

CÉLULAS TRONCO NA ODONTOLOGIA: FONTES E USO TERAPÊUTICO
ASSOCIADO A ENGENHARIA TECIDUAL

***Stem Cells in Dentistry: Sources and Therapeutic Use Associated to
Tissue Engineering***

GEÓRGYA CRISTINA DOS SANTOS FRANÇA¹
PATRÍCIA LINS ARAÚJO DO NASCIMENTO²
VANDA SANDERANA MACÊDO CARNEIRO³

1 Aluna da graduação em Odontologia do Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES UNITA

2 Professora Assistente do Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES UNITA

3 Aluna de Doutorado do programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade de Pernambuco – UPE

Autor correspondente:

Vanda Sanderana Macêdo Carneiro

Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES UNITA

Av. Portugal, n. 584, Bairro Universitário. CEP: 55.016-400

Caruaru – PE

Email: vandacarneiro@asc.es.edu.br

Resumo

A pesquisa odontológica atual tem buscado novas estratégias para manutenção e regeneração de tecidos orofaciais. Nesse contexto, o uso de células-tronco mesenquimais representa uma promissora opção terapêutica, podendo se direcionar sua proliferação e diferenciação em tecidos através de meios indutores e arcabouços. Baseado na premissa, este trabalho buscou realizar uma revisão de literatura acerca do uso das células-tronco como opção terapêutica na odontologia, buscando nas bases de dados Bireme, PubMed/Medline e SciELO através dos descritores: "Mesenchymal stromal cells"/ "Células-Tronco Mesenquimais" associadas ao descritor "Dentistry"/ "Odontologia". A pesquisa foi baseada em artigos completos publicados entre os anos 2000 e 2016. Diante do observado, as células-tronco devem se tornar uma possível abordagem para tratamentos dentários para as próximas gerações em substituição às terapias convencionais. Todavia, os protocolos a serem adotados ainda são bastante controversos, havendo predominantemente estudos *in vitro* na área, o que evidencia a necessidade de novas pesquisas que demonstrem o comportamento dessa terapia em organismos.

Palavras-chave: Células-Tronco; Células-Tronco Mesenquimais; Odontologia.

Abstract

The current dental research has been looking for new strategies to the maintenance and regeneration of orofacial tissues. In this context, the use of mesenchymal stem cells performs a promising therapeutic option, since its proliferation and differentiation in tissues can be directed through inductive means and scaffolds. Based on the premise, this work aimed to perform a review of the literature about the use of stem cells as a therapeutic option in dentistry. The research were done at the databases Bireme, PubMed/Medline and SciELO through the descriptors: "Mesenchymal stromal cells" associated with the descriptor "Dentistry", and it was embased in complete articles published between 2000 and 2016. In light of the findings, stem cells should become a possible approach for dental treatments to the next generations instead of conventional therapies. However, the protocols adopted are still controversial, with predominance of *in vitro* studies in the area, which highlights the need for new research that demonstrates the behavior of this therapy in organisms.

Keywords: Stem cells; Mesenchymal stromal cells; Dentistry.

INTRODUÇÃO

Tecidos adultos podem ser replicados através de métodos biológicos, podendo então ser utilizados na regeneração de tecidos destruídos ou correção de anomalias congênitas. A engenharia tecidual estuda a restauração funcional e fisiológica de estruturas teciduais danificadas ou perdidas através do manejo de células-tronco, do desenvolvimento de scaffolds/arcabouços e de substâncias indutoras do crescimento e diferenciação celular¹.

As células-tronco possuem a capacidade de auto-renovação e diferenciação ilimitadas, conseguindo dar origem a vários tipos teciduais². Esse tema tem sido um tópico bastante abordado na biologia molecular e celular, apesar de existirem discussões éticas e metodológicas a respeito dessa abordagem terapêutica, através das diretrizes e políticas governamentais. Na odontologia atual, diversas terapias para substituição dos órgãos e tecidos do sistema estomatognático são viáveis. Entretanto, estas ainda estão baseadas em técnicas não biológicas e sujeitas a falhas, o que reforça a necessidade de maiores estudos em realizar tratamentos embasados no uso de células-tronco na reposição de tecidos bucais³.

Diante do exposto, esse trabalho se propõe a realizar uma revisão de literatura acerca das células-tronco, realizando a classificação das mesmas quanto a potência e origem, elucidando suas possíveis fontes e usos na Odontologia e direcionando o uso de biomateriais associados esta aplicação.

METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão da literatura que tem por objetivo detalhar o uso da terapia das células-tronco e a associação desta com a engenharia tecidual como alternativa terapêutica na Odontologia. Para o levantamento, foram utilizados artigos científicos em língua inglesa e portuguesa, disponíveis na sua integralidade nas bases de dados Bireme, Pubmed/Medline e SciELO, encontrados através dos buscadores "Stem cells"/"Células-Tronco", "Mesenchymal stromal cells" / "Células-Tronco Mesenquimais" associadas ao descritor "Dentistry"/"Odontologia", e que foram publicados entre os anos 2000 e 2016. Os estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram selecionados por conveniência, observando sua metodologia e abordagem.

REVISÃO DE LITERATURA

O termo célula-tronco, deriva do inglês “stem cell”, corresponde a células precursoras que tem a capacidade de diferenciação e auto-renovação ilimitada, podendo dar origem a uma variedade de tipos teciduais. Sendo essas células indiferenciadas ou com menor grau de diferenciação, presentes em tecidos embrionário e extra-embrião. Sua diferenciação acontece a partir da manifestação de determinados genes, exercendo funções específicas².

A terapia com células-tronco já é empregada desde meados do século passado na forma de transplantes de medula óssea para o tratamento de doenças do sistema hematopoético, quando acreditava-se que elas só poderiam se diferenciar em células de mesma origem. Entretanto, células tronco demonstraram um amplo potencial de diferenciação⁴. Muitas terapias com células-tronco ainda não se tornaram aplicadas clinicamente, havendo aquelas em que o emprego ainda é analisado em estudos *in vitro*⁵, enquanto algumas já são experimentadas em animais e empregadas em seres humanos⁶, necessitando-se ainda de mais comprovações e estudos sobre a viabilidade do emprego desta terapia.

I. Classificação das Células-Tronco

As células-tronco podem derivar tanto de embriões em formação como também de tecidos já formados em adultos, e daí se caracteriza sua primeira classificação. As células-tronco embrionárias (CTE) são aquelas provenientes de embriões em formação, derivadas de massa celular interna contida no blastocisto. Elas podem ser expandidas em cultura sem que ocorra perda da potencialidade e da capacidade de autorrenovação, desde que sejam utilizados fatores que impeçam sua diferenciação. Estas células podem se diferenciar em todos os tipos de tecidos de forma espontânea, inclusive em células germinativas, desde que estejam ausentes fatores tróficos⁶.

As células-tronco ainda podem derivar de tecidos já diferenciados, sendo assim denominadas células tronco adultas. Por serem uma população celular pouco diferenciada, ao sofrerem diferenciação, as células-tronco adultas se auto renovam e ainda formam uma população diferenciada. As células-tronco adultas também podem ser divididas em dois tipos principais: as células-tronco mesenquimais (que tem em sua capacidade formar diferentes tecido, como o cartilaginoso, ósseo, adiposo e muscular) e as células-tronco hematopoiéticas (responsáveis pela formação dos distintos tipos celulares sanguíneos). Ambas podem ser encontradas na medula óssea, porém o segundo tipo também pode ser encontrado em outros tecidos presentes no corpo⁷.

As células-tronco adultas têm o potencial de formar uma variedade de tipos celulares para tratamento em diversas ocorrências. Quando ocorre o dano, as células-tronco sofrem uma reprogramação, mudando sua linha de produção, o que torna bem maior o campo para novos horizontes e estratégias terapêuticas na engenharia tecidual. Com isso, numerosas investigações sobre diferenciação de células-tronco adultas foram posteriormente descritas, fazendo surgir novas estratégias de tratamento com terapia celular para vários tipos de enfermidades, que incluem a esclerose múltipla, a doença de Parkinson, *diabetes*, lesões raquimedulares, infartos cardíacos e câncer⁸.

As células-tronco podem ainda ser classificadas quanto a potência, sendo divididas em: Totipotentes (consegue se diferenciar em qualquer outra conformidade de células do corpo humano); Pluripotentes (tem sua progenitura

das células totipotentes em que após alguns dias podem sofrer diferenciação em qualquer tipo de células, com exceção as células totipotentes novamente); Multipotentes (são provenientes das células pluripotentes e conseguem se diferenciar em outros diversos tipos celulares dentro de um tecido singular); e as Unipotentes, que descendem das células multipotentes podendo se diferenciar somente em um tipo específico de célula².

II. Principais Fontes de Células-Tronco

A medula óssea é um dos tecidos mais utilizados como fonte das células-tronco, pois dá origem as hemácias, as células brancas e às plaquetas. Essas células podem dar origem às células diferenciadas, devido ao processo de “plasticidade” (por exemplo: células hematopoiéticas transformam-se em células musculares e neurônio, ou células hepáticas que podem se transformar em produtoras de insulina)⁹.

Um tecido de origem de células-tronco que tem sido alvo de estudos mais recentes é o tecido adiposo; ele não é apenas um fornecedor e armazenador de energia, mas também um órgão bem dinâmico com capacidade de produzir hormônios envolvidos em uma variedade de processos fisiológicos e fisiopatológicos, possuindo a capacidade de secretar vários tipos de proteínas denominadas de adipocinas. O seu transplante é considerado um método mais barato e menos invasivo do que a punção da medula, óssea pois o tecido adiposo é de fácil acesso e de origem mesodérmica. Podem dar origem a vários tipos celulares, como músculos cardíacos, tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, sangue e vasos linfáticos¹⁰.

Outra fonte que tem se mostrado importante é o cordão umbilical, abrangendo células-tronco hematopoéticas e mesenquimais. As células-tronco se armazenam na medula óssea do feto, e no 5º e 9º mês da gestação migram pela corrente sanguínea para a medula óssea onde se implantarão. Por isso, durante o parto o cordão umbilical é rico e de extrema importância terapêutica. Essas células-tronco são jovens, possuem capacidade proliferativa e regenerativa muito maior do que aquelas obtidas da medula óssea e do sangue periférico, e sua idade celular correspondem à do neonato. Uma das maiores vantagens é que a coleta das células-tronco do cordão umbilical é considerada fácil¹¹.

O tecido mucoso do cordão umbilical é a geleia de Wharton. É a partir dele que se obtêm células-tronco mesenquimais primitivas, preservadas na matriz do tecido conectivo durante a migração para o feto na embriogênese, quando a hematopoiese acontecem às células-tronco hematopoiéticas e as células mesenquimais migram do interior do cordão umbilical para a placenta. Existem hipóteses que as células-tronco mesenquimais ficam retidas na geleia de Wharton, permanecendo nela durante a gestação¹².

II.1 Principais Fontes de Células-tronco na Odontologia

O interesse pelo desenvolvimento de terapias celulares tem aumentado a busca por células-tronco adultas de alto potencial de proliferação e de diferenciação, provenientes de fontes acessíveis. Através de técnicas que envolvem a digestão do tecido pulpar através de um processo enzimático, populações de células-tronco pulpares foram primeiramente encontradas na polpa dental de dentes permanentes e, mais tarde, em polpa de dentes

decíduos¹³. A análise do comportamento dessas células revelou características básicas comuns a outras populações de células-tronco pós-natais: auto-renovação e alta capacidade de proliferação e diferenciação⁴.

Dentre as principais fontes de células-tronco na Odontologia, estão destacadas a polpa dental, ligamento periodontal, dentes decíduos, folículo dental e papila apical¹⁴. No entanto, a dificuldade das técnicas é reunir as diferentes fontes celulares de maneira que elas interajam entre si e os específicos tecidos dentais apresentem forma e função apropriadas.

III. Uso de Células-Tronco na Odontologia

Atualmente existem diversas terapias para substituição dos órgãos dentários de forma parcial ou total, todas elas baseadas em técnicas não biológicas e sujeitas a falhas. Apesar desta condição ser uma anormalidade comum e não ameaçando a vida do paciente, esforços têm sido dirigidos para o desenvolvimento de mecanismos para a utilização de células-tronco na reposição de tecidos bucais.

Na prática odontológica, a engenharia tecidual associada a terapia com células-tronco tem como estratégias futuras principais a sua utilização em distintas áreas da odontologia, seja no tratamento de cáries e lesões endodônticas (pela regeneração de tecido pulpar, dentina e esmalte), além de periodontites, restauração alveolar, fraturas faciais, implantes dentários e reparo da cartilagem da articulação temporomandibular (promovendo a regeneração dos tecidos ósseos, cartilaginoso e ligamento periodontal), além de possibilidade da reposição de dentes pela criação de dentes novos⁸.

Um exemplo de aplicação clínica que pode ser adotada a terapia de células-tronco associada a engenharia tecidual seria em pacientes que possuem fenda alveolar e que requerem um planejamento ortodôntico e cirúrgico detalhado, pois dispõem de uma complexidade que dificulta a movimentação dentária. O tratamento costuma ser a cirurgia de enxerto ósseo alveolar secundário, que é um procedimento invasivo, tem alto custo e apresenta os riscos inerentes à uma anestesia geral, entre outros fatores negativos⁸.

Na endodontia, estudos demonstram a formação de uma ponte de dentina como resultado da proliferação e do recrutamento de células-tronco indiferenciadas em resposta ao estímulo provocado pelo hidróxido de cálcio. Uma vez organizadas e diferenciadas, as células sintetizam a matriz extracelular, que será posteriormente mineralizada. Estudos em ratos mostraram moléculas bioativas presentes na matriz extracelular induzindo a formação da ponte de dentina ou, então, uma grande área mineralizada na polpa coronária^{15,16}.

Na busca de formar um complexo com tecido conjuntivo fibroso, vasos sanguíneos e odontoblastos semelhante à polpa, através do transplante de células-tronco em ratos imunocomprometidos, as células-tronco pulpares exibiram habilidade de formar uma estrutura semelhante ao complexo dentina-polpar. Através das células-tronco se formou também estrutura semelhante ao esmalte, com um alinhamento de superfícies de cristais de fluorapatita, que mostraram possuir uma boa compatibilidade com as células-tronco da polpa⁵. Esses resultados alcançaram grandes avanços na odontologia, tanto no estudo da formação de um dente completo, assim como novos métodos para serem usados na prática clínica.

Novos avanços tecnológicos estão sendo estudados e desenvolvidos onde, através das técnicas da engenharia tecidual, de forma a possibilitar que, no futuro, possa se realizar a substituição de um dente perdido por um órgão biológico capaz de representá-lo sob os aspectos biológicos, estéticos e funcionais^{17,18}. Assim, é necessário que o Cirurgião Dentista readapte a sua clínica diária dando maior ênfase a intervenções por meios biológicos e regenerativos, envolvendo ainda a multidisciplinaridade¹⁹.

IV. Interação com Estruturas e Meios Indutores para Diferenciação: Engenharia Tecidual

A interação entre as células é crucial para determinar o padrão de comportamento celular tais como: crescimento, diferenciação e mortalidade²⁰. *In vivo*, esses processos são ditados pela matriz extracelular e a mimetização da complexidade desta, resultando num meio favorável para a diferenciação de células-tronco em uma linhagem específica. É nesse âmbito que muitos estudos fazem uso de arcabouços/ scaffolds, que são estruturas tridimensionais capazes de fornecer suporte físico e funcional para seu crescimento, proliferação e diferenciação, no sentido de reconstituir tecidos ou órgãos⁸. Eles permitem que as células se fixem, proliferem e mantenham a sua função. O scaffold representa uma “armação” que determina o contorno do tecido. A relação entre as substâncias indutoras do crescimento e diferenciação celular com as células-tronco é modulado pela matriz extracelular, que no caso da reconstituição do tecido pulpar pode ser mediada por odontoblastos¹.

Os arcabouços buscam parâmetros estruturais fundamentais para possibilitar as melhores características de evolução da célula, tal como: evitar resposta inflamatória de toxicidade *in vivo*, promover uma elevada densidade de células e o crescimento de tecidos e órgãos²¹.

Para que as células-tronco consigam exercer sua função é necessário também que elas atuem em um meio indutor onde acontecerá a indução de células-tronco mesenquimais indiferenciadas para formarem, por exemplo, células osteoprogenitoras²². Um exemplo disso, é que células presentes na polpa requerem um meio indutor apropriado e um arcabouço composto por hidroxiapatitas/tricálciofosfato para induzir a formação de osso, cimento e dentina *in vivo*²¹.

Além de arcabouços e indutores, as células também precisam de marcadores sendo esses de extrema importância, pois estas células residem em diferentes locais dentro do tecido. Cada célula expressa um marcador se superfície específico, conhecidos como CD (cluster designation ou cluster of differentiation), essa denominação foi padronizada com finalidade de caracterizar diversos anticorpos, mas atualmente essa classificação também é utilizada na caracterização de diversas células¹.

V. Ética na Pesquisa com Células-Tronco

Há expectativas terapêuticas baseadas no desenvolvimento de protocolos de diferenciação de células-tronco embrionárias; no entanto, ainda estamos longe de conquistar sucesso nas aplicações imediatas.

O emprego de Células-tronco Embrionárias tornou-se polêmico, uma vez que, envolve a destruição do embrião, especificamente do blastocisto. Alguns estudos colocam o embrião humano desde a formação do zigoto como um ser

com vida, com todos os direitos de uma pessoa já nascida; portanto, a destruição do mesmo não é aceitável. Frente a esta situação, as células-tronco em específico, têm sido tema de discussão no mundo todo⁴.

No Brasil, inicialmente, os estudos com células-tronco embrionárias são regulamentados pela Lei n.º 11.105, de 24 de março de 2005, ou Lei de Biossegurança. O artigo 5º desta lei permite a manipulação de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* para coleta de células-tronco. Posteriormente, essas pesquisas foram regulamentadas pelo Decreto n.º 5.591, de 22 de novembro de 2005, que autorizou a pesquisa, preferencialmente, em embriões que não serão utilizados para fins reprodutivos após os procedimentos diagnósticos. Essa lei ainda define como “embriões inviáveis” aqueles com alterações genéticas comprovadas que impedem o desenvolvimento por ausência de clivagem³.

Levando em consideração a necessidade de atualizar a complementação da Resolução CNS 196/96, no que diz respeito ao armazenamento e à utilização de material biológico humano para fins de pesquisa, foi publicada a Resolução CNS 441/2011²³, conceituando biobanco, biorrepositório, material biológico humano, projeto de pesquisa, protocolo de desenvolvimento e sujeito da pesquisa. Esta resolução, dentre outras providências: estabelece procedimento para armazenamento de material biológico humano para fins de pesquisa futura; orienta quanto aos termos de consentimento para pesquisas que envolvam uso de material biológico humano; estabelece procedimentos para transferência ou descarte de material biológico humano; informa sobre os prazos de armazenamento; estabelece procedimento para a utilização de amostras de material biológico humano armazenado, inserindo-se nestas condições o uso de células-tronco com suas devidas restrições e cuidados¹³.

Em paralelo, alguns trabalhos^{24,25} têm demonstrado resultados positivos de terapias com células tronco adultas para o tratamento de vários tipos de doenças, tais como: as doenças cardíacas, câncer, as degenerações neuronais, em odontologia a aplicação clínica das células-tronco, principalmente em endodontia, periodontia e cirurgia⁸. A utilização dessas células, embora ainda seja completamente elucidado seu comportamento *in vivo*, já tem comprovada sua capacidade de diferenciação, que é semelhante às células de origem embrionária, sem haver, no entanto as implicações éticas decorrentes do uso²⁶, tornando o emprego delas mais viável na perspectiva ética atual de terapias.

DISCUSSÃO

A perda de tecidos estomatognáticos, em especial tecido dentário, seja por fatores físicos, químicos e biológicos, ainda é um evento bastante frequente na população. Mesmo com a redução dos índices de cárie e doença periodontal, muitas das terapias adotadas, com a utilização de materiais sintéticos, têm sua longevidade comprometida por conta da sua limitação biológica e/ou funcional. Isto torna de grande interesse científico novas opções terapêuticas derivadas dos próprios tecidos humanos, capazes de promover o reparo ao dano por meio da restituição da estrutura do elemento dentário

danificado, ou ainda do tecido ósseo circunjacente, não menos importante para processos de reabilitação.

Hoje, estudos comprovam que as Células-Tronco conseguem diferenciar-se em diversos tipos teciduais²⁷ tais como: tecido nervoso, medula óssea, sangue periférico, vasos sanguíneos, tecidos do sistema músculo-esquelético, pele e fígado⁹. Quando se considera a sua condição pluri/multipotente das células tronco, torna-se mais fácil lidar com novas técnicas reabilitadoras que podem ser aplicadas em tecidos danificados de forma parcial ou total. Existem vários tipos de fontes no corpo humano onde podemos encontrá-las, tais como medula óssea, tecido adiposo, cordão umbilical¹⁰; já na prática odontológica pode ser encontrado na polpa dental, periodonto, dentes decíduos, folículo dental, papila apical^{14,28}.

As Células-tronco pluripotentes no seu estado inicial de desenvolvimento, tem capacidade de gerar todos os tipos de células no feto e no adulto podendo também se auto-renovarem. Porém, as mesmas não têm a capacidade de desenvolver um organismo completo, ou seja, não dão origem a um embrião, nem mesmo aos anexos embrionários. Já as multipotentes também têm suas vantagens pois suas características estão presentes nos tecidos e órgãos adultos. Essas células podem também ser chamadas de “células somáticas” pois, não são necessariamente coletadas em um corpo adulto, podendo ser extraídas em crianças, no cordão umbilical (que é um tecido adulto) e outros tecidos; no entanto, essas células multipotentes possuem a capacidade de diferenciação em outros tipos de células é limitada, o que acaba por restringir sua aplicação, sendo necessário o conhecimento das possíveis vertentes a serem assumidas por cada tipo celular². A utilização delas é considerada um transplante heterólogo, e à medida que elas amadurecem, expressam proteínas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) do doador, o que pode acarretar inclusive na rejeição das mesmas²⁹.

A principal fonte de células-tronco na odontologia sendo a polpa dental, já que sua diferenciação é de grande extensão e consegue formar grande variedade de tecidos; já o ligamento periodontal quando *in vitro* se diferencia mais em fibras colágenas. Novos estudos mostraram que os dentes decíduos, se comparada com a medula óssea e dentes permanentes compreendem uma maior taxa de proliferação celular; Assim, também temos as fontes do folículo dental e papila apical.

O sistema estomatognático é formado por tecidos constituídos de ricas fontes de células-tronco adultas, que demonstram resultados eficientes no tratamento em que essas células estão sendo aplicadas. Entre tantos órgãos e tecidos que podem sofrer regeneração sob o tratamento com as células-tronco estão as glândulas salivares, a musculatura estriada craniofacial, língua, cartilagem da articulação temporomandibular e outros³⁰.

A engenharia tecidual tem como estratégias futuras principais, a utilização dessas células em diversos tipos de tratamento odontológico, desde perdas ósseas, restaurações, revitalizações do órgão pulpar ou mesmo a substituição integral de um elemento dentário perdido. A perspectiva na odontologia é conseguir que futuramente tecidos odontológicos possam ser substituídos por tecidos formados em regeneração utilizando células-tronco associada a engenharia tecidual.

Muitos trabalhos têm demonstrado resultados positivos após o tratamento de vários tipos de doenças com células-tronco adultas. No entanto, ainda constitui um entrave a utilização clínica de células-tronco em seres humanos, uma vez que ainda não foi possível replicar os resultados de sucesso completo obtidos nos estudos *in vitro* para situações *in vivo*. Isso em muito se deve as diferentes interações entre sistemas e tecidos nos organismos complexos, e que precisa ser ainda avaliada em outros estudos.

Outro obstáculo significativo reside no impasse ético existente para o uso de células-tronco de origem embrionária, uma vez que a lei da biossegurança delibera de forma controlada a utilização dessas células em pesquisas e terapias experimentais, o que acaba por limitar fonte para pesquisas clínicas e seus consequentes resultados que possam respaldar novas condutas resultados. É importante ressaltar que estes preceitos éticos não devem subjulgados em nome de interesses financeiros e mercadológicos, uma vez que os vários entraves no uso seguro desse tipo celular buscam o respeito à vida e necessidade de não torná-la descartável em nome da adoção de terapias de embasamento controverso. Nesse aspecto, é importante ressaltar as normatizações adotadas através da lei da biossegurança de 2005³ e a Resolução CNS 196/96, que norteia pesquisas com seres vivos em nosso país, que tem uma das legislações mais rigorosas do mundo no que tange a biossegurança.

Apesar do amplo conhecimento dos profissionais da saúde em relação ao assunto e sua abrangência no mundo, o cirurgião dentista precisa se readaptar buscando conhecer novas abordagens terapêuticas, mesmo que ainda não possam ser completamente aplicadas no presente cotidiano clínico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As células-tronco e suas terapias se mostram como uma promissora opção terapêutica, na tentativa de substituir técnicas já ultrapassadas, pouco resolutivas ou de reduzida longevidade; a perspectiva é que, estudos que analisem a utilização *in vivo* para regeneração de tecidos do complexo orofacial viabilizem a aplicação da terapêutica num curto prazo. Esses estudos buscam este uso de maneira precisa e segura, demonstrando respeito a saúde e aos conceitos éticos a serviço não apenas da odontologia, mas também das outras especialidades em geral.

REFERÊNCIAS

1. Casagrande L, Silva LI, Fernandes MI. O emprego da engenharia tecidual na odontologia. Porto Alegre; 2009 Jan./abr;50(1):20-23.
2. Souza VF, Lima LMC, Reis SRA, Ramalho LMP, Santos JN. Células-tronco: uma breve revisão. Salvador, 2003 jul./dez;2(2):251-56.
3. Kanashiro NM. Utilização de Células-Tronco em Odontologia: Panorama Atual e Perspectivas Futura. São Paulo, 2011.
4. Pereira L V. The importance of the use of stem cells for public health. 2008, jan./fev.13(1):7-14.
5. Wang X, Jin T, Chang S, Zhang Z, Czajka-Jakubowska A, Nör JE. In vitro differentiation and mineralization of dental pulp stem cells on enamel-like fluorapatite surfaces. 2012;18(11):821-830.
6. Araújo JD, Araújo Filho JDA, Ciorlin E, Ruiz MA, Ruiz LP, Greco TO, et al. A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores. São Paulo, 2005;4(4):357-65.
7. Zago MA. Células-tronco: origens e propriedades. Células-tronco: a nova fronteira da medicina. São Paulo: Atheneu, 2006:3-20.
8. Leite-Segundo AV, Vasconcelos BCE. Células-tronco e engenharia tecidual: perspectivas de aplicação em odontologia. Campinas, 2007 jan./fev;16(1):23-30.
9. Iglézias JCR. Célula-tronco. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. 2004; 6(2).
10. Yarak S Okamoto OK. Células-tronco derivadas de tecido adiposo humano: desafios atuais e perspectivas clínicas. Rio de Janeiro, 2010 Sept. /Oct;85(5):647-56.
11. Lopes LM, Azevedo S, Moura de Sá, RAM, Solza C. Células Tronco - Conceitos Gerais e Definições. 2004;34(5):311-13.
12. Taghizadeh RR, Cetrulo KJ, Cetrulo CL. Wharton's Jelly stem cells: future clinical applications. 2011;32(4):311-15.
13. Machado MR, Garrido RG. Dentes como Fonte de Células-tronco: uma Alternativa aos Dilemas Éticos. 2014;31:66-80.
14. Huang GT, Garcia-Godoy F. Missing concepts in de novo pulp regeneration. 2014 Aug;93(8):717-24.
15. Nakashima M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. 2005;3(16):369-76.
16. Golberg M, Smith AJ. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. 2004;15(1):13-27.
17. Ferreira LMR, Mostajo-Radji M.A. How induced pluripotent stem cells are redefining personalized medicine. 2013;1(520):1-6.
18. Rai S, Kaur M, Kaur S. Applications of Stem Cells in Interdisciplinary. Dentistry and Beyond: An Overview. 2014;2(3):245-54.
19. 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. 2008; 34(8):962-69.
20. Souza RS, Pinhal MAS. Interações em processos fisiológicos: a importância da dinâmica entre matriz extracelular e proteoglicanos. 2011, Jan./Abr;36(1):48-54.

21. Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, et al. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. Alexandria; 2003;82(12):976-81.
22. Muschler GF, Nitto H, Matsukura Y, Boehm C, Valdevit A, Kambic H, et al. Spine fusion using cell matrix composites enriched in bone marrow-derived cells. 2003 Feb;(407):102-18.
23. BRASIL. Resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011 <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso441.pdf>>. Acesso em: 10 de Junho de 2016.
24. Lozano FJR, Insausti CL, Iniesta F, Blanquer M, Ramírez MD, Meseguer L et al. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry., 2012 Novembro; 6:1062-1067.
25. Sedgley CM, Botero TM. Dental Stem Cells and Their Sources. 2012;56:549–561.
26. Gomes D. Células-tronco embrionárias: implicações bioéticas e jurídicas; Centro Universitário São Camilo. 2007;1(2):78-87.
27. Moore KE, Mills JF, Thornton MM. Alternative Sources of Adult Stem Cells: A Possible Solution to the Embryonic Stem Cell Debate. 2006;3(3):161-8.
28. Neel EAA, Chrzanowski W, Salih VM, Kim HW, Knowles JC. Tissue engineering in dentistry. 2014 Aug;42(8):915-28.
29. Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Ueda M, Nagasaka T - Promising Cell-Based Therapy for Bone Regeneration Using Stem Cells From Deciduous Teeth. 2011; 20:1003–1013.
30. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT - Stem cell-based biological tooth repair and regeneration, 2010 Dec:20(12).