainda não é possível, pois, em virtude do pouco tempo que são estudadas, ainda não se considera que exista um controle adequado sobre a diferenciação celular e estudos suficientes sobre possíveis consequências a longo prazo.

## 5. CONCLUSÃO

O grande potencial terapêutico das células-tronco dental tem sido claramente demonstrado por diversos estudos. Sendo consideradas fontes celulares de fácil obtenção por métodos não invasivos.

As células-tronco dentais possuem alta versatilidade, sendo capazes de se diferenciarem em diversos tecidos, complexo dentina-polpa, esmalte, cimento, ligamento periodontal, osso alveolar e também diversos tecidos do corpo humano.

Em suma, as pesquisas relacionadas as células-tronco dentais ocorrem em um crescente exponencial, pois se apresentam como fontes promissoras para a bioengenharia tecidual e terapias regenerativas, além de não oferecerem risco a vida do paciente para sua obtenção.

Nesse sentido, o vasto crescimento dessa área a cada novo estudo traz ao cirurgião-dentista o desafio de procurar um melhor entendimento e qualificação na área da terapia regenerativa, a fim de informar seus pacientes sobre as fontes de célula-tronco.

Entretanto, mais experimentos *in vitro*, *in vivo* e estudos clínicos são necessários para confirmar a eficácia e viabilidade terapêutica das células-tronco para em um futuro, seja possível o uso no dia a dia clinico Odontológico.

## REFERÊNCIAS

- Soares AP, Knop LAH, Jesus AAD, Araujo TMD. Células-tronco em Odontologia. Revista Dental Press Ortodontia Ortop Facial. 2006; 12: 33-40.
- Hau GR et al. Revisão preliminar sobre a viabilidade de utilização de células-tronco provenientes de dentes humanos decíduos e permanentes na regeneração tecidual. Publicatio UEPG Ciências Biológicas e da Saude. 2006; 1: 47-55.
- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, Shi SSHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100 10 :5807-5812.
- Kolya CL, Castanho FL. Celulas tronco e a Odontologia. Conscientiae Saude, São Paulo. 2007; 165-171.
- Costa EF, Fischer RG, Figueredo CM. Aplicação de células tronco na terapia periodontal. Revista Brasileira Odontologia. 2008; 65: 126-130.
- Seo B, Miura M, Gronthos S, Bartold Pm, Batouli S, Brahim J, Et Al. Investigation Of Multipotent Postnatal Stem Cells From Human Periodontal Ligament. Lancet 2004;364:149-55
- Hilmi ABM, Fazliah SN, Fadilah S, Asma H, Razila ARS, Sharaum S, Jaafar S, Asiah AB, Shamsuria A. Stem Cells From Childrens'Teeth. 2008; 3: 29-31.
- Mao JJ. Stem Cells and The Future Of Dental Care. NYS Dental Journal. 2008; 20-24.
- Ikeda E, Morita R, Nakao K, Ishida K, Nakamura T, Takano-Yamamoto T, et al. Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106 32:13475-80
- Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:13.625-13.630.
- Harada H. et al. Epithelial stem cells in teeth. Odontology. 2002;90 1:1-6

Casagrande L, Lauxen IDS, Fernandes MI. O Emprego da Engenharia Tecidual na Odontologia. Revista Faculdade Odontologia Porto Alegre. 2009; 50: 20-23.

Jesus AAD 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.

Feques RR, Freitas SAA, Pereira ALA, Pereira AFV. Uso de células tronco na Odontologia: realidade ou utopia? Braz J Periodontol. 2014; 24: 24-30.

Bhaskar DJ, Rehman R, Jain CD, Khan M. Stem cells: Na Emerging Future in Dentistry. International Journal of Advanced Health Sciences. 2014; 1.

Pereira MF, Rodrigues NS, Pellizzer EP. Evolução e aplicabilidade das células-tronco em odontologia. Faculdade de Odontologia de Lins. 2014; 14: 17-24.

Gronthos S. et al. Stem cell properties of human dental pulp stemcells. J. Dent. Res. 2002;81 8 :531-535.

Machado CES, Diogo JDF, Garcia V, Ferlin CR, Oliveira DTND, Prata CA. Células tronco de origem dentala: características e aplicações na medicina e odontologia. Revista Odontologica de Araçatuba. 2015; 36: 36-40.

Har A, Park JC. Dental Stem Cells and their Applications. The Chinese Journal of Dental Research. 2015; 18: 4.

Junior JCA, Barbosa JF. Celulas tronco e a Odontologia. Revista UNINGÁ. 2015; 21:40-43.

Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. J Endod 2008; 34 8:962-969

Pereira MF, Rodrigues NS, Pellizzer EP. Evolução e aplicabilidade das células-tronco em odontologia. Faculdade de Odontologia de Lins. 2014; 14: 17-24.

Rosales PPDS, Machado ES, Dallagnol DF, Junior AFC. Emprego de células tronco na Odontologia. Revista Paranaense de Medicina. 2015; 29:2.

Maxim MA, Soritau O, Baciut M, Bran D, Baciut G. The role of dental stem cells in regeneration. 2015; 88: 479-482.

Pires G, Paiva F, Mousquer C, Barbieri S. O papel das células tronco da polpa dentaria na regeneração da dentina. Revista Saude Integrada. 2017; 64-68.

Brozek R, Kurpisz M, Koczorowski R. Application of stem cells in dentistry for bone regeneration. Journal of physiology and pharmacology. 2018; 69: 23-33.

Silva CN, Rocha MB, Inacio MC, Assis IB, Junior CJCZ, Penna L. O tecido da polpa dentaria como fonte de células tronco. Revista SAude em Foco. 2019; 11

Batista R, Arruda C, Tavares Y, Freitas T, Araújo T, Ramos A. Terapia gênica e sua aplicabilidade em Odontologia. Revista Gaucha de Odontologia. 2020; 68: e2020000920180034.

Vasconcelos RG, Vasconcelos MG, Ginani F, Queiroz LMG, Barboza CAG. Importância dos Tecidos Dentais e Periodontais como Fontes de Células-Tronco. Revista Brasileira de Ciências da Saúde. 2011; 15: 229-236

Ferreira JRM, Greck AP. Adult Mesenchymal stem cells and their possibilities for Dentistry: what to expect? Journal Dental Press Orthod. 202; 3: 85-92.

Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:5807–12.

Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. PLoS One. 2006;1: 70-79.

Zhang W, Walboomers XF, Shi S, Fan M, Jansen JA. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. Tissue Eng. 2006; 12:2813–23.

Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. J Endod. 2008;34:962–9

Saini R, Saini S, Sharma S. Therapeutics of stem cells in periodontal regeneration. J Nat Sci Biol Med. 2011;2:38–42

Graziano A, d'Aquino R, Laino G, Papaccio G. Dental pulp stem cells: A promising tool for bone regeneration. *Stem Cell Rev.* 2008;4:21–6.

Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:13625–30.

Autorizamos a reprodução e divulgação total ou parcial desta obra, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ana Isabelly Silva

Anna Karina do Nascimento Viveiros da Cruz

Taubaté, novembro de 2020