



CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA

RENATA MONTES DA COSTA

**A ENGENHARIA TECIDUAL APLICADA NA ENDODONTIA REGENERATIVA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Muriaé

2023

RENATA MONTES DA COSTA

**A ENGENHARIA TECIDUAL APLICADA NA ENDODONTIA REGENERATIVA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho apresentado como requisito parcial para Conclusão do Curso de Bacharelado em Odontologia do Centro Universitário Faminas.

Orientador: Prof. Msc. Daniel Brandão Neto

Muriaé

2023

RENATA MONTES DA COSTA

**A ENGENHARIA TECIDUAL APLICADA NA ENDODONTIA REGENERATIVA: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho apresentado como requisito parcial
para Conclusão do Curso de Bacharelado em
Odontologia do Centro Universitário Faminas.

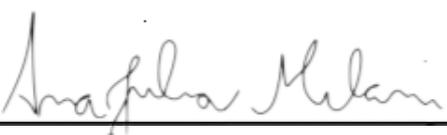
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Msc. Daniel Brandão Neto – Centro Universitário Faminas



Prof. Msc. Sandro Oliveira Tavares – Universidade Federal Fluminense



Prof^a. Msc. Ana Júlia Milani – Centro Universitário Faminas

Muriaé, 26 de junho de 2023.

FICHA CATALOGRÁFICA

COSTA, Renata Montes da.

A engenharia tecidual aplicada na endodontia regenerativa: uma revisão de literatura.
Renata Montes da Costa. – Muriaé – MG, 2023.

34p. il.:

Orientador: Prof. Msc. Daniel Brandão Neto

Monografia (Curso de Graduação em Odontologia)

1. Tratamento endodôntico 2. Regeneração endodôntica 3. Engenharia de tecidos
4. Células tronco I. COSTA, Renata Montes da. II. NETO, Daniel Brandão
- I. A engenharia tecidual aplicada na endodontia regenerativa: uma revisão de literatura.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que acreditaram no meu potencial e contribuíram de alguma maneira para a concretização deste sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sem Ele eu não existo.

Agradeço aos meus pais, Manoel e Irani, por todo sacrifício despendido e pela certeza de que juntos conseguiríamos. O meu obrigado é pequeno diante da grandeza do que fizeram por mim.

Agradeço ao meu namorado, Luiz Fernandes, meu maior incentivador, por celebrar todas minhas conquistas e ser refúgio quando preciso.

Agradeço a toda minha família, que acreditou e sonhou comigo, tornando a caminhada menos árdua.

À minha dupla Michele, que compartilhou comigo as alegrias e incertezas da graduação, me defendendo de tudo e de todos.

Ao meu professor orientador Daniel, por me fazer apaixonar pela Endodontia e conduzir este trabalho com maestria.

Aos mestres e preceptores, obrigado pelos ricos conhecimentos e vivência clínica compartilhados.

A todos que torceram e me ajudaram direta ou indiretamente, o meu muito obrigado.

EPÍGRAFE

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz
e seus planos serão bem-sucedidos.”

Provérbios 16:3

COSTA, Renata Montes da. **A engenharia tecidual aplicada na endodontia regenerativa: uma revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Bacharelado em Odontologia. Centro Universitário FAMINAS, 2023.

RESUMO

A polpa é um tecido altamente especializado e as agressões a este tecido desencadeiam respostas reversíveis ou irreversíveis. O protocolo padrão para o tratamento da pulpite irreversível é o tratamento endodôntico convencional, contudo, esse procedimento não devolve a função orgânica, vitalidade e as características mecânicas do tecido primitivo. Nesse sentido, a endodontia regenerativa tem descoberto potencial capacidade de as células troncos substituir ou regenerar tecidos lesados para os casos mais complexos em que o tratamento convencional não seria suficiente. Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a tríade da engenharia tecidual, composta pelas células tronco, biomateriais de suporte e fatores de crescimento, correlacionando sua aplicação na endodontia. Foi realizado uma revisão bibliográfica de estudos publicados nos últimos 12 anos (2011-2023) nas bases de dados PubMed, Scielo, BVS e Google Acadêmico, além da busca manual e após criteriosa e detalhada filtragem, foram selecionados 32 estudos para embasamento deste trabalho. Pode-se observar que a regeneração endodôntica é uma alternativa terapêutica inovadora e de grande potencial na substituição do tecido pulpar lesionado e restauração de suas funções biológicas. Os estudos elencados neste trabalho apresentam resultados favoráveis do ponto de vista clínico, radiográfico e histológico, contudo faz-se necessário incansáveis estudos in vivo bem como avanços nos biomateriais empregados nos protocolos, para garantir resultados mais previsíveis e revolucionários.

Palavras-chave: tratamento endodôntico; regeneração endodôntica; engenharia de tecidos; células-tronco.

COSTA, Renata Montes da. **Tissue engineering applied in regenerative endodontics: a literature review.** Monograph for the Bachelor in Dentistry. Center University FAMINAS, 2023.

ABSTRACT

The pulp is a highly specialized tissue and aggressions to this tissue trigger reversible or irreversible responses. The standard protocol for the treatment of irreversible pulpitis is conventional endodontic treatment, however, this procedure does not return the organic function, vitality and mechanical characteristics of the primitive tissue. In this sense, regenerative endodontics has discovered the potential capacity of stem cells to replace or regenerate injured tissue for the most complex cases in which conventional treatment would not be sufficient. Thus, the objective of this work is to perform a literature review on the triad of tissue engineering, composed of stem cells, biomaterials support and growth factors, correlating its application in endodontics. A literature review of studies published in the last 12 years (2011-2023) in the PubMed, Scielo, BVS and Google Academic databases was performed, as well as a manual search. After careful and detailed filtering, 32 studies were selected to support this work. It can be observed that endodontic regeneration is an innovative therapeutic alternative, with great potential for replacing injured pulp tissue and restoring its biological functions. The studies listed in this paper present favorable results from the clinical, radiographic and histological points of view. However, it is necessary to carry out tireless in vivo studies, as well as advances in the biomaterials used in the protocols, to ensure more predictable and revolutionary results.

Keywords: endodontic treatment; endodontic regeneration; tissue engineering; stem cells.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma	17
Figura 2 – Componentes da tríade da engenharia tecidual	19

LISTA DE ABREVIATURAS

- TER** – Terapia Endodôntica Regenerativa
- TGF- β 1** – Fator de Crescimento Transformador
- PDGF-BB** – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
- (IGF) -1** – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
- BMP** – Proteína Morfogenética Óssea
- VEGF** – Fator de Crescimento Endotelial Vascular
- EGF** – Fator De Crescimento Epidérmico
- bFGF** – Fator Básico De Crescimento de Fibroblastos
- MTA** – Agregado de Trióxido Mineral
- REP** – Protocolo de Regeneração Endodôntica
- PRP** – Plasma Rico em Plaquetas
- PRF** – Fibrina Rica em Plaquetas
- CGF** – Fator de Crescimento Concentrado
- EDTA** – Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 METODOLOGIA	16
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
4.1 TERAPIA ENDODÔNTICA REGENERATIVA E A ENGENHARIA DE TECIDOS	18
4.2 CÉLULAS-TRONCO	19
4.3 SCALFFODS.....	21
4.4 FATORES DE CRESCIMENTO.....	22
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	29
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1 INTRODUÇÃO

A polpa dentária é constituída por tecido conjuntivo frouxo, altamente especializado, abundantemente vascularizado e innervado, enclausurada pelos tecidos dentinários mineralizados: esmalte, dentina e cimento (XIE *et al.*, 2021). O tecido pulpar apresenta importantes funções, dentre elas: função formadora de matriz orgânica que após mineralização, constituirá a dentina; função nutritiva viabilizando os nutrientes necessários para a dentinogênese; função sensitiva, transmitindo ao sistema nervoso central estímulos neurais como dor, temperatura e toque; função de defesa, gerando respostas fisiológicas frente a estímulos agressores; além da regulação do suprimento sanguíneo (LIN *et al.*, 2020).

As principais células encontradas na matriz extracelular da polpa são as células de defesa, células ectomesenquimais, odontoblastos e fibroblastos (XIE *et al.*, 2021). As células de defesa mais comumente encontradas na polpa são os macrófagos e linfócitos, localizados próximos aos vasos sanguíneos e responsáveis pela defesa imunológica e liberação de citocinas durante o processo inflamatório; as células ectomesenquimais são células tronco multipotentes, com capacidade de diferenciação em odontoblastos frente uma agressão ou trauma e no processo de desenvolvimento da dentina reparadora; os odontoblastos são células pulpares diferenciadas, encarregadas pela síntese da matriz orgânica e deposição da dentina ao redor da polpa; e os fibroblastos são responsáveis pela produção das fibras colágenas e as proteínas da matriz pulpar, e frente a agressões se diferenciam em odontoblastos (MACHADO, 2022).

Quando exposta a agentes agressores, sendo eles de origem física, química ou biológica, sua resposta é de natureza inflamatória, que variam de acordo com o tipo, intensidade e duração do estímulo agressor e com as características do tecido pulpar, sendo a cárie dentária é o principal agente etiológico de agressão a polpa (MACHADO, 2022).

As agressões ao tecido pulpar podem desencadear diferentes tipos de respostas pulpar, dentre eles a diminuição da permeabilidade dentinária, deposição de dentina terciária e o início do processo inflamatório propriamente dito na polpa (ZANINI; MEYER; SIMON, 2017). As características da agressão tais como tipo, duração e intensidade geram o processo inflamatório denominado

pulpite, com o principal objetivo de reparar o tecido lesado e tal condição pode ser de aspecto reversível, que consiste em um processo inflamatório leve, no qual quando retirado o fator agressor, a polpa ao seu estado saudável; ou irreversível, na qual a inflamação persiste, acarretando na destruição parcial e/ou total do tecido pulpar assim como o desenvolvimento de lesão periapical (RIOS *et al.*, 2022). Neste caso, a remoção do tecido pulpar faz-se necessária e tal remoção é realizada e posteriormente o canal radicular é reparado a partir da inserção de material sintético inativo, constituindo o tratamento endodôntico (AZEVEDO; VASCONCELOS; VASCONCELOS, 2020). Contudo, esses procedimentos não devolvem a função orgânica, vitalidade e as características mecânicas do tecido primitivo (VERAS *et al.*, 2023).

Nesse sentido, a medicina regenerativa tem descoberto potencial capacidade de as células troncos substituir ou regenerar tecidos lesados, e tais evidências garantem sua aplicabilidade também no campo da odontologia, mais precisamente na endodontia, que garante uma abordagem mais complexa para os casos em que o tratamento convencional não seria suficiente (CAMPELLO *et al.*, 2020).

A literatura científica tem relatado a possibilidade de restituição do tecido pulpar original a partir da terapia endodôntica regenerativa, que consiste na regeneração dentino-pulpar de dentes jovens danificados, com rizogênese incompleta e que apresentam necrose pulpar e tal terapia é definida como um conjunto de procedimentos que objetivam restaurar as estruturas radiculares, prover diferenciação e reprodução de células formadoras de tecidos similares a dentina e a polpa, apresentando inúmeras vantagens, como maior durabilidade do dente, redução dos riscos de fratura, maturidade do elemento e regeneração pulpar (KIM *et al.*, 2018).

A terapia endodôntica regenerativa (TER) baseia-se na engenharia de tecidos, sendo esta uma abordagem multidisciplinar cujo princípio básico é a tríade da engenharia tecidual, composta pelas células-tronco, matriz de crescimento e fatores de crescimento (AZEVEDO; VASCONCELOS; VASCONCELOS, 2020). A identificação das células-tronco potenciais associada a utilização de arcabouços teciduais e o reconhecimento dos fatores indutores de crescimento e diferenciação celular constituem o meio de ação da regeneração tecidual (PAGNONCELLI; FEIDEN, 2022). Os esforços simultâneos

destes três componentes apresentam propriedades que induzem a regeneração da dentina e da polpa, a partir da reparação das células presentes na polpa e da migração de células-tronco neoformadoras de origem dental, promovendo reestabelecimento da vitalidade pulpar e de seu potencial de reparo (BRIZUELA *et al.*, 2022).

A partir do exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a tríade de engenharia tecidual, formado pelas células tronco, scaffolds e fatores de crescimento, correlacionando sua aplicação na terapia endodôntica regenerativa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica com o objetivo de estudar a tríade da engenharia tecidual e sua aplicação na endodontia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elencar os elementos que compõe a tríade da engenharia de tecidos;
- Discorrer sobre os vários aspectos da endodontia regenerativa e suas aplicabilidades;
- Apresentar estudos e resultados alcançados com a terapia endodôntica regenerativa que comprovam os avanços promissores e o sucesso na clínica odontológica.

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura sobre a tríade da engenharia tecidual aplicada a Endodontia. A pesquisa bibliográfica dos artigos publicados foi levantada em dezembro de 2022, nas bases de dados PubMed, Scielo, BVS e Google Acadêmico. Para a estratégia de busca, foram utilizados os seguintes termos MeSH:/DeCS associado ao operador booleano AND: endodontic treatment, regenerative endodontics, tissue engineering e stem cells (tratamento endodôntico; regeneração endodôntica; engenharia de tecidos; células-tronco).

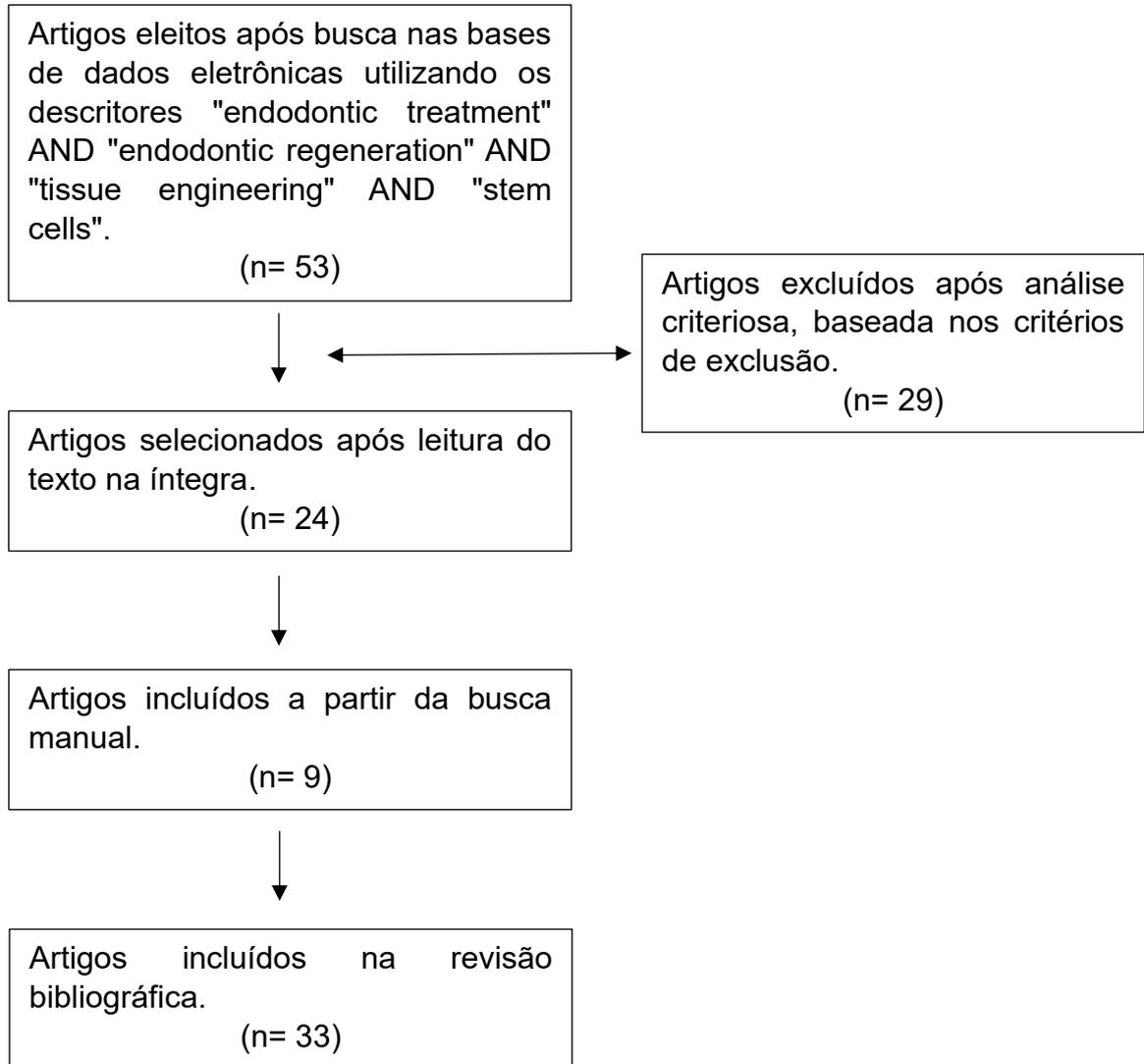
Para uma maior contextualização do estudo, foi lançado mão da busca manual, verificando a lista de “Referências Bibliográficas” dos estudos incluídos na revisão e identificando os artigos elegíveis.

Os critérios de inclusão foram estudos escritos na língua portuguesa e inglesa, artigos de revisão sistemática publicados nos últimos 12 anos, com disponibilidade integral do texto e que se enquadravam nas perspectivas e objetivos do estudo que foi estudar a tríade da engenharia tecidual aplicada no ramo da odontologia, em especial na regeneração endodôntica.

Excluíram-se da amostra os artigos cujas informações não contribuíam com o tema proposto, trabalhos de conclusão de cursos, monografias, teses, dissertações e demais trabalhos que não atendiam os critérios de inclusão.

Sendo assim, durante a busca inicial nas bases de dados eletrônicas utilizando os descritores, foram selecionados 53 artigos elegíveis. Após leitura do texto na íntegra e detalhada filtragem, foram excluídos 29 artigos baseados nos critérios de exclusão e posteriormente, adicionados 9 artigos através da busca manual nas referências bibliográficas dos estudos eleitos, totalizando 33 trabalhos para embasamento deste artigo, além da consulta na bibliografia para contextualização e fundamentação teórica.

Figura 1 - Fluxograma



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 TERAPIA ENDODÔNTICA REGENERATIVA E A ENGENHARIA DE TECIDOS

Estudos experimentais realizados nos anos de 60 introduziram os primeiros conceitos de endodontia regenerativa, a partir da indução de sangramento periapical e a formação de coágulos sanguíneos com potencialidade de promover a regeneração tecidual (HARGREAVES; DIOGENES; TEIXEIRA, 2013). Posteriormente, avanços no campo da endodontia e da engenharia de tecidos desencadearam a publicação de vários estudos com uma nova abordagem biológica e regenerativa para os tratamentos endodônticos, indo além dos procedimentos de desinfecção e obturação dos canais radiculares (HARGREAVES; DIOGENES; TEIXEIRA, 2013).

A engenharia de tecidos propõe novos procedimentos que promovam a regeneração tecidual, ao invés do reparo tecidual, sendo assim é importante ressaltar que o conceito de regeneração tecidual se difere do reparo tecidual, uma vez que o primeiro consiste na formação de um novo tecido com propriedades e função semelhantes ao original, enquanto o segundo consiste na substituição do tecido original por um tecido cicatricial, sem reestabelecimento das funções (SCELZA *et al.*, 2021).

Segundo pesquisadores e suas comprovações científicas, a Endodontia Regenerativa consiste em um conjunto de procedimentos biológicos arquitetados para substituição de estruturas comprometidas, abrangendo dentina, raiz e células do complexo dentino-pulpar, cujo objetivo primordial é a ausência de patologia e dos sinais e sintomas clínicos, além da continuidade do desenvolvimento radicular e a recuperação das funções imunológica e sensorial do tecido pulpar (SAOUD *et al.*, 2016).

Os princípios básicos para a Terapia Endodôntica Regenerativa (TER) consistem na tríade da engenharia tecidual, formada pelas células troncos, arcabouços de suporte e fatores de crescimento, ambos inseridos em um ambiente de matriz extracelular natural (AZEVEDO; VASCONCELOS; VASCONCELOS, 2020). A regeneração se dá a partir do processo de revascularização, onde os canais radiculares são desinfetados com medicação intracanal e o debridamento mecânico do ápice radicular promove a formação do coágulo sanguíneo, que atua como um arcabouço natural no interior do canal

radicular que favorece a multiplicação e diferenciação das células-tronco presentes na polpa e na dentina, além do recrutamento de células tronco mesenquimais endógenas (SAOUD *et al.*, 2016). Para completar a tríade, os fatores de crescimento bioativos originados da corrente sanguínea e da própria dentina desmineralizada participam do processo de regeneração endodôntica (TIAN *et al.*, 2019).

Figura 2 – Componentes da tríade da engenharia tecidual.



Fonte: XIE *et al.*, 2021. Traduzida.

4.2 CÉLULAS-TRONCO

Com a descoberta da capacidade dos coágulos sanguíneos promoverem a formação de tecidos fibrosos no interior dos canais radiculares, novas pesquisas foram realizadas atestando o efetivo potencial de diferenciação, multiplicação e regeneração tecidual das células tronco e sua aplicabilidade do campo da endodontia regenerativa (CAMPELLO *et al.*, 2020). Estudos realizados adotando a abordagem do homing celular, observou-se histologicamente a presença de células vasculares e formação de cimento nos canais radiculares, em até 3 anos após o tratamento, confirmando assim a regeneração do tecido pulpar assim como a regeneração das células formadoras do complexo dentino-pulpar, além do espessamento das paredes radiculares e fechamento do ápice no exame radiográfico e ausência clínica de sintomatologia e processo inflamatório (AUGUSTO *et al.*, 2022).

As células troncos são células não especializadas com habilidade de se autorrenovarem e diferenciarem através do processo de divisão celular,

possibilitando assim a regeneração de tecidos ou órgãos lesados e são classificadas segundo sua origem em células embrionárias ou adultas e segundo seu potencial de diferenciação, sendo: células totipotentes com capacidade de regenerar qualquer tipo celular no organismo, formando estruturas embrionárias e extraembrionárias; pluripotentes com capacidade de regeneração de qualquer tipo celular da endoderma, mesoderma e ectoderma, exceto estruturas extraembrionárias; multipotentes, que regeneram células somente de sua linhagem, isto é, células de sua origem e células unipotentes, que regeneram apenas um tipo celular (SADA, 2022).

Atualmente, a introdução das células-tronco do canal radicular se dá através de duas abordagens: uma baseada no transplante de células e a segunda no homing celular, sendo a primeira realizada a partir da coleta e inserção de células tronco mesenquimais autólogas (do próprio paciente) ou alógenas diretamente no canal radicular desinfectado, acompanhadas de um arcabouço sintético e fatores de indução (TIREZ; PEDANO, 2022). As células mais utilizadas nesta abordagem são as células-tronco da polpa dentária, da papila apical ou de dentes decíduos esfoliados (AUGUSTO *et al.*, 2022). Já a segunda abordagem consiste no processo de migração celular, onde é realizado debridamento mecânico em região de periápice e a formação de coágulo sanguíneo em que as células troncos se migram para a região lesionada e iniciam o processo de regeneração tecidual (TIREZ; PEDANO, 2022).

Apesar das células tronco de origem dentária demonstrarem efeitos promissores na regeneração da polpa, sua disponibilidade é limitada, principalmente em dentes completamente formados, portanto as células tronco de origem não dentária com maior disponibilidade tais como células tronco mesenquimais da medula óssea e/ou derivadas do tecido adiposo também foram testadas quanto a sua capacidade de regeneração e posteriormente aplicadas na terapia endodôntica regenerativa (BRIZUELA *et al.*, 2022).

O êxito do emprego das células tronco na endodontia regenerativa depende inteiramente da conservação das células estaminais, uma vez que elas são responsáveis pela regeneração (CAMPELLO *et al.*, 2020). Quando ocorre a colonização de microrganismos no tecido pulpar, receptores de identificação do sistema imune se ligam às células tronco, controlando o potencial de diferenciação e proliferação celular (AUGUSTO *et al.*, 2022). Portanto, a

utilização de células troncos na endodontia regenerativa deve ser manipulada de forma correta, a fim de não desencadear uma reação imunológica exacerbada além de rejeição nos casos de transplante celular (BRIZUELA *et al.*, 2022).

4.3 SCALFFODS

Na literatura científica, o conceito de “scaffold” é definido com um biomaterial de suporte que atua como uma plataforma biológica, facilitando o reparo e regeneração das propriedades fisiológicas e histológicas de tecidos danificados, constituído por uma estrutura tridimensional modelo da matriz extracelular que prover suporte mecânico para multiplicação celular, formação de novos tecidos e substituição do próprio andaime. (CECCARELLI *et al.*, 2017).

O sucesso da regeneração endodôntica depende de inúmeros fatores, dentre eles, de um andaime efetivo capaz de ampliar a capacidade das células troncos na reparação e regeneração dos órgãos e tecidos lesionados, aprimorando a proliferação, diferenciação, migração e adesão celular, uma vez que as células quando implantadas em um ambiente tridimensional, apresentam maior potencial de interação entre si mesmas e sua matriz, garantindo o comportamento celular normal e resultados promissores para a endodontia regenerativa (MOSADDAD *et al.*, 2022).

As características indispensáveis desses biomateriais devem ser sua biocompatibilidade, ser esterilizável, com propriedades não citotóxicas, não induzir respostas inflamatórias no sistema imune, permanência estável e viabilizar suporte celular e vascularização, além de apresentar potencial de indução quando associados aos fatores de crescimento e morfogênicos para acelerar o processo de regeneração (HAMEED *et al.*, 2019). Ainda, devem apresentar alta porosidade para permitir maior deposição celular e troca adequada de nutrientes e gases e de se degradarem à medida que novos tecidos forem formados (MOSADDAD *et al.*, 2022).

A matriz extracelular original de um dente propicia um arcabouço para o recrutamento, adesão, multiplicação, diferenciação e metabolismo das células dentárias tais como odontoblastos, fibroblastos, células vasculares e nervosas e células tronco, sendo assim, o andaime biológico deve permitir o desempenho das mesmas funções sustentadas pela matriz extracelular original, fornecendo organizações anatômicas de matrizes temporárias onde as células sintetizam os tecidos e estabelecem a regeneração tecidual (YUAN *et al.*, 2011).

Os andaimes biológicos podem ser obtidos através do próprio coágulo sanguíneo, extraindo um concentrado de plaquetas autólogas, sendo eles fibrina rica em plaquetas ou plasma rico em plaquetas (HAMEED *et al.*, 2019). Além desses, existem uma gama de scaffolds que podem ser empregados na endodontia regenerativa e são classificados como biomateriais naturais, tais como: colágeno, quitosana (gelatina), fibrina de seda com estrutura protéica, alginato e ácido hialurônico; e os biomateriais sintéticos, sendo eles polímeros de ácido, poliglicólico, ácido poli-L-láctico, ácido policaprolactonapoliglicólico, ácido polilático-co-ácido, policaprolactona/gelatina/nano-hidroxiapatita, nano-hidroxiapatita/ colágeno/poli-l-lactídeo e poli etil metacrilato-co-hidroxietil acrilato (MOSADDAD *et al.*, 2022).

4.4 FATORES DE CRESCIMENTO

Durante a formação dentária, diversos processos e interações ocorrem mediados pelos sinais regulatórios, responsáveis pela diferenciação das células tronco da polpa dentária e indispensável na síntese e deposição mineral para a formação dos tecidos duros (RETANA-LOBO, 2018). Os fatores de crescimento, também chamados de morfógenos são proteínas que se juntam aos receptores próprios da membrana celular e conduzem uma série de processos de coordenação das atividades celulares, tais como a divisão, sinalização, síntese de matriz e multiplicação celular (RETANA-LOBO, 2018). Apresentam uma meia-vida curta e são secretados em pequenas quantidades por uma vasta diversidade de tecidos (AZEVEDO; VASCONCELOS; VASCONCELOS, 2020).

A terapia de regeneração pulpar na Endodontia Regenerativa não está baseada somente no transplante de células tronco para o canal radicular, mas também na associação de fatores de migração, fatores de crescimento, agentes quimiotáticos e demais moléculas sinalizadoras, uma vez que, a migração provê o recrutamento das células tronco presente na medula óssea e demais locais específicos para o canal radicular, induzindo o processo de regeneração (MOSADDAD *et al.*, 2022).

As atividades celulares, dentre elas a migração, proliferação, diferenciação e apoptose são reguladas pelos fatores de crescimento, com efeitos positivos no processo de regeneração, uma vez que a maior liberação dos fatores de crescimento otimiza o potencial regenerativo das células, em um padrão dose-dependente (TAVARES *et al.*, 2021). Estas moléculas sinalizadoras

podem ser encontradas enclausuradas na matriz dentinária, nas próprias células tronco e demais populações celulares específicas e nos biomateriais de suporte de origem endógena, como o plasma rico em plaquetas e a fibrina rica em plaquetas e demais scaffolds de origem exógena (AZEVEDO; VASCONCELOS; VASCONCELOS, 2020).

Diversos fatores de crescimento são consagrados no processo de regeneração endodôntica, principalmente aqueles relacionados a diferenciação celular da superfamília do fator de crescimento transformador, e os demais fatores relacionados aos processos de angiogênese, neurogênese e migração celular também são considerados relevantes (DUNCAN; KOBAYASHI; SHIMIZU, 2018).

Coletivamente, os principais fatores de crescimento envolvidos na terapia endodôntica regenerativa são: fator de crescimento transformador (TGF)- γ 1, agente quimiotático e indutor da mitose das células-tronco mesenquimais e da síntese da matriz extracelular; fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)-BB responsável por estimular a multiplicação dos fibroblastos, osteoblastos e células tronco mesenquimais além de participar da biossíntese do colágeno; fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) -1 que controla a multiplicação e diferenciação celular e induz o desenvolvimento de nervos periféricos; proteína morfogenética óssea (BMP) responsável pela neoformação óssea, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) regulador essencial da migração e multiplicação de células endoteliais para a angiogênese e modulados da permeabilidade vascular durante a revascularização; fator de crescimento epidérmico (EGF), um peptídeo composto por 53 aminoácidos potente nos processos de mitose, além de promover o reparo de células endoteliais danificadas e fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), encarregado pela regulação das células tronco na engenharia de tecidos, dentre outros (LI *et al.*, 2021). A liberação destes fatores de crescimento associado ao microambiente projetado e às células tronco presentes no canal radicular orquestram a resposta celular expressiva para o processo de regeneração endodôntica (BRIZUELA *et al.*, 2022).

5 DISCUSSÃO

Dentes permanentes imaturos que apresentam necrose pulpar e ápice aberto constituem um grande desafio para os endodontistas, uma vez que a desinfecção e a obturação do canal radicular são difíceis de serem realizadas, devido à ausência de barreira apical e o debridamento nos tecidos do periápice, além de apresentarem paredes finas e com elevado risco de fratura (HAMEED *et al.*, 2019).

Diante disso, o contexto de tratamentos disponíveis para esses dentes constitui no tratamento endodôntico convencional, capeamento pulpar com hidróxido de cálcio e na apicificação com agregado de trióxido mineral (MTA), contudo inúmeras limitações são relatadas nestes procedimentos, tais como: maior tempo de tratamento, menor resistência a fraturas e ainda, a possibilidade de reinfecção do canal radicular (HAMEED *et al.*, 2019). A fim de eliminar essas limitações, pesquisas na área da odontologia foram realizadas, surgindo assim a endodontia regenerativa, que substitui as técnicas convencionais e se aprimora com os avanços da epigenética e engenharia de tecidos (MOUSSA; APARICIO, 2019).

Apesar disso, algumas condições devem ser observadas tais como: o estado clínico dos dentes, estágio de desenvolvimento e a morfologia radicular, uma vez que dentes com ápices de maior diâmetro alcançaram melhores respostas no aumento na espessura da raiz, comprimento e estreitamento apical; além do grau de colaboração do paciente, não desenvolver alergia as substâncias utilizadas durante o procedimento; gozar de bom estado de saúde, preferencialmente de classificação ASA 1 e ASA 2; jovens na faixa etária entre 9 a 13 anos uma vez que apresentam melhores resultados ao tratamento quando comparados aos pacientes maiores de 18 anos, que se explica devido a maior capacidade de cicatrização e maior potencial de proliferação e diferenciação nas células mais “novas” (WEI *et al.*, 2022).

É contraindicado o protocolo de regeneração endodôntica para dentes reimplantados imediatamente após avulsão, dentes sem possibilidade de realizar isolamento absoluto, dentes com grandes perdas de estruturas que requerem reabilitação com pinos/núcleo além de dentes decíduos (WEI *et al.*, 2022).

Estudos realizados comparou duas abordagens celular utilizadas na terapia endodôntica regenerativa (transplante de células e homing celular), baseados em achados radiográficos e análise histológica, demonstrando os seguintes resultados: Tirez; Pedano, 2022 não se observou diferença expressiva relacionada a cicatrização apical, contudo a inserção de um arcabouço de colágeno e o uso da pasta antibiótica tripla em baixas concentrações promoveu uma maior cicatrização apical quando comparado ao não uso do biomaterial e da medicação.

Em relação a maturação dentária, os resultados foram contraditórios: Huang *et al.*, 2019 relataram não haver diferenças significativas quanto a espessura do canal e o fechamento do ápice, mas sim no diâmetro do forame apical. Já Zhu *et al.*, 2013 apontou que pacientes que receberam transplante celular com células da polpa dentária obtiveram um espessamento das paredes radiculares relativamente maior que os pacientes que realizaram o homing celular. Em contrapartida, Verma *et al.*, 2017 não identificou nenhuma diferença entre as duas abordagens.

A respeito a análise histológica dos tecidos regenerados, Tirez; Pedano, 2022 observou uma diferença entre as duas abordagens com células tronco: dentes tratados a partir do homing celular regenerou tecido mineralizado similar ao tecido ósseo, ligamento periodontal ou ao cimento; já em dentes onde as células foram transplantadas, o procedimento resultou na presença de odontoblastos, tecido conjuntivo e nervoso, além vasos sanguíneos e tecido similar a dentina, regenerando todo tecido pulpar; e o autor atribuiu tais diferenças a identificação das propriedades específicas das células transplantadas, capazes de promover neurogênese e angiogênese, ao passo que na técnica de homing celular, o processo depende do recrutamento das células endógenas, sem identificar quais células participarão da regeneração, sua origem e propriedades.

Vale a pena ressaltar que os resultados desta revisão sistemática foram baseados em um número limitado de trabalhos em humanos e tamanho pequeno da amostra, portanto a hipótese nula de que não há diferença entre uma abordagem e outra deve ser considerada (TIREZ; PEDANO, 2022).

Para obter-se uma regeneração tecidual satisfatória, a formação de um suprimento vascular e neural é indispensável, uma vez que a rede vascular é

responsável por nutrição e oxigenação, ativação do sistema de defesa e recrutamento celular, portanto a quimiotaxia de células endoteliais é indispensável no processo de vascularização, mantendo e preservando o tecido que está sendo regenerado, e ainda, a rede nervosa é primordial para a regulação celular, com função protetora durante a inflamação e reparo tecidual, contudo a definição de estratégias para o desenvolvimento de uma rede vascular e neural eficiente ainda é um desafio crítico para a engenharia de tecidos (RETANA-LOBO, 2018).

Recentemente uma nova abordagem sem o uso de terapia celular foi descoberta: um estudo publicado por Costa *et al.*, 2023, propôs o uso de produtos derivados dos secretomas de células tronco mesenquimais, considerando suas múltiplas qualidades biológicas, uma vez que as proteínas bioativas secretadas contém numerosos fatores de crescimento, citocinas e ainda vesículas extracelulares, tais como os exossomos, micropartículas e corpos apoptóticos que facilitam a comunicação intercelular.

Além disso, as proteínas secretadas apresentam propriedades anti-inflamatórias, angiogênicas e regenerativas e previnem o estresse oxidativo e a apoptose celular; eliminam eventuais objeções passíveis de ocorrer durante o transplante celular tais como rejeição imunológica, capacidade tumoral, transmissão de infecções e senescência e morte celular; fácil controle, manuseio seguro e armazenamento sem necessidade de conservantes tóxicos; disponibilidade clínica a qualquer tempo entre outras, garantindo os secretomas como bons aspirantes na indução regenerativa livre de células, contudo, necessitam de novos estudos para validar esta hipótese, desenvolver os protocolos de aplicação clínica, bem como sua produção e testagem em ensaios funcionais (COSTA *et al.*, 2023).

Em relação aos scaffolds, Araújo *et al.*, 2022 afirma que o coágulo sanguíneo após estimulação do sangramento periapical é o mais utilizado e comparou o uso de scaffolds alternativos com o coágulo sanguíneo em relação ao desenvolvimento radicular, e dentre os andaimes analisados em estudos clínicos e in vivo, somente o PRP e a PRF promoveram aumento no comprimento radicular se comparado ao coágulo sanguíneo, mas ambos não aumentaram a espessura da parede do canal.

Um estudo realizado Li *et al.*, 2021 apontou grande relevância do fator de crescimento concentrado (CGF), presente nos concentrados de plaquetas na regeneração tecidual, uma vez que, o processo de fibrinólise do biomaterial ativa a plaquetas empacotadas na estrutura de fibrina do CGF promovendo liberação constante dos fatores de crescimento, tais como o TGF- γ 1, PDGF-BB, IGF-1, a BMP, além do VEGF, EGF e bFGF, elementos indispensáveis na regulação celular durante a regeneração, além de sua inserção como scaffold dentro dos canais radiculares de dentes permanentes imaturos promoveu a formação de tecido semelhante a polpa, com provimento sanguíneo, inervação e a presença de odontoblastos que viabilizaram o espessamento da parede do canal radicular e o fechamento apical, além restaurar vitalidade pulpar e função sensitiva.

Assim sendo, o CGF autólogo foi considerado um andaime eficiente que supriu a falta de coágulos sanguíneos de alto padrão, contudo faz-se necessário ensaios clínicos randomizados com maior tempo de acompanhamento para validar a eficiência do CGF (LI *et al.*, 2021).

Um trabalho publicado por Verma *et al.*, 2017 avaliou se a presença de bactérias restantes no canal radicular exerce influência no resultado dos tratamentos regenerativos, e observou-se que a permanência de bactérias remanescentes está intimamente relacionada ao desenvolvimento de infecção intracanal, diminuição no crescimento radicular e espessamento das paredes no terço apical e médio da raiz, entretanto não está relacionada com a inflamação periapical.

A desinfecção dos canais radiculares é crucial para o sucesso dos REPs uma vez a presença de infecção dificulta a regeneração, o reparo tecidual e o funcionamento das células-tronco, além disso os irrigantes endodônticos facilitam a liberação de fatores de crescimento aprisionados na dentina, portanto os protocolos recomendam irrigação abundante com hipoclorito de sódio em baixas concentrações, seguida de irrigação com solução salina ou ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) (LIN; KAHLER, 2017).

Um trabalho publicado Tavares *et al.*, 2021 comparou a ação de diferentes irrigantes endodônticos na liberação do fator de crescimento TGF- β 1, considerado um fator de crescimento essencial para o recrutamento celular e mineralização dentinária e obteve-se os seguintes resultados: houve uma maior liberação de TGF- β 1 induzida pelo EDTA, fato explicado pelas propriedades

desmineralizante e solubilizante do irrigante na dentina, liberando os fatores de crescimento enclausurados neste tecido dental; quando este associa-se ao hipoclorito de sódio, os resultados são ainda mais satisfatórios; e para mais, a agitação das soluções irrigadoras com ultrassom ou laser também corroboram para uma maior liberação dos fatores de crescimento.

Ling *et al.*, 2020 afirma que o transplante de células tronco de polpas inflamadas é possível, considerando suas peculiaridades e características biológicas, não havendo diferenças relevantes entre a polpa dentária normal e a polpa inflamada, sendo esta potencialmente capaz de regenerar o tecido pulpar e uma alternativa para os casos em que o transporte alogênico não pode ser realizado e em casos que o paciente não apresenta células endógenas passíveis de extração.

Avanços no campo da endodontia regenerativa proporcionam novas abordagens que suprimam as limitações existentes, tal como, um estudo publicado por Huang *et al.*, 2019 avaliou a possibilidade de eliminar o cultivo celular laboratorial com o objetivo de excluir os custos onerosos de reprodução celular, transplantando o próprio tecido pulpar autólogo de um dente decíduo para dentes permanentes imaturos e necrosados de cães, e a resposta foram resultados clínicos, radiográficos e histológicos satisfatórios, contudo é necessário a realização de ensaios clínicos para validar e determinar sua aplicação clínica.

6 CONCLUSÃO

Mediante o exposto, conclui-se que a associação dos elementos da tríade da engenharia tecidual aplicada na regeneração endodôntica é uma alternativa terapêutica inovadora e de grande potencial para os casos em que o tratamento endodôntico convencional não apresentam resolutividade e em dentes imaturos com necrose pulpar. A utilização dos irrigantes endodônticos e da medicação intracanal otimizam os resultados da terapia. Em relação a eficiência dos resultados clínicos, a literatura mostra o alcance dos objetivos terapêuticos, principalmente a resolução dos sintomas e das lesões periapicais, espessamento das paredes dos canais e fechamento do ápice. Do ponto de vista histológico, a TER foi capaz de formar células pulpares, tecido conjuntivo com suprimento sanguíneo e inervação, além de tecido semelhante a dentina, o que comprova a regeneração pulpar. Para o futuro, faz-se necessário incansáveis estudos in vivo no campo da engenharia tecidual, principalmente em relação a diferenciação celular e seus fatores indutores, bem como avanços nos biomateriais empregados nos protocolos, garantindo resultados mais previsíveis e revolucionários.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, Letícia de. *et al.* Do alternative scaffolds used in regenerative endodontics promote better root development than that achieved with blood clots?. **Brazilian Dental Journal**, v.33, n.2, p. 22-32, 2022.

AUGUSTO, J. A. *et al.* Emprego de células tronco na endodontia regenerativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 8. n. 4, p. 1369–1382, 2022.

AZEVEDO, Joyce Karoline Neves. VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha. A tríade da engenharia tecidual aplicada na regeneração endodôntica: uma revisão de literatura. **Revista Salusvita**, Bauru, v. 39, n. 4, p. 1093-1110, 2020.

BRIZUELA C. *et al.* The four pillars for successful regenerative therapy in endodontics: stem cells, biomaterials, growth factors, and their synergistic interactions. **Hindawi: Stem Cells International**, Santiago, v. 2022.

CAMPELLO, Carollyne S. *et al.* Aplicabilidade de células tronco na endodontia regenerativa. **Cadernos de Odontologia do UNIFESO**, Teresópolis, v. 2, n. 1, p. 34-44, 2020.

CECCARELLI, G. *et al.* Emerging Perspectives in Scaffold for Tissue Engineering in Oral Surgery. **Hindawi: Stem Cells International**, v.2017.

COSTA, Luis A. *et al.* Towards a New Concept of Regenerative Endodontics Based on Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretomes Products. **Bioengineering**, v. 10, n. 1, p. 4, 2022.

DUNCAN, Henry. F. KOBAYASHI, Yoshifumi. SHIMIZU, Emi. Growth Factors and Cell Homing in Dental Tissue Regeneration. **Current Oral Health Reports**, v. 5. 4. ed., p. 276-285, 2018.

HAMEED, Muhammad Hasan *et al.* Management of immature necrotic permanent teeth with regenerative endodontic procedures - a review of literature. **The Journal of the Pakistan Medical Association**, vol. 69. n. 10, p. 1514-1520, 2019.

HARGREAVES, Kenneth M. DIOGENES, Anibal. TEIXEIRA, Fabrício B. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. **J Endod.**, v. 39(3 Suppl), p. 30-43, 2013.

HUANG, Yan *et al.* Autologous transplantation of deciduous tooth pulp into necrotic young permanent teeth for pulp regeneration in a dog model. **J. Int. Med. Res.**, v. 47, p. 5094–5105, 2019.

KIM, S. G. *et al.* Regenerative endodontics: a comprehensive review. **International Endodontic Journal**, v. 51, p. 1367–1388, 2018.

LI, Zixia *et al.* The effects and potential applications of concentrated growth factor in dentin-pulp complex regeneration. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 12. n. 357, 2021.

LIN, Louis M. *et al.* Vital pulp therapy of mature permanent teeth with irreversible pulpitis from the perspective of pulp biology. **Aust Endod J**, v. 46, p. 154-166, 2020.

LIN, Louis M. KAHLER, Bill. A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. **Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry**, vol. 51, 3. ed. (supl 1), p. 41-51, 2017.

MACHADO, Ricardo. **Endodontia: princípios biológicos e técnicos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#!/books/9788527738811/>. Acesso em: 08.mar.2023.

MOSADDAD, Seyed Ali *et al.* Stem cells and common biomaterials in dentistry: a review study. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, vol. 33, n. 55, 2022.

MOUSSA, Dina G. APARICIO, Conrado. Present and future of tissue engineering scaffolds for dentin-pulp complex regeneration. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 13. n. 1. p. 58-75, 2019.

PAGNONCELLI, Rogério Miranda. FEIDEN, Carlos Augusto N. Células tronco e engenharia tecidual: revisão de literatura / Stem cells and tissue engineering: a

literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5(2), p. 4889–4900, 2022.

RETANA-LOBO, C. Dental Pulp Regeneration: Insights from Biological Processes. **Odovtos International Journal of Dental Sciences**, San José, v. 20. n. 1, p. 10-16, 2018.

RIOS, Raiane Lopes *et al.* Alterações pulpares e perirradiculares e seus respectivos tratamentos. **Facere Scientia: Revista Científica Multidisciplinar da UNEF**, Feira de Santana, v. 1, 2. ed., 2022.

SADA, Tamirat Salile. The Potential of Stem Cells in Regenerative Medicine, Diseases Therapeutics and Research. **International Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2022.

SAOUD, Tarek Mohamed A. *et al.* Regeneration and Repair in Endodontics - A Special Issue of the Regenerative Endodontics - A New Era in Clinical Endodontics. **Dentistry Journal**, v. 4, n. 1, p. 3, 2016.

SCELZA, Pantaleo *et al.* Prognosis of Regenerative Endodontic Procedures in Mature Teeth: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Radiographic Parameters. **Materials**, v. 14, n. 16, p. 4418, 2021.

TAVARES, Sandro. *et al.* Effect of Different Root Canal Irrigant Solutions on the Release of Dentin-Growth Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Materials** (Basel, Switzerland), vol. 14, n.19, 2021.

TIAN, Songbo *et al.* Concentrated Growth Factor Promotes Dental Pulp Cells Proliferation and Mineralization and Facilitates Recovery of Dental Pulp Tissue. **Medical Science Monitor**, v. 25. p. 10016-10028, 2019.

TIREZ, Elisabeth; PEDANO, Mariano S. Regeneration of the Pulp Tissue: Cell Homing versus Cell Transplantation Approach: A Systematic Review. **Materials**, v. 15, n. 23, p. 8603, 2022.

VERAS, Pedryna Maria Oliveira *et al.* Conservative treatment of the pulp in vital permanent teeth with incomplete rhizogenesis – a literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. e11212340519, 2023.

VERMA, P. *et al.* Effect of Residual Bacteria on the Outcome of Pulp Regeneration In Vivo. **Journal of Dental Research.**, v.96(1), p.100-106, 2017.

WEI, Xi *et al.* Expert consensus on regenerative endodontic procedures. **International Journal of Oral Science**, v. 14, n. 55, 2022.

XIE, Zhuo *et al.* Functional Dental Pulp Regeneration: Basic Research and Clinical Translation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, pág. 8991, 2021.

YUAN, Zhenglin. *et al.* Biomaterial selection for tooth regeneration. **Tissue Engineering Part B, Reviews**, v. 17, n. 5. p. 373-388, 2011.

ZANINI, M. MEYER, E. SIMON, S. Pulp Inflammation diagnosis from clinical to inflammatory mediators: A systematic review. **J Endod.**, v. 43:1033-51, 2017.

ZHU, Wenhao *et al.* Regeneration of dental pulp tissue in immature teeth with apical periodontitis using platelet-rich plasma and dental pulp cells. **Int. Endod. J.**, v. 46, p. 962-970, 2013.