

# TERAPIA CELULAR AVANÇADA NA ODONTOLOGIA REGENERATIVA: UMA REVOLUÇÃO EM CURSO

*O uso de células-tronco abriu um novo horizonte nas pesquisas e caminha para que sua utilização na prática clínica seja uma realidade, com soluções viáveis, eficazes e seguras na promoção de saúde.*

**Autores:****André Antonio Pelegrine***Cirurgião-dentista, especialista em Periodontia, mestre em Implantodontia, doutor em Clínica Médica, professor e pesquisador da São Leopoldo Mandic.***Elizabeth Ferreira Martinez***Cirurgião-dentista, mestra em Patologia Bucal, doutora em Biologia Celular e Tecidual, professora e pesquisadora da São Leopoldo Mandic.***José Ricardo Muniz Ferreira***Cirurgião-dentista, especialista em Periodontia, mestre em Implantologia Oral, doutor em Ciências de Materiais, fundador e diretor presidente da R-Crio Criogenia S.A.***Raul Canal***Advogado, especialista em Direito Médico, mestre em Regeneração Tecidual e presidente da Sociedade Brasileira de Direito Médico e Bioética (Anadem).***Roberto Dalto Fanganiello***Biólogo/geneticista, doutor em Genética Humana, professor e pesquisador da Universidade Laval, e diretor científico da R-Crio Criogenia S.A.*

**D**esde os primórdios da civilização, os seres humanos buscam caminhos que levem à longevidade, sempre associada à expectativa de qualidade de vida satisfatória. Inúmeros foram os avanços alcançados ao longo da história, nos mais diversos segmentos da sociedade, que contribuíram de forma direta e decisiva para que a existência humana fosse prolongada.

Um trabalho científico publicado pelo National Center for Health Statistics, nos Estados Unidos, em 2009, sob o título “Longevity Trends in Selected Populations”, apontou para um aumento médio de 30 anos na expectativa de vida global entre 1950 e 2010 (Figura 1). Avanços sociais, culturais, educacionais, políticos e científicos foram imperativos para que essa realidade da baixa longevidade pudesse ser modificada ao longo do tempo.

Nesse escopo, é consenso que, a partir do conhecimento embarcado, medidas de prevenção, controle e tratamento, cada vez mais seguras, eficazes e eficientes, para as chamadas doenças infectocontagiosas influenciaram sobremaneira para o aumento substancial da expectativa de vida de forma global. No entanto, esse mesmo estudo demonstrou um significativo aumento nos índices de mortalidade relacionados a doenças degenerativas, principalmente associadas ao processo de envelhecimento. Ou seja, a máquina humana passou a falhar em outras pontas, necessitando da atenção das comunidades científica e clínica para o enfrentamento dessa nova realidade da humanidade que, segundo a OMS, terá dois bilhões de idosos até 2050 [20% da população que habitará o planeta].



Figura 1 – Tendências de longevidade em populações selecionadas. [Fonte: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2007). World Populations Prospects: The 2006 Revision, Highlight, New York: United Nations. National Center for Health Statistics, 2009, EUA.]

# MATÉRIA DE CAPA

Novas ferramentas e estratégias para as práticas médicas e odontológicas ganharam expressão sob o propósito de atender as demandas prementes impostas pelo crescente avanço das doenças degenerativas. A Bioengenharia, a Engenharia Genética, a Biologia Molecular e a Terapia Celular – especialmente por meio do uso de células-tronco [Figura 2] –, dentre outras, representam algumas dessas importantes estratégias que abriram um novo horizonte de pesquisa e desenvolvimento básico e translacional visando à entrega de soluções viáveis, eficazes e seguras à promoção de saúde.

Ao longo das duas últimas décadas, o conhecimento nas áreas da Medicina e Odontologia regenerativas permitiu o estabelecimento de recomendações internacionais, visando à entrega de soluções terapêuticas seguras e reprodutíveis frente às demandas da sociedade.

Em 2018, o Brasil teve a publicação do importante e aguardado marco regulatório, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Anvisa], que foi revisado em 2021 e que estabeleceu as diretrizes sobre as boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisas clínicas, as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional e ainda dispôs sobre o registro de produtos de terapia avançada.

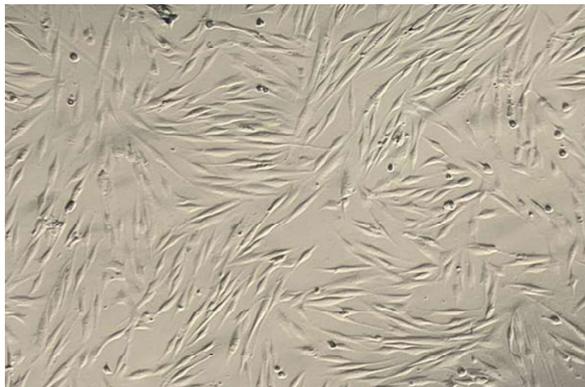


Figura 2 – Células-tronco cultivadas a partir de biópsia do periosteio do palato humano – patente # BR 10 2021 003512 9. [Imagem: R-Crio Criogenia].

A partir da homologação do marco regulatório composto por três resoluções, as RDCs 508, 506 e 505, publicadas em 2021 e frutos de um longo e produtivo período de consultas públicas em que participaram pesquisadores, clínicos, laboratórios, instituições de ensino e pesquisa, hospitais, dentre outros, foram estabelecidos os caminhos para um novo modelo de pensamento em prática médica e odontológica voltados à promoção de saúde baseada em preceitos regenerativos.

A **RDC 508/2021** estabeleceu as diretrizes para que um laboratório, sob a designação de centro de processamento celular, atue em conformidade com as normas internacionais para manufatura laboratorial, por meio das boas práticas laboratoriais [BPL], obtendo, a partir de diferentes fontes de tecidos doadores [polpas dentais, periosteio do palato, gordura e medula óssea, por exemplo], processando, qualificando e disponibilizando células-tronco mesenquimais e hematopoiéticas multipotentes adultas para uso em terapias regenerativas.

A **RDC 506/2021** tratou das normas correspondentes ao uso dessas células em centros de terapia celular, por meio de estudos clínicos aprovados junto aos órgãos competentes a esse grau de complexidade, representados no Brasil pelo Comitê Regional de Ética em Pesquisa [CEP], Comitê Nacional de Ética em Pesquisa [Conep] e Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Anvisa], ou em terapias devidamente comprovadas quanto à segurança e eficácia, e registradas junto à Anvisa como produto de terapia avançada [PTA].

A **RDC 505/2021** trouxe os caminhos para que, a partir do trabalho para o preparo das células em um centro de processamento celular em acordo com a RDC 508/2021, em atendimento à estrutura para uso dessas células, representada pelo centro de terapia celular conforme a RDC 506/2021, possa, ao final de um estudo clínico comprobatório para segurança, eficácia e custo versus efetividade, ser registrado como novo produto de terapia avançada, que contempla iniciativas envolvendo o uso de células-tronco, células editadas geneticamente e produtos de Bioengenharia junto à Anvisa sob a classificação de medicamento biológico, devendo conter bula, registro de efeitos adversos, posologia e tudo o que for inerente a um medicamento farmacêutico convencional [Figura 3].

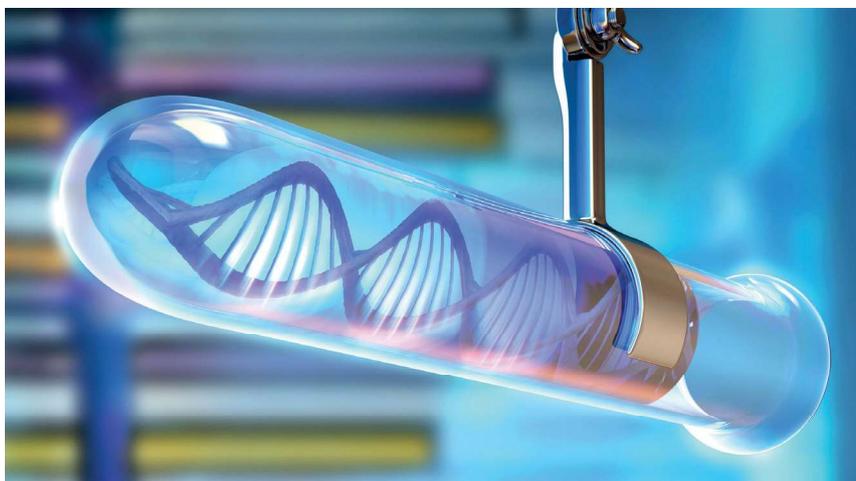


Figura 3 – Esquema representativo de um medicamento biológico produzido pela Bioengenharia. [Ilustração: R-Crio Criogenia].

A equipe multidisciplinar intitulada “Stem Cell Research Group” é formada por biólogos, geneticistas, cirurgiões-dentistas, advogado, doutores em Biologia Celular, além de mestres em Regeneração Tecidual e Implantodontia. A missão do grupo é disseminar e produzir conhecimento no âmbito da terapia celular e regeneração tecidual.

De acordo com o grupo, os principais desafios a serem vencidos ao longo da atual década para que a terapia celular seja consolidada estão relacionados aos processos de validação, registro e operacionalização dos produtos de terapia avançada como medicamentos biológicos no tratamento de doenças degenerativas, quadros inflamatórios agudos e danos teciduais decorrentes de traumas. Para isso, urge uma profunda revisão dos conteúdos acadêmicos voltados à formação de profissionais na área da Saúde e que considere os vértices do processo regenerativo como pilares a serem desvendados e entendidos com profundidade e assertividade por parte dos promotores de saúde.

Vivemos a era da chamada Medicina e Odontologia Translacional, em que a tradução e disseminação do conhecimento estabelecido em bancada está sendo levado à prática clínica, elevando a promoção de saúde a resultados até então inimagináveis. Por meio desse caminho, será possível romper o estigma que relaciona as terapias celulares, com ou sem edição

genética, apenas a possibilidades futuras, quase comparáveis a um roteiro de ficção científica. Certamente, esse caminho não é ficção, mas sim a mais pura expressão da evolução no conhecimento científico e da transposição deste conhecimento para o tratamento de diferentes condições clínicas.

### MAS, AFINAL, O QUE SÃO CÉLULAS-TRONCO E O QUE ESPERAR DELAS NA PRÁTICA CLÍNICA?

As células-tronco são a ignição que permite que a organização estrutural e funcional da vida aconteça. No momento da concepção, quando há a união de um óvulo a um espermatozoide, surge ali a primeira célula-tronco, denominada primordial ou totipotente, com grande capacidade de multiplicação e diferenciação, isto é, com capacidade para gerar qualquer tecido.

Com o andamento do desenvolvimento fetal, conta-se com a atuação de células-tronco ditas pluripotentes, com capacidade para gerar a maioria dos tecidos, porém não a placenta. Um indivíduo de 70 kg deverá conter aproximadamente 37 trilhões de células, originadas a partir de uma única célula-tronco primordial, e essas irão se especializar em mais de 200 tipos distintos de células, com funções qualificadas e distribuídas entre quatro tecidos: epitelial, conjuntivo, muscular e nervoso.

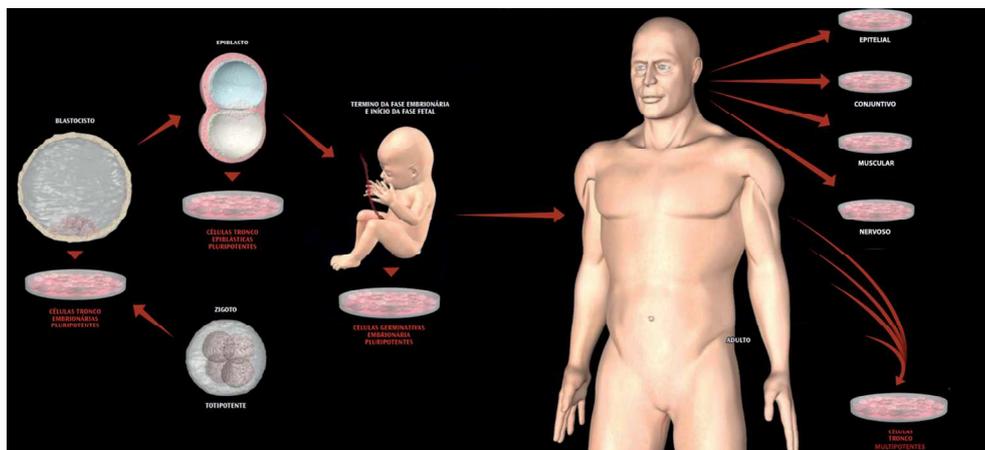


Figura 4 – Esquema de distribuição das células-tronco humanas em seus vários estágios de evolução. [Fonte: Pelegrine et al. (2013). “Células Tronco na Implantodontia” [1ª ed.], editora Napoleão, Brasil].



Figura 5 – Células-tronco (pericitos) aguardando a demanda regenerativa. [Ilustração: R-Crio Criogenia].

No entanto, ao longo de toda a nossa vida, ainda contamos com uma reserva de células-tronco com algum grau de comprometimento para determinadas funções, normalmente caracterizadas como multipotentes, ou seja, com capacidade de diferenciação limitada ao folheto germinativo que a deu origem [Figura 4].

Em razão de sua origem, as células-tronco permanecem alojadas em sítios específicos, denominados pericitos, até que sejam demandadas para alguma atividade regenerativa [Figura 5]. Essas células, assim como todas as outras que constituem o corpo humano, envelhecem com o tempo e se tornam suscetíveis às questões inerentes ao processo de envelhecimento. Esse fato é de grande relevância quando consideramos a atuação dessas células em processos regenerativos.

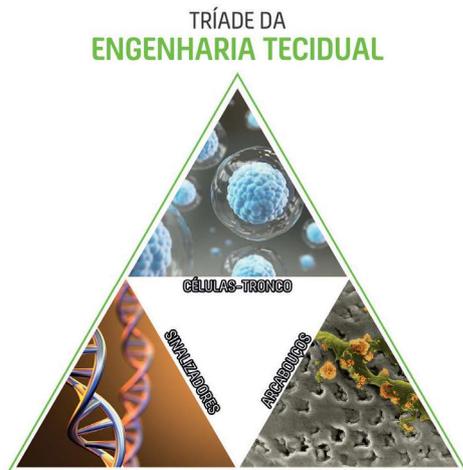


Figura 6 – Esquema representativo da tríade da engenharia tecidual. [Ilustração: R-Crio Criogenia].

Os três vértices da regeneração foram inicialmente descritos pelos pesquisadores Robert Langer e Joseph P. Vacanti em uma publicação na revista Science – 1993;260(5110). Os autores ponderaram a tríade da engenharia tecidual: 1) Células-tronco; 2) Arcabouços estruturais; e 3) Sinalizadores [Figura 6].

As células-tronco representam o primeiro desses vértices, sendo protagonistas no processo regenerativo. São elas as responsáveis pelo repovoamento de toda a área acometida por uma injúria para formação de um tecido reparador morfológica e funcionalmente igual ao tecido originalmente ali presente. Os arcabouços estruturais representam o segundo vértice e são responsáveis por alojar as células ou ainda atuar como veículos de entrega para que essas cheguem e permaneçam no local de interesse, desempenhando seu papel regenerativo. O terceiro vértice, apresentado por Langer e Vacanti, refere-se aos sinalizadores [proteínas, lipídios, aminoácidos, gases, dentre outras moléculas] presentes no organismo e que dão as diretrizes acerca do papel que as células deverão ou não desempenhar.

Estabelecido e harmonizado o conceito sobre os vértices do processo regenerativo, inúmeras pesquisas realizadas levaram as células-tronco a serem reconhecidas como potenciais medicamentos biológicos, com competência para indução ao processo regenerativo por ação direta e indireta, e capacidade de promover a modulação da resposta imunológica.

Boa parte dos males que permeiam a prática odontológica tem como fatores responsáveis a injúria, uma resposta inflamatória aguda exacerbada, e a degeneração tecidual progressiva, sejam provocadas por trauma, infecção, perda de um elemento dentário ou ainda um processo inflamatório crônico. A degeneração pulpar e a perda de volume ósseo pós-exodontia representam ainda hoje uma fronteira importante a ser transposta quando consideramos estratégias regenerativas. A ampliação dessas fronteiras e recursos – hoje à mão dos cirurgiões-dentistas em suas entregas terapêuticas – possui os elementos necessários para validar estratégias regenerativas que se mostrem seguras, eficazes e viáveis, sempre pautadas por evidências e amparadas por diretrizes regulatórias claras e aplicáveis.

As terapias celulares estão aí para que seja possível transformar no tempo presente a prática odontológica de forma profunda, entrando verdadeiramente na esfera regenerativa plena e em absoluta sintonia com as expectativas de toda a sociedade na eterna busca por longevidade com qualidade de vida associada.

## QUAL O PAPEL DA ODONTOLOGIA NESTA NOVA ERA DA PROMOÇÃO DE SAÚDE?

A Odontologia possui um papel de protagonista nessa nova era, uma vez que fontes intraorais de tecidos [periósteo] e órgãos [polpas de dentes decíduos e permanentes] são reconhecidas pela alta qualidade das células-tronco mesenquimais ali presentes, tanto em processos regenerativos como na modulação da resposta inflamatória.

A origem dessas células-tronco mesenquimais a partir da crista neural [origem ectomesenquimal], a jovialidade das células das polpas decíduas, a facilidade para obtenção por biopsia de 3 mm do palato ou remoção do dente decíduo com 1/3 de raiz remanescente [tendo o elemento permanente subjacente 2/3 de raiz formada] – o que descaracteriza uma remoção precoce [Figura 7] – ou, ainda, em elementos permanentes hígidos com indicação para exodontia por razões ortodônticas [de terceiros molares e pré-molares, por exemplo] dão à Odontologia a condição de ser provedora da matéria-prima biológica de valor imensurável para o desenvolvimento e produção de medicamentos biológicos aplicáveis tanto na prática odontológica quanto na Medicina como um todo.

Com a publicação do chamado Marco Regulatório para Terapias Avançadas, que envolve o uso de células-tronco, produtos de engenharia genética e bioengenharia, foi aberto um leque importante de oportunidades e responsabilidades para que novos caminhos sejam trilhados por profissionais da área de Odontologia.

Para exemplificar alguns dos trajetos que vêm sendo desenvolvidos, a equipe da “R-Crio Stem Cell Research Group” tem em seu rol [que, do ponto de vista dos recursos humanos, abrange clínicos e pesquisadores com diferentes formações, desde a área jurídica até a biológica] um centro de

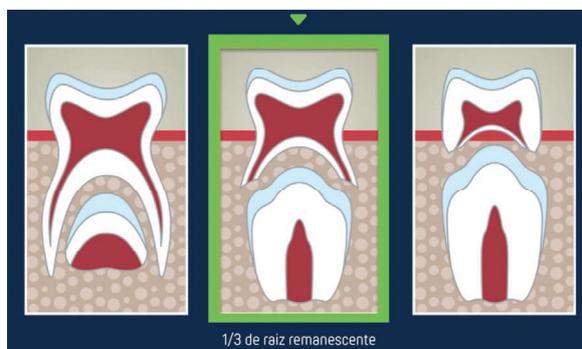


Figura 7 – Fase adequada para obtenção do dente decíduo [imagem central], com 1/3 de raiz remanescente, com a finalidade de obtenção das células-tronco. [Ilustração: R-Crio Criogenia].

processamento celular, centros de terapia celular associados, laboratórios de pesquisa e desenvolvimento em Bioengenharia, além de instituições de ensino e pesquisa em âmbito nacional e internacional, tais como a Universidade de Laval, a Universidade da Flórida, o Kennedy Space Center International Academy, a Anadem e a Faculdade São Leopoldo Mandic, além da própria capitaneadora da equipe, a R-Crio Bioengenharia.

Isso favorece um ambiente capaz de fomentar e acelerar a chamada pesquisa translacional. Hoje, a equipe está envolvida em diferentes linhas de pesquisa que objetivam validar e homologar produtos de terapia celular oriundos de células de polpas dentais, tanto no âmbito dos tratamentos odontológicos como para regeneração do tecido pulpar e do tecido ósseo [Figura 8], assim como na Medicina, nos tratamentos das síndromes respiratórias agudas graves, na regeneração do epitélio da córnea em perdas de visão por lesões químicas da córnea e, a partir de células periosteais do palato, no tratamento da dor articular [DTM e osteoartrites] e dos quadros agudos de AVE [acidente vascular encefálico].

### QUAIS OS PRÓXIMOS PASSOS DA ODONTOLOGIA REGENERATIVA?

Existe um horizonte imenso a ser alcançado para que a Odontologia Regenerativa se estabeleça como um novo leito da prática profissional bem definido e fundamentado, formando, capacitando e incentivando o engajamento profissional pautado em conhecimento e senso crítico.

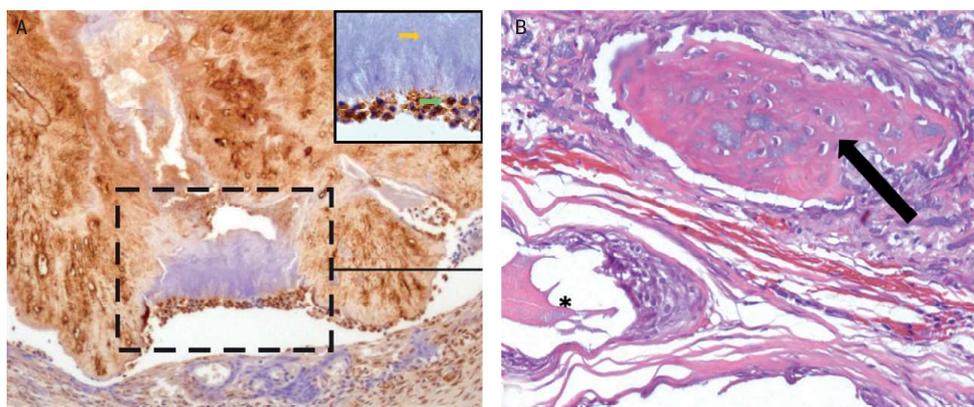
A comunidade odontológica conta hoje com uma estrada muito bem pavimentada e sinalizada, representada pelo marco regulatório das terapias avançadas, para que possamos trilhar e desenvolver soluções cada vez mais robustas, baseadas em evidências regenerativas em sua plenitude

para toda a sociedade e isentas de dogmas. Afinal, de acordo com o ex-presidente norte-americano Abraham Lincoln, “os dogmas do passado tranquilo não condizem com presente tempestuoso. Como a situação é nova, devemos pensar e agir de maneira inovadora”.

Estamos diante de uma grande revolução, caracterizada pela evolução na prática profissional, e em franco curso de colisão junto às fronteiras até então estabelecidas pelo arsenal de possibilidades terapêuticas que dispomos. É de extrema importância que a Odontologia brasileira não perca o trem dessa história e, com isso, a posição de vanguarda. Faz-se mister que a comunidade tenha uma profunda reflexão sobre o seu papel enquanto promotores de saúde em eterno aprendizado em relação ao que entregamos aos nossos pacientes.

Por fim, é possível destacar algumas dessas questões sobre as quais os especialistas devem se debruçar: as fronteiras estabelecidas pela evolução histórica da Odontologia são intransponíveis? O que existe hoje é o melhor que pode ser feito? É possível trazer essas questões a pleito de modo a fomentar as discussões científicas sob as demandas clínicas? Há senso de urgência para que os avanços aconteçam de fato e de forma translacional? Qual a participação contributiva dos profissionais junto aos conselhos e agências regulatórias competentes para que possa haver evolução e, assim, concretizar as expectativas profissionais na área da Odontologia Regenerativa?

A equipe da “Stem Cell Research Group” acredita que este seja o momento ideal para que a comunidade odontológica arregace as mangas e faça algo a mais pela terapia celular, e, consequentemente, pela humanidade. Afinal, o novo começo é sempre hoje, e o Brasil pode e deve ser protagonista nessa jornada.



Figuras 8 – Fotomicrografias de espécimes [modelo animal] com o uso de células-tronco mesenquimais para regeneração pulpar [A] e óssea [B]. Em A, note a formação de tecido mineralizado [inset, seta amarela] e neoformação de camada odontoblástica [inset, seta verde] em conduto radicular previamente esvaziado. Em B, note a formação de tecido ósseo primário ocorrida no centro de um defeito ósseo crítico [seta preta] e remanescentes do arcabouço de hidróxiapatita [asteriscos]. Imagem: André Pelegrine.