

# Materiais ósseo-indutores para o complexo dentino pulpar

CARLOS ROCHA GOMES TORRES\*, JOÃO CANDIDO DE CARVALHO\*\*, MARCIA CARNEIRO VALERA\*\*, MARIA AMÉLIA MÁXIMO DE ARAUJO\*\*

## RESUMO

Mediante exposições pulpares, várias substâncias tem sido utilizadas visando estimular a reparação tecidual. A mais tradicionalmente empregada é o  $\text{Ca(OH)}_2$ , que apresenta resultados satisfatórios, embora não possa ser considerado biocompatível. Diversos pesquisadores vem estudando materiais alternativos, que aliem os efeitos positivos do  $\text{Ca(OH)}_2$  a uma melhor biocompatibilidade. Dentre eles podemos citar as cerâmicas bioativas como a hidroxiapatita e o  $\alpha$ -TCP. Por outro lado, estudos através de biologia molecular permitiram a descoberta de uma nova família de proteínas que regulam os processos de formação de tecido duro. Em estudos laboratoriais, estas proteínas tem exibido resultados bastante promissores. Este artigo têm por objetivo fazer uma revisão sobre os principais aspectos envolvidos no processo de reparação pulpar, assim como sobre os materiais que vem sendo estudados como agentes de capeamento.

## UNITERMOS

Polpa dentária; capeamento pulpar; hidróxido de cálcio; proteínas morfogenéticas ósseas.

TORRES, C.R.G. et al. Bone inductive materials to pulpo-dentin complex. *Pós-Grad. Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos*, v.3, n.1, p., jan./jun. 2000.

## ABSTRACT

*In presence of exposed pulps, a large amount of substances has been applied in order to stimulate the tissue reparation. The most commonly is the  $\text{Ca(OH)}_2$ , with satisfactory results. However it isn't biocompatible. Various investigators has been tested alternative materials adding the positive effects of  $\text{Ca(OH)}_2$  with a better biocompatibility. Between them are the bioactive ceramics, as hidroxiapatite and  $\alpha$ -TCP. In the other side, through biomolecular researches, it was identified a new family of proteins that regulate the hard tissue formation. In laboratory studies this proteins exhibited promising results. In this article, we have for objective to do a review about the more relevant aspects of pulp reparative process and about the newest pulp capping agents.*

## UNITERMS

*Dental pulp, pulp capping, calcium hidroxide, bone morphogenetic proteins.*

\* Aluno do Curso de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Concentração em Odontologia Restauradora (Nível de Mestrado) Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP – 12245 000 – São José dos Campos – SP

\*\*Departamento de Odontologia Restauradora - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP – 12245 000 – São José dos Campos – SP

## INTRODUÇÃO

Em virtude da extensa destruição do órgão dental por processos cariosos ou traumáticos, é frequente a ocorrência de pequenas exposições do tecido pulpar. Perante tal fato, pode-se optar pela realização imediata da abertura da câmara pulpar e subsequente realização do tratamento endodôntico, ou adotar um procedimento mais conservador, principalmente nos casos de incompleta formação radicular ou devido a fatores econômicos, que contra indicam o tratamento radical, sendo mais favorável a manutenção da vitalidade<sup>3,19,42</sup>. Sabe-se que, dependendo do estágio da inflamação presente no tecido pulpar, este é passível de recuperação mediante terapias conservadoras. Baseado nisso, o tratamento conservador da polpa dental consiste em proteger a polpa, aplicando localmente substâncias que atuam de forma a estimular respostas reacionais do tecido, fazendo com que ele forme uma barreira de dentina selando a área exposta.

Durante muitos anos, medicamentos a base de hidróxido de cálcio têm sido utilizados com sucesso em procedimentos de capeamento pulpar. Todavia, recentemente foi proposta a utilização de substâncias indutoras de mineralização como substitutas do hidróxido de cálcio, tendo mostrado resultados bastante animadores.

O objetivo deste artigo é apresentar de forma sucinta as substâncias que vêm sendo pesquisadas como materiais indutores de formação de tecido duro pela polpa dental, mostrando suas propriedades e seu potencial de aplicação.

## ASPECTOS GERAIS

Quando se tem a exposição de tecido pulpar, dois aspectos devem ser considerados na tentativa de se estimar o prognóstico do tratamento.

O primeiro é o estado geral do tecido pulpar. Clinicamente ele deve apresentar adequado fluxo sanguíneo<sup>41</sup>, denotado por um sangramento vermelho rutilante<sup>19</sup>. Além disso, deve apresentar consistência, oferecendo resistência ao corte durante a amputação pulpar, sugerindo a ausência de degradação tecidual. Histologicamente, suas células devem estar em adequada função, além de não existir processo inflamatório intenso; ou seja, deve possuir

vitalidade suficiente para ser capaz de responder aos estímulos dos materiais de capeamento<sup>33</sup>.

O segundo aspecto a ser considerado é a prevenção da contaminação da pulpar durante os procedimentos operatórios, e após a restauração da cavidade<sup>3</sup>. Sabe-se que existe uma associação muito grande entre a presença de bactérias e seus subprodutos, e a presença de inflamação pulpar<sup>3</sup>. Portanto, deve-se zelar pela manutenção da cadeia asséptica durante os procedimentos operatórios.

Portanto, o objetivo do capeamento pulpar é facilitar a cura da polpa através da estimulação do tecido pelo material capeador, produzindo tecido calcificado e fechando a área de exposição, controlando a microinfiltração e a penetração de bactérias e seus produtos<sup>23,24</sup>. Além disso, o material capeador deve ser completamente reabsorvido e não afetar a vitalidade do tecido pulpar<sup>14</sup>.

De acordo com Schoröder<sup>27</sup> o processo reparativo inclui: (1) a proliferação das células pulpares sob a superfície ferida, migração e elaboração de novo colágeno em contato com a zona de polpa traumatizada; (2) calcificação distrófica da área de necrose e mineralização do colágeno neodepositado em osteodentina (Fibrodentina); e (3) diferenciação de uma nova geração de células formadoras de matriz dentinária (células semelhantes a odontoblastos). As células semelhantes a odontoblastos originam-se de fibroblastos pulpares, células endoteliais e periscitos após várias gerações de mitoses que envolverão a des-diferenciação de células totalmente diferenciadas, ou a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas do parênquima pulpar<sup>41</sup>.

Sabe-se que na superfície das membranas celulares, existe uma grande variedade de receptores que, se estimulados pela ligação de fatores específicos, podem levar a alterações na atividade celular. Em situações de normalidade, as células totalmente diferenciadas, presentes em todos os tecidos, mantém seu fenótipo estável e realizam suas funções específicas. Isto se deve a um equilíbrio existente entre ela e o meio extra-celular. A matriz extra-celular é um complexo dinâmico, com moléculas estruturais, proteínas, glicosaminoglicanas e íons, todos presentes em proporções variadas e agindo em conjunto para definir propriedades teciduais específicas<sup>28</sup>.

No caso de uma exposição pulpar, tem-se três possíveis resultados, dependendo da agressão tecidual e da capacidade adaptativa das células às alterações do meio :

**1. Necrose Pulpar** - Ocorre caso as injúrias tanto mecânicas, térmicas ou químicas, excedam a capacidade adaptativa das células.

**2. Reparação pulpar satisfatória com formação de tecido calcificado utilizando-se materiais inertes** - Ocorre quando a vitalidade do tecido é adequada, as injúrias teciduais foram pequenas e a região foi adequadamente protegida da ação bacteriana. Trata-se de um mecanismo intrínseco de reparo pulpar<sup>37</sup>, que pode ocorrer mesmo na ausência de agentes indutores<sup>7</sup>. Tal fato foi observado por exemplo, após a aplicação de materiais inertes<sup>24</sup> ou adesivos dentinários<sup>1</sup> diretamente sobre o tecido pulpar. Kakehashi et al.<sup>16</sup> demonstraram a formação de ponte de dentina e mínima inflamação pulpar, em exposições que não foram capeadas, realizadas em animais *germ-free*.

**3. Diferenciação de células pulpares em células produtoras de tecido calcificado na presença de indutores** - Isto ocorre quando se procede a aplicação de determinados agentes bioativos sobre o tecido pulpar exposto<sup>17,23,24,37</sup>. Estes materiais atuam modificando o meio ambiente das células, rompendo seu equilíbrio, levando a modificações fenotípicas e metabólicas<sup>17</sup>. Dentre os agentes que vem sendo estudados como indutores de calcificação podemos citar o hidróxido de cálcio, as citocinas, flúor, hidroxiapatita, ácido hialurônico, cerâmicas bioativas e dentina.

## MATERIAIS DE CAPEAMENTO PULPAR

Será descrito adiante os principais aspectos sobre os materiais que vem sendo estudados como agentes de capeamento pulpar.

### HIDRÓXIDO DE CÁLCIO

Introduzido na endodontia em 1920 por Hermann, o  $\text{Ca(OH)}_2$  é atualmente, amplamente utilizado em odontologia<sup>19</sup>. Em relação aos capeamentos pulpares diretos e pulpotomias, devido a exposições por cárie, mecânicas ou traumáticas, o

$\text{Ca(OH)}_2$  é o agente de capeamento mais comumente empregado<sup>42</sup>.

Quando da aplicação do hidróxido de cálcio sobre a polpa em meio aquoso, abaixo do hidróxido de cálcio, uma faixa de necrose é formada, a qual tem sido atribuída ao alto pH do sal. Profundamente na zona necrótica, qualquer diferença nas concentrações iônicas devido a presença dos íons hidroxila ou cálcio que se difundiram, modificam as interações dinâmicas entre as células e sua matriz extra-celular. Em algumas regiões, as células podem se adaptar ao novo equilíbrio que, se mantido, pode levar a alterações significantes dentro do tecido. Estas alterações adaptativas são dependentes do tempo, e algumas células na região podem iniciar a mineralização dentro da matriz, formando um tecido duro semelhante a osso, conhecido como osteodentina. Neste estágio, as células podem ser hipertróficas, cuboidais mas não muito agrupadas. Com o prosseguimento da atividade sintética dentro das células, elas tornam-se mais colunares, polarizadas e agrupadas, adquirindo o fenótipo odontoblástico. Desta forma, elas se adaptam ao seu novo meio ambiente<sup>17</sup>. Este processo leva a formação de uma barreira ou ponte de dentina no local da exposição<sup>42</sup>.

Existem diversas teorias sobre a forma como o Hidróxido de cálcio induz as células pulpares a formação de tecido calcificado. Segundo Kardos et al.<sup>17</sup>, a manutenção de baixas concentrações intra-citoplasmáticas de íons cálcio é fundamental para a atividade celular, uma vez que as variações nas concentrações destes íons funcionam como mensageiros intracelulares. Desta forma, as células tentam manter baixos níveis intracelulares de íons cálcio, bem menor que o meio circundante. Na presença de uma maior concentração extracelular de íons cálcio, a falha da célula em manter a homeostase intracelular de íons cálcio, podem levar a sua morte. Para manter este equilíbrio, a célula pode se diferenciar a passar a secretar vesículas, contendo o excesso dos íons cálcio, para o meio extracelular. Um crescimento de cristal pode ser iniciado na matriz extracelular, e sais de fosfato de cálcio podem se acumular sobre ele. A matriz extracelular calcificada pode servir como uma área útil na qual os excessos de íons cálcio podem ser depositados fora do citoplasma. Pelo início da mineralização, uma célula altera o seu meio, e o meio

afeta as células vizinhas. Estas podem ou se adaptar ao meio e se diferenciarem, ou então não serem capazes de se adaptarem e morrerem. O tecido calcificado formado pode agir como um substrato indutivo para que outras células tornem-se mais diferenciadas<sup>17</sup>.

Outra teoria sobre a atividade do hidróxido de cálcio, diz respeito a moléculas de adesão como a fibronectina. Foi sugerido que a dentinogênese reparativa observada sobre capeamento com hidróxido de cálcio, é causada pela produção de cristais de calcita de reações com o plasma, que permite a adesão de moléculas de fibronectina, os quais são um gatilho de ligação para a diferenciação celular<sup>30</sup>.

Um dos aspectos negativos da utilização do hidróxido de cálcio é o fato de ele produzir necrose tecidual devido ao seu alto pH<sup>42</sup>. Este fato o torna não biocompatível. Além disso, vários autores observaram que a ponte de dentina formada possui defeitos em túnel, que impedem que ela exerça um efetivo selamento do tecido pulpar<sup>1,42</sup>, permitindo a microinfiltração de contaminantes bucais, como bactérias e seus produtos tóxicos, podendo levar até a necrose da polpa<sup>8</sup>.

Segundo Araújo & Valera<sup>3</sup>, apesar do sucesso do hidróxido de cálcio para a proteção da polpa, este material apresenta certas deficiências nas propriedades físicas tais como a sua solubilidade, a necrose tecidual e as pontes incompletas. Tentando diminuir estas deficiências, a partir da década de 70 foram adicionadas substâncias ao hidróxido de cálcio com o objetivo de melhorar as propriedades físicas deste produto, surgindo os cimentos de hidróxido de cálcio<sup>3</sup>. Todavia, estudos demonstraram efeitos menos favoráveis com os cimentos em relação ao hidróxido de cálcio puro, quando de capeamentos pulpares diretos<sup>6</sup>.

## CITOCINAS OU FATORES DE CRESCIMENTO

Diversos autores<sup>2,29,34-36</sup> estudando a resposta do tecido pulpar a diferentes materiais observaram que a matriz dentinária autógena ou exógena, em contato com o tecido pulpar, é capaz de induzir a formação de tecido calcificado.

Anneroth & Bang<sup>2</sup> usando dentina alogênica desmineralizada e liofilizada como um agente de

capeamento, observaram a formação de barreira. Uma formação de dentina irregular foi também observada em contato com fragmentos de dentina que penetraram no tecido pulpar durante a exposição mecânica da polpa<sup>29</sup>. Soares et al.<sup>32</sup> recomendam o uso de alta rotação ou cureta nos procedimentos de pulpotomia, pois afirma que a penetração de fragmentos de dentina no tecido pulpar pode levar a calcificações distróficas na polpa.

Tziafas & Kolocurus<sup>34</sup> realizaram um estudo no qual observaram os efeitos de implantes de tecido dentinário e ósseo autógenos, aplicados na polpa dental de cães jovens. Eles constataram que estes implantes exibiram um efeito de promover a diferenciação de células ectomesenquimais do tecido pulpar, em células formadoras de matriz dentinária. Tziafas et al.<sup>36</sup> avaliaram a resposta à exposição de dentina autógena nativa, desmineralizada e pré-dentina. A diferenciação de células semelhantes a odontoblastos em contato com o implante, e a síntese de tecido calcificado foi observada. Em outro estudo, Tziafas et al.<sup>37</sup> investigaram interações entre a polpa de dentes adultos de cães e a dentina autógena, implantados nas formas nativa ou desmineralizada. Eles observaram que a dentina nativa exercia influências indutivas sobre o tecido pulpar, ao contrário da dentina desmineralizada. Além disso, mostrou que as células pulpares maduras mantêm a habilidade de se diferenciarem em células formadoras de dentina como uma resposta a influência indutivas exógena. A desmineralização com ácido acético removeu da matriz dentinária os fatores responsáveis pelas influências dentino-indutivas em cães adultos. Em 1995, Tziafas et al.<sup>38</sup> obtiveram uma fração de matriz dentinária solúvel em EDTA, a qual implantou no tecido pulpar de cães. Os componentes bioativos presentes foram hábeis em induzir diretamente a polarização celular e secreção apical de matriz tubular, quando implantados em contato com células pulpares.

A aplicação de componentes da matriz dentinária sobre o tecido pulpar, estimula a diferenciação celular e a síntese de matriz extracelular por odontoblastos. Desta forma, a matriz dentinária deve funcionar como um reservatório de moléculas bioativas, que podem influenciar o comportamento das células pulpares<sup>31</sup>. A presença de tais moléculas bioativas dentro da matriz dentinária pode contribuir

para a manutenção do fenótipo odontoblástico, na medida em que ela permanece em contato com a matriz<sup>31</sup>. Esta necessidade do contato com a matriz dentinária pode ser suprida pela aplicação direta de componentes isolados da matriz dentinária. O conjunto de moléculas teciduais bioativas da matriz podem ser liberadas durante a injúria cariiosa da dentina, modulando o comportamento dos odontoblastos e células pulpares<sup>31</sup>.

Segundo Hollinger et al.<sup>13</sup>, as proteínas capazes de alterar a função das células tem sido chamadas citocinas, fatores de crescimento ou moduladores celulares. De acordo com Goldring & Goldring<sup>9</sup>, as citocinas podem ser definidas como produtos solúveis liberados de uma célula que podem modificar as atividades de outras células. Segundo Kardos et al.<sup>17</sup>, das moléculas regulatórias extracelulares, as citocinas foram as mais recentemente identificadas. Elas consistem de um grupo de proteínas glicosiladas e são envolvidas na sinalização celular, de forma similar aos hormônios<sup>5</sup>. Ao contrário dos hormônios, as citocinas são produzidas por uma grande variedade de células, e carecem de especificações nos sítios alvos, com uma grande variedade de moléculas estruturalmente diferentes mostrando ações similares<sup>18</sup>. Consequentemente, elas podem exercer múltiplas ações sobre uma grande variedade de células e tecidos<sup>17</sup>. Vários pesquisadores localizaram e identificaram alguns destes mediadores celulares<sup>13</sup>.

Estudos tem demonstrado que estas citocinas estão envolvidos com os processos de reparação óssea e estímulo à dentinogênese. Dentre todas as citocinas, aquelas envolvidos nos processos de formação óssea são as pertencentes a superfamília dos fatores de crescimento transformante b (TGF-b)<sup>14</sup>, que compreende mais de 35 genes estruturalmente relacionados<sup>22</sup>.

A superfamília dos TGF-bs reúne um conjunto de fatores de crescimento e diferenciação estruturalmente relacionados, que tem diversas atividades na regulação do crescimento celular, diferenciação, indução embriônica, morfogênese e função de uma grande variedade de células e tecidos<sup>22,31</sup>.

Segundo Nakashima et al.<sup>22</sup>, a superfamília pode ser dividida nas seguintes subfamílias :

1. Subfamília do TGF-b, composta pelas isoformas TGF-b1, -b2, -b3 e -b5.

2. Subfamília ativina : inibina/ativina-b<sub>A</sub>, -b<sub>B</sub> e -b<sub>C</sub>.
3. Subfamília das Proteínas Morfogênicas Ósseas : BMP-2, BMP-3 (Osteogenina), BMP-4, BMP-5, BMP-6/Vgr-1, BMP-7/OP-1 (Proteína Osteogênica-1), BMP-2 (OP-2), dpp (proteína decapentaplégica), GDF-1 (Fator de crescimento e diferenciação), GDF-3/Vgr-2, GDF-5/CDMP-1 (Proteína Morfogênica derivada de Cartilagem-1), GDF-6/CDMP-2, GDF-7/BMP-12, GDF-8, GDF-10, Vg-1, 60A, dorsalina e nodal.
4. Subfamília dos Genes divergentes : Substância inibidora de Müllerian, GDF-9, inibidora, GDNF (Fator neurotrófico derivado de células da linhagem glial).

Segundo Gonçalves et al.<sup>10</sup>, as diferentes sinônimas encontradas na literatura para estas proteínas devem-se ao envolvimento de vários laboratórios de engenharia genética interessados em sua comercialização.

Vários membros da superfamília dos TGF-bs foram identificados em tecidos pulpares, em vários estágios de desenvolvimento. Além disso, vários receptores de superfície para estes fatores já foram localizados<sup>22</sup>. A expressão coordenada de diferentes membros da superfamília dos TGF-bs e receptores, parece ser necessária para controlar a diferenciação seqüencial de muitos tipos de células. Estudos sobre a localização de cada membro da superfamília no tecido pulpar são necessários para elucidar as funções destes no desenvolvimento dental e reparo<sup>22</sup>. Estudos sobre as isoformas da subfamília do TGF-b sugerem que elas tem funções estritamente definidas no comportamento celular, e mostram diferenças distintas entre si quanto a seus efeitos sobre o crescimento celular, diferenciação, ligações a receptores celulares de superfície e seus papéis regulatórios<sup>10</sup>.

A matriz extracelular, entre as fibrilas e polímeros solúveis, é um reservatório de citocinas tais como a TGF-b e BMP<sup>15</sup>, e a liberação delas executa um papel importante no processo de reparo. Estas moléculas, juntamente com outras na matriz extracelular, com receptores sobre a face exposta da membrana plasmática, ativa uma série complexa de sinais para eventos de transdução

que regulam a atividade celular<sup>17</sup>. Segundo Hollinger et al.<sup>13</sup> a ação precisa das BMPs não foi elucidada, mas evidências suportam seu papel como fatores de morfo-diferenciação, induzindo a expressão de células específicas a partir de precursores pluripotentes.

Inicialmente as BMPs humanas eram extraídas e purificadas de ossos de cadáveres ou matriz dentinária. Contudo, estas representavam um risco significativo quanto a transmissão de infecções<sup>4</sup>. Com o advento das técnicas de biologia molecular e em particular da tecnologia de gene recombinante, estas moléculas foram expressas, tornando-as disponíveis para aplicações terapêuticas<sup>4,13</sup>. A produção comercial de BMP utilizando a tecnologia de gene recombinante pode fornecer um produto uniforme e padronizado, de alta qualidade e com capacidade de reprodução que possibilita a sua produção em grandes quantidades e venda a custo mais acessível ao paciente<sup>4</sup>.

Vários estudos demonstraram a atuação destas citocinas na estimulação da formação de tecido calcificado após exposições pulpares. As possibilidades da realização em vários tratamentos utilizando citocinas purificadas são diversas, constituindo um campo promissor.

Em 1997, Jepsen et al.<sup>14</sup> investigaram a indução de formação de dentina pela proteína osteogênica recombinante humana (hOP-1), em polpas dentais de dentes de porcos. A hOP-1 foi associado ao colágeno como veículo, verificando quantidades substanciais de formação de tecido duro (osteodentina e dentina tubular) com formação completa de ponte sobre os defeitos preparados.

Tziafas & Papadimitriou<sup>35</sup>, sabendo da presença do TGF-b na matriz dentinária, investigaram seu papel como um componente ativo durante a indução da dentinogênese reparativa, e o papel da TGF-b1 obtidos de plaquetas em induzir efeitos dentinogênicos em as polpas dentais de cães expostas. Avaliaram os efeitos de fragmentos padronizados de dentina, desmineralizados ou não, que foram inseridos no interior do tecido pulpar por 42 dias. Em cada grupo, metade dos espécimes foram imersos em solução contendo anticorpo anti-TGF-b de forma a neutralizar o TGF-b presente. Um terceiro grupo consistiu em filtros Millipores, que foram embebidos ou não na isoforma TGF-b1 de plaque-

tas. A dentina desmineralizada ou não apresentou capacidade de indução de dentinogênese. Após a incubação com anti-TGF-b, a dentina desmineralizada perdeu sua capacidade indutiva, enquanto a dentina mineralizada ainda foi capaz de induzir calcificação, mas perdeu a capacidade de induzir as modificações fenotípicas em células semelhantes a odontoblastos. Os filtros embebidos também apresentaram capacidade indutiva. Os dados proporcionaram evidências de que as células pulpares podem expressar seu potencial, em resposta a um apropriado conteúdo superficial de TGF-b1 exógeno, e que a atividade dentinogênica da matriz dentinária pode ser, em última análise, atribuída às moléculas TGF-b. Resultados semelhantes foram obtidos por Sloan & Smith<sup>31</sup> verificaram que o TGF-b1 e TGF-b3 podem estimular a secreção de matriz extracelular pelos odontoblastos e são mitogênicos às células pulpares, e que a TGF-b3 tem efeitos indutivos sobre as células pulpares, em culturas de tecido.

Em outro trabalho, Tziafas & Papadimitriou<sup>35</sup> avaliaram os efeitos do fator de crescimento fibroblástico recombinante (bFGF), fator de crescimento semelhante a insulina II (IGF-II) e TGF-b1 sobre as células pulpares dentais de cães, *in vivo*. Demonstraram que implantes contendo TGF-b1 aplicados, por curtos períodos, no interior do tecido pulpar, induzem a diferenciação de células semelhantes a odontoblastos e estimulam odontoblastos primários. A implantação de bFGF e IGF-II indicaram efeitos estimulatórios sobre as células pulpares, mas sem qualquer evidência de atividades dentino-específicas, como a formação de dentina reparadora ou a diferenciação de células semelhantes a odontoblastos.

## CERÂMICAS BIOATIVAS

Várias cerâmicas de fosfato de cálcio tem sido testadas como agentes de capeamento. Entre elas, o a-tricalcio fosfato (a-TCP), uma cerâmica apatita<sup>24,42</sup>. Ela é uma substância em pó, que ao ser misturada com salina ou soluções levemente ácidas, é convertida em hidroxiapatita ou fosfato octacálcio, podendo tomar presa a temperatura ambiente<sup>20</sup>.

Segundo Araújo & Valera<sup>3</sup>, a utilização destas substâncias baseia-se no fato de que a dentina é o

melhor protetor da polpa, e que a utilização de elementos constituintes da dentina como capeadores possam resultar em benefício pulpar.

Yoshida et al.<sup>42</sup> realizaram um estudo avaliando os efeitos da aplicação do a-TCP sobre o tecido pulpar, sozinho ou associado com o hidróxido de cálcio (1 ou 5% em peso), comparando com o hidróxido de cálcio puro. Para o a-TCP foi observado a proliferação do tecido acima do nível da superfície de exposição pulpar original, possivelmente devido a fagocitose das partículas de a-TCP. Além disso, uma fina camada de tecido duro foi formada em contato direto ao agente de capeamento. A barreira demonstrou matriz atubular recoberta com células achatadas ou cubóides, mas ocasionalmente de forma irregular. O hidróxido de cálcio resultou na destruição do tecido pulpar, com uma expressiva barreira de tecido duro sendo formada abaixo do sítio de exposição. Em contraste, 1% de hidróxido de cálcio adicionada ao a-TCP mostrou uma resposta intermediária entre os dois, resultando em uma leve proliferação do tecido pulpar. Uma barreira de matriz atubular, maior do que a obtida com o a-TCP sozinho, recoberta com células cuboidais, formou-se acima do sítio de exposição. Foi posteriormente seguida a formação de uma matriz tubular com células colunares. O a-TCP contendo pequena quantidade de hidróxido de cálcio pode ser clinicamente útil como um agente de capeamento, com uma consistente indução de formação de tecido duro, aproveitando a biocompatibilidade do a-TCP e os efeitos antimicrobianos do hidróxido de cálcio, sem excessiva destruição do tecido pulpar subjacente.

Oguntobi et al.<sup>23</sup> compararam as respostas de polpas mecanicamente expostas capeadas com uma cerâmica bioativa (Bioglass<sup>®</sup>), matriz dentinária desmineralizada autógena e hidróxido de cálcio. Suas observações sugeriram que a formação de dentina reparadora pode ocorrer sobre uma grande variedade de materiais, mas a estrutura da dentina reparativa varia com o material. Eles observaram uma formação maciça de dentina reparadora com a matriz dentinária. O material cerâmico-vidro Bioglass<sup>®</sup> é caracterizado pela habilidade de formar uma camada superficial de hidroxiapatita, quando exposto a um meio aquoso. A formação de uma camada superficial de apatita, na presença de fluídos pulpares, estimulam a formação de dentina.

Pitt Ford et al.<sup>25</sup> empregaram um agregado mineral trióxido (MTA) e o hidróxido de cálcio como capeadores pulpares em macacos. Todas as polpas que receberam o MTA apresentaram formação de ponte de dentina e apenas uma pequena inflamação. Ao contrário, das polpas capeadas com o hidróxido de cálcio, apenas duas apresentaram pontes de dentina e todas apresentaram inflamação pulpar severa. Eles concluíram que o MTA veda os canais de comunicação entre a polpa radicular e a superfície externa do dente.

Higashi & Okamoto.<sup>12</sup>, aplicaram a hidroxiapatita 30, fosfato b tricálcio 30, a-hidroxiapatita 40 e fosfato b tricálcio 40, sobre o tecido pulpar. Eles observaram que dois tipos de barreiras de tecido duro (dentina tubular e osteodentina) se formaram ao redor das partículas de hidroxiapatita e de fosfato b tricálcio e nenhuma diferença significativa foi observada entre os agentes de capeamento.

## ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico é uma das maiores glicosaminoglicanas, sendo a mais encontrada na substância fundamental amorfa do tecido conjuntivo. Altas concentrações desta substância são características de tecidos reparativos<sup>26</sup>.

Sasaki & Kawamata-kido<sup>26</sup> avaliaram o efeito do ácido hialurônico em polpas de molares de ratos, comparativamente com o hidróxido de cálcio. Concluíram que o ácido hialurônico pode criar um ambiente propício a formação de dentina reparadora, através da diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em células semelhantes a odontoblastos, durante o processo de cura, sem indução de necrose e/ou reação inflamatória severa. Dentre os possíveis efeitos benéficos indiretos do ácido hialurônico sobre a indução do reparo tecidual, podemos citar o aumento da angiogênese, promoção de um adequado substrato para a migração de células mesenquimais e a estimulação da liberação de várias citocinas, como o TGF- $\beta$ , que aceleram a reparação tecidual.

## FLÚOR

Os efeitos benéficos do flúor sobre pacientes com osteoporose foram relatados, tendo sido do-

cumentada a sua ação no estímulo das células ósseas<sup>21</sup>. Sabe-se que existem muitas semelhanças entre as células do tecido pulpar e aquelas presentes no tecido ósseo. Alguns estudos tem sido realizados para avaliar os efeitos tóxicos de altas concentrações de flúor<sup>11,40</sup>, mas os efeitos de baixas concentrações foram pouco estudados<sup>21</sup>. Sendo assim, Nakade et al.<sup>21</sup> realizaram um estudo através de culturas de células de polpas dentais humanas, e observaram que o fluoreto, em concentrações micromolares, foi capaz de estimular a proliferação e a atividade da fosfatase alcalina de células pulpares humanas. Estas observações sugeriram que o fluoreto, se usado em baixas concentrações, pode ser um agente terapêutico útil, quando o aumento da regeneração do tecido dentinário é desejada, tal com após a amputação pulpar, pelo estímulo da proliferação de diferenciação de células pulpares.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se nesta revisão que diversas substância vem sendo estudadas como agentes bioativos para o capeamento pulpar. Embora o hidróxido de cálcio venha mostrando resultados satisfatórios, ele não pode ser considerado um ma-

terial biocompatível. Porém, substâncias como os fatores de crescimento tem exibido excelentes resultados em estudos utilizando animais de laboratório, levantando nossa curiosidade e ansiedade quanto a sua utilização em humanos. Todavia, segundo Araújo & Valera<sup>3</sup>, estes novos produtos empregados necessitam de maiores comprovações através de pesquisas para que seu uso possa ser abrangente. Além disso, o custo de alguns destes materiais ainda podem se constituir num obstáculo a sua aplicação rotineira. Por último, devemos lembrar que estudos em humanos, em situações clínicas reais, com polpas inflamadas, contaminadas e envelhecidas, ainda são necessários para se avaliar a real efetividade de tais materiais.

Talvez em futuro próximo tenhamos um material considerado ideal para a proteção direta de polpas expostas, sem qualquer agressão aos tecidos vivos e que induza a formação de barreiras mineralizadas sem defeitos ou vazios, selando biologicamente a comunicação com a polpa<sup>3</sup>.

## AGRADECIMENTO

A Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Elizabete de Moraes, do Departamento de Patologia da F.O.S.J.C.-UNESP

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKIMOTO, N. et al. Biocompatibility of Clearfil Liner Bond 2 and Clearfil AP-X system on nonexposed and exposed primate teeth. *Quintessence Int.*, v.29, n.3, p.177-87, 1998.
2. ANNEROTH, G., BANG, G. The effect of allogenic demineralized dentin as a pulp capping agent in Java monkeys. *Odont. Rev.*, v.23, p.315-28, 1972.
3. ARAÚJO, M. A. M., VALERA, M. C. *Tratamento clínico dos traumatismos dentários*. São Paulo : Artes Médicas, 1999. 277p.
4. CAÚLA, A.L. et al. O potencial da proteína óssea morfogenética humana recombinante-2 (RH BMP-2) na regeneração óssea. *Rev.Bras.Odontol.* – Rio de Janeiro, v.56, n.4, p.185-91, 1999.
5. COHEN, S. et al. Similarities of T cell function in cell mediated immunity and antibody production. *Cell Immunol.*, v.12, p.150-9, 1974.
6. CORDEIRO, R.C.L. et al. Capeamento pulpar com materiais à base de hidróxido de cálcio. Estudo histológico comparativo em molares de rato. *Rev. Odontol. UNESP*, v.14, n.1/2, p.1-12, 1985.
7. COX, C.F. Biocompatibility of dental materials in the absence of bacterial infection. *Oper. Dent.*, v.12, p.146-52, 1987.
8. COX, C.F. et al. Tunnel defects in dentin bridges: their formation following direct pulp capping. *Oper. Dent.*, v.21, n.1, p.4-11, 1996.

9. GOLDRING, M.B., GOLDRING, S.R. Skeletal tissue response to cytokines. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, v.258, Sep, p245-78, 1990.
10. GONÇALVES, E.A.L. et al. Proteínas morfogenéticas ósseas: terapêutica molecular no processo de reparo tecidual. *Rev. Odont. Univ. São Paulo*, v.12, n.3, p.299-304, 1998.
11. HELGELAND, K. Effect of fluoride on protein and collagen biosynthesis in rabbit dental pulp in vitro. *Scand. J. Dent. Res.*, v.84, p.276-85, 1976.
12. HIGASHI, T., OKAMOTO, H. Influence of particle size of calcium phosphate ceramics as capping agent on the formation of a hard tissue barrier in amputated dental pulp. *J. Endod.*, v.22, n.6, p.281-3, 1996.
13. HOLLINGER, J. et al. The integrated processes of hard tissue regeneration with special emphasis on fracture healing. *Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v.82, n.6, p594-606, 1996.
14. JEPSEN, S. et al. Recombinant Human Osteogenic Protein-1 induces dentin formation: an experimental study in miniature swine. *J. Endod.*, v.23, n.6, p.378-82, 1997.
15. JOYCE, M.E. et al. Transforming growth factor-beta and initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur. *J. Cell Biol.*, v.110, p.2195-207, 1990.
16. KAKEHASHI, S., STANLEY, H. R., FITZGERALD, R. J. The effects of surgical exposure of dental pulps in germ-free and

- conventional laboratory rats. *J. South. Calif. Dent. Assoc.*, v.34, n.9, p.449-51, 1966.
17. KARDOS, T.B. et al. Odontoblast differentiation: a response to environmental calcium? *Endod. Dent. Traumatol.*, v.14, n.3, p.105-11, 1998.
  18. LE, J., VICEK, J. Biology of disease: tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab. Invest.*, v.56, p.234-8, 1987.
  19. LEONARDO, M.R., LEAL, J.M. *Endodontia: tratamento de canais radiculares*. São Paulo: Panamericana, 1991. 594p.
  20. MONMA, H. et al. Effect of additives on hydration and hardening of tricalcium phosphate. *Gypsum & Lime*, n. 188, p.11-6, 1984.
  21. NAKADE, O. et al. Stimulation by low concentrations of fluoride of the proliferation and alkaline phosphatase activity of human dental pulp cells in vitro. *Archs. Oral Biol.*, v.44, p.89-92, 1999.
  22. NAKASHIMA, M. et al. Transforming growth factor-b superfamily members expressed in rat incisor pulp. *Archs. Oral Biol.*, v.43, p.745-51, 1998.
  23. OGUNTEBI, B. R. et al. Pulp capping with Bioglass, and Autologous desmineralized dentin in miniature swine. *J. Dent. Res.*, v.72, n.2, p.484-89, 1993.
  24. OGUNTEBI, B. R. et al. Quantitative assesment of dentin bridge formation following pulp capping in miniature swine. *J. Endod.*, v.21, n.2, p.79-82, 1995.
  25. PITT FORD, T.R. et al. Using mineral tiroxide aggregate as a pulp capping material. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.127, p.1491-43, 1996.
  26. SASAKI, T., KAWAMATA-KIDO, H. providing an environment for reparative dentine induction in amputated rate molar pulp by high molecular-weight hyaluronic acid. *Archs. Oral Biol.*, v.40, n.3, p.209-19, 1995.
  27. SCHRÖDER, U. Effects of calcium hydroxide-containing agent on pulp cell migration, proliferation and differentiation. *J. Dent. Res.*, v.64, Sp. Issue, p.541-48, 1985.
  28. SCOTT, J.E. Extracellular matrix, supramolecular organization and shape. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.187, p.259-69, 1995.
  29. SELTZER, S., BENDER, I.B., *The dental pulp, biologic considerations in dental procedures*. 3.ed., Philadelphia: J. B. Lippincotti, 1984, p.281-302.
  30. SEUX, D. et al. Odontoblast-like cytodifferentiation of human pulp cells in vitro in the presence of calcium hydroxide-containing cement. *Archs. Oral Biol.*, v.36, p.117-23, 1991.
  31. SLOAN, A. J., SMITH, A. J. Stimulation of the dentine-pulp complex of rat incisor teeth by transforming growth factor-b isoforms 1-3 in vitro. *Archs. Oral Biol.*, v.44, p.149-56, 1999.
  32. SOARES, I.M.L., SOARES, I.J., HOLLAND, R. Efecto inmediato de la acción de diferentes instrumentos rotatorios y de curetas utilizados em la pulpotomia. Evaluación histológica en dientes de perros. *Rev. Esp. Endod.*, v.4, p.3-9, 1986.
  33. STANLEY, H.R. Pulp capping: conserving the dental pulp – can it be done? Is it worth it? *Oral Surg.*, v.68, p.628-39, 1989.
  34. TZIAFAS, D., KOLOKURIS, I. Inductive influences of demineralized dentin and bone matrix on pulp cells: an approach of secondary dentinogenesis. *J. Dent. Res.*, v.69, n.1, p.75-81, 1990.
  35. TZIAFAS, D., PAPADIMITRIOU, S. Role of exogenous TGF-b in induction of reparative dentinogenesis in vivo. *Eur. J. Oral Sci.*, v.106, suppl.1, p.192-6, 1998.
  36. TZIAFAS, D. et al. Short-term dentinogenic response of dog dental pulp tissue after its induction by desmineralized or native dentine, or predentine. *Archs. Oral Biol.*, v.37, n.2, p.119-28, 1992.
  37. TZIAFAS, D. et al. Inductive effect of native dentin on the dentinogenic potential of adult dog teeth. *J. Endod.*, v.19, n.3, p.116-22, 1993.
  38. TZIAFAS, D. et al. Induction of odontoblast-like cell differentiation in dog dental pulps after in vivo implantation of dentin matrix components. *Archs. Oral Biol.*, v.40, n.10, p.883-93, 1995.
  39. TZIAFAS, D. et al. Effects of recombinant basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-II and transforming growth factor-b<sub>1</sub> on dog dental pulp cells in vivo. *Archs. Oral Biol.*, v.43, p.431-44, 1998.
  40. VERON, M. K., COUBLE, M. L., MAGLOIRE, H., Selective inhibition of collagen synthesis by fluoride in human pulp fibroblasts in vitro. *Calcif. Tissue Int.*, v.53, p. 38-44, 1993.
  41. YAMAMURA, T. Differentiation of pulpal cells and inductive influences of various matrices with reference to pulpal wound healing. *J. Dent. Res.*, v.64, Sp. Issue, p.530-40, 1985.
  42. YOSHIBA, K. et al. Histological obseervations of hard tissue barrier formation amputated dental pulp capped with a-tricalcium phosphate containing calcium hydroxide. *Endod. Dent. Traumatol.*, v.10, p.113-20, 1994.