

ARTÍCULO

Dentes como Fonte de Células-tronco: uma Alternativa aos Dilemas Éticos

Teeth as Source of Stem Cells: an Alternative to Ethical Dilemmas

MARIANA REZENDE MACHADO*

RODRIGO GRAZINOLI GARRIDO*

* Mariana Rezende Machado. Cirurgiã Dentista; Especialista em Odontopediatria e em Odontologia Legal; Rio de Janeiro/Brasil; e-mail: mrm.sorria@gmail.com

* Rodrigo Grazinoli Garrido. Perito Criminal; Diretor do Instituto de Pesquisa e Perícias em Genética Forense/DGPTC/PCERJ; Professor Adjunto da Universidade Católica de Petrópolis; D.Sc.; Rio de Janeiro/Brasil; e-mail: grazinoli.garrido@gmail.com

Índice

1. Introdução
2. Células-tronco
3. Questões Éticas e Legais no Uso de CT Embrionárias
4. Célula-tronco de Origem dentária
5. Célula-tronco de Dentes Permanentes versus Célula-tronco de Dentes Decíduos
6. Biobancos, Biorrepositórios e Banco de Dentes Humanos
7. Marco Legal Brasileiro e a Ética nas Pesquisas
8. Conclusão
9. Bibliografia.

Resumo

As Células-Tronco têm sido objeto principal de estudo no campo científico da Medicina Regenerativa. Estas células, quando obtidas de embriões, podem se diferenciar em todos os tecidos, embora os métodos utilizados para sua obtenção necessitem lidar com dilemas éticos e legais. Em busca de alternativas às fontes de células-tronco, os dentes vêm ganhando espaço. Estes órgãos apresentam no tecido pulpar e estruturas adjacentes características fundamentais como, multidiferenciação e capacidade de autoduplicação, além de facilidade de acesso e obtenção. Este trabalho apresenta o conhecimento atual e as perspectivas sobre o uso das células-tronco de origem dentária com destaque para as de dentes decíduos esfoliados. Especial atenção foi dada às limitações legais e administrativas para o funcionamento dos Bancos de Dentes Humanos e Biobancos no Brasil, aspecto que se revelou o principal entrave para a difusão do uso de células-tronco de origem dentária.

Palavras-chave: células-tronco; biorrepositórios; biobancos; bioética.

Abstract

Stem cells have been the main object of study in the Restorative Medicine scientific field. When obtained from embryos, such cells may distinguish in all tissues, although the methods applied to obtain them have to deal with ethical and legal dilemmas. In the search for alternative sources of stem cells, teeth have gained relevant ground. Those organs present, in their pulp tissue and neighboring structures, fundamental characteristics, such as multilineage differentiation and capacity for self-renewing, besides the fact that they are easy to access and obtain. This work provides the current knowledge and perspectives about the application of stem cells from dental source, with emphasizing those obtained from exfoliated deciduous teeth. Especial attention has been drawn to legal and administrative constraints found in the activities of Human Teeth Banks and Biobanks in Brazil, an aspect that has risen as the main obstacles when communicating the use of stem cells from dental source.

Keywords: stem cells; biorepositories; biobanks; bioethics.

1. Introdução

Células-tronco (CT) são células capazes de se dividir, originando uma célula com características idênticas às suas e outra com virtual capacidade de gerar diferentes tipos de tecidos¹. Esta característica tem sido aproveitada pela Medicina Regenerativa (MR) para restaurar a perda funcional de um órgão e se tornou possível pelo entendimento sobre o desenvolvimento embrionário, a biologia das células-tronco e a tecnologia da engenharia tecidual².

De acordo com a origem, as CT podem ser obtidas de tecidos adultos ou de embriões. Entretanto, tendo em vista limitações éticas e legais relacionadas à obtenção e manipulação de material pré-natal, a possibilidade de se obter CT a partir de tecidos adultos é extremamente valiosa e tem sido alvo de inúmeras pesquisas. Entre estas perspectivas, a proposta do uso de dentes como fonte de CT para o desenvolvimento de novos dentes e até de outros tecidos (ossos, músculos e nervos) surge como diferencial³.

O isolamento de células-tronco a partir de tecidos dentais começou em 2000⁴, quando se demonstrou uma fonte de CT multipotentes na polpa dentária adulta humana usando 3^o molares impactados. Três anos mais tarde, identificou-se a presença de células-tronco com grande capacidade proliferativa em dentes decíduos⁵ esfoliados de crianças entre 7-8 anos. Esta CT têm mostrado resultados favoráveis no que tange não só à regeneração de estruturas dentárias, como também reconstruções ósseas, muscular e de tecidos que revestem a córnea ocular¹.

Contudo, atualmente no Brasil, a grande dificuldade encontrada para o uso de CT dentárias está no acesso aos órgãos fonte, ou seja, sua coleta, conservação e a manipulação das estruturas de interesse, cujos resultados devem beneficiar e respeitar doador e receptor. Dessa forma, foi desenvolvida pesquisa exploratória e qualitativa, a partir de documentação indireta de fontes primárias e secundárias, na qual se buscou determinar o atual uso de CT dentárias, mas, sobretudo, suas limitações, como alternativa às CT embrionárias. Especial atenção foi dada à apresentação do aparato legal e administrativo praticado para coleta, preservação e uso destas CT adultas e à efetivação de Bancos de Dente Humanos e Biobancos no Brasil.

2. Células-Tronco

Durante muito tempo, os biólogos entendiam a mitose como sendo a divisão de uma célula em duas exatamente iguais. Há relativamente pouco tempo, com os novos entendimentos propiciados pela moderna biologia celular, foi sendo definido um novo tipo de mitose: a mitose assimétrica.

O conhecimento da mitose assimétrica permitiu a concepção de um tipo de célula com características especiais. Esta célula ao se dividir origina uma que se diferencia e outra que mantém as mesmas características originais. Desta maneira, é possível que no organismo adulto haja um grupo de células com características ancestrais, precursoras ou tronco¹.

As CT podem ser classificadas como⁶:

- ◆ Totipotentes: células capazes de se diferenciarem em todos os tecidos humanos, incluindo a placenta e anexos embrionários. São encontradas nos embriões com até 32 células, nas primeiras fases de divisão, entre 3 ou 4 dias de vida;
- ◆ Pluripotentes ou multipotentes: células capazes de se diferenciarem em quase todos os tecidos humanos, excluindo a placenta e anexos embrionários. São encontradas aproximadamente a partir do 5º dia de vida, fase considerada de blastocisto. As células internas do blastocisto são pluripotentes, enquanto as células da membrana externa destinam-se à produção da placenta e às membranas embrionárias;
- ◆ Oligotentes: células que se diferenciam em poucos tecidos;
- ◆ Unipotentes: células que se diferenciam em um único tecido.

Assim, é possível diferenciar as CT quanto a natureza em: **Adultas (CTA)** - extraídas dos diversos tecidos humanos, tais como, medula óssea, sistema nervoso, tecido dentário, epitélio, sangue, fígado, cordão umbilical e placenta, e **Embrionárias (CTE)** - só podem ser encontradas nos embriões⁶.

Mais um grupo de CT foi criado em 2006⁷ pelo especialista em engenharia tecidual Shinya Yamanaka nomeadas de células-tronco de reprogramação induzida (iPS – induced pluripotent stem cells ou HiPS- human induced pluripotent stem cells). Diversas mudanças são feitas em CTA de forma a regredirem até o estágio semelhante às CTE. Apesar da enorme expectativa quanto ao uso terapêutico desse tipo celular, sua aplicação em humanos ainda está sendo largamente estudada visto que uma célula iPS é geneticamente modificada, tornando-se indiferenciada. Estas apresentam os mesmos problemas intrínsecos das CTE, como risco de formação de tumores e dificuldades de controlar a sua diferenciação *in vivo*. Contudo, o acúmulo de dados pré-clínicos já apoiam a segurança e eficácia das iPS⁸. As similaridades são tantas entre as CTE e as iPS que estudos recentes mostram conclusões conflitantes na distinção entre os dois tipos celulares⁹.

As iPS são vistas como uma das mais acessíveis e promissoras fontes de células para a regeneração tecidual. Apresentam fácil obtenção e acenam com a possibilidade de tratamentos para problemas diversos, dentre eles, doenças^{10,11,12,13} neurodegenerativas, hepáticas, cardiovasculares e infertilidade. Além disso, podem ser produzidas por demanda a partir de células adultas autólogas. Estas características já foram reconhecidas pelo meio científico que concedeu aos cientistas John Gurdon e Shinya Yamanaka, o Prêmio Nobel de Medicina 2012.

Contudo, classicamente, as CT podem ser obtidas de tecidos do corpo humano, de embriões não viáveis para a implantação, descartados nas clínicas de reprodução assistida e através de clonagem. Na clonagem, embriões são produzidos pela transferência do núcleo de uma célula já diferenciada ou de outro embrião, para um óvulo sem núcleo. Com a fusão, inicia-se o processo de divisão celular e na fase de blastocisto são retiradas as células-tronco para diferenciação, *in vitro*, dos tecidos de interesse terapêutico. Não há implantação em útero para produzir novo ser, o que seria definido como clonagem reprodutiva⁶.

A principal vantagem da clonagem terapêutica para obtenção de células-tronco é a fabricação de células pluripotentes, o que permitiria o tratamento de diversas doenças, além da reconstituição de medula óssea, de tecidos destruídos, sem risco da rejeição, caso o doador seja o próprio beneficiado com a técnica. Todavia, a célula autodoada mantém erros informacionais originais, o que limita seu uso em problemas genéticos⁶.

3. Questões Éticas e Legais no Uso de CTE

De acordo com a Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105/05)¹⁴, apenas os embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* inviáveis para a implantação ou aqueles excedentes, congelados por no mínimo três anos, podem ser utilizadas para fins de pesquisa e terapia. Independentemente do caso, é necessário o consentimento dos genitores doadores.

A definição de embriões inviáveis foi feita pelo artigo 3º, XIII, do Decreto 5.591/05¹⁵. São inviáveis aqueles embriões com alterações genéticas comprovadas por diagnóstico pré-implantacional, conforme normas específicas estabelecidas pelo Ministério da Saúde, que tiverem seu desenvolvimento interrompido por ausência espontânea de clivagem após 24 horas da fertilização *in vitro* ou com alterações morfológicas que comprometam o pleno desenvolvimento do embrião.

Em qualquer caso, a retirada de células-tronco provoca a destruição do embrião, o que constitui um atentado à vida, para os que entendem que seu início se dá no momento da concepção. Por tal motivo, o artigo 5º da Lei 11.105/05, vem sendo alvo de severas críticas. Entre as contestações se destaca a Ação Direta da Inconstitucionalidade (ADI) 3.510/05¹⁶, proposta pelo procurador-geral da República, núcleo de acirradas discussões, não solucionadas pela mencionada lei, que vem se travando em torno do tema CTE¹⁷. Para debater o tema, o Supremo Tribunal Federal (STF) realizou a primeira audiência pública de sua história, aberta em 24 de abril de 2007¹⁸.

A oitiva de vinte e dois especialistas pelo STF atraiu a atenção de toda a comunidade jurídica e científica. A instrução do julgamento mobilizou a opinião pública composta por grupos contra e a favor aos estudos, sobretudo daqueles que dependiam de uma decisão favorável, esperançosos na melhoria da qualidade de vida¹⁸.

Coube ao STF decidir se embriões congelados, sem perspectiva de desenvolvimento, podem ou não ser usados na tentativa de ampliar o arsenal clínico. Por 6 votos a 5, decidiu-se pela constitucionalidade do art. 5º da Lei da Biossegurança, julgando improcedente o pedido e mantendo as pesquisas com CTE humanas¹⁸.

Apesar da decisão, definições de quando se inicia a vida e quando o ser humano se define como pessoa estão distantes. Do ponto de vista jurídica, a questão baseia-se no momento em que a pessoa torna-se sujeito de direito. O Direito sempre conferiu proteção jurídica ao nascituro, e segundo o Código Civil brasileiro, no art.2º, "A personalidade civil da pessoa começa do nascimento com vida; mas a lei põe a salvo, desde a concepção, os direitos do nascituro."¹⁹.

Segundo normas deontológicas do Conselho Federal de Medicina exaradas pela Resolução 1.957/2010²⁰, o número de ovócitos e pré-embriões a serem transferidos para a receptora não deve ser superior a quatro, respeitando a seguinte escala: a) mulheres com até 35 anos: até dois embriões; b) mulheres entre 36 e 39 anos: até três embriões; c) mulheres com 40 anos ou mais: até quatro embriões. O número de pré-embriões produzidos em laboratório deve ser comunicado aos pacientes e os excedentes viáveis devem ser criopreservados, não podendo ser descartados ou destruídos¹⁷.

Por todo o mundo, no tocante ao uso de CTE, coexistem dois grupos distintos: os que apoiam e os que condenam a utilização de embriões ou clonagem terapêutica. Em muitos países europeus, como na Bélgica, Grécia, Irlanda, Itália e Luxemburgo, não existe uma legislação específica sobre o assunto. Todavia, a maioria defende o uso científico de embriões inviáveis com no máximo 14 dias de vida, mas proíbe a criação de embriões para fins únicos de pesquisa. Países como a Áustria e a Grécia, defendem a destruição de embriões que não forem implantados em útero após um ano da fecundação. Já na Suécia, o período de estocagem limite é de cinco anos e, após esse prazo, os embriões congelados podem ser utilizados para pesquisas com CT²¹.

Há consenso entre os países na criminalização da clonagem reprodutiva humana²². No Brasil esta clonagem está proibida nos termos do artigo 6º, IV, da Lei de Biossegurança, sendo sua realização crime apenado com 2 a 5 anos de reclusão e multa, conforme artigo 26 da mesma lei¹⁴.

De toda sorte, seja do ponto de vista de grupos religiosos, científicos e de bioeticistas, o sacrifício de embriões como fonte das CT, cria uma situação extremamente delicada e de difícil consenso¹⁷. Dessa forma, o direcionamento do estudo para as células-tronco adultas, apesar das limitações biológicas, propicia menores dilemas éticos e legais.

4. Célula-tronco de Origem Dentária

As Células-Tronco adultas de origem dentária humana se dividem atualmente em seis tipos: células-tronco de polpa dentária adulta (DPSC), células-tronco de polpa de dente decíduo esfoliado (SHED), células-tronco de ligamento periodontal (PDLSC), células-tronco de folículo dentário (DFSC), células-tronco da papila apical (SCAP)²³ e células-tronco do periosteó da tuberosidade maxilar (OPSC)¹. Além disso, já se isolaram células-tronco através de raspado de osso alveolar²⁴.

A descoberta das células-tronco de origem na polpa dentária ocorreu há aproximadamente dez anos. Por todo esse período, diferentes populações de células de polpa de dentes permanentes, decíduos e supranumerários vêm sendo isoladas e estudadas. Em todos os casos, as populações celulares demonstraram alta eficiência na formação de colônias aderentes e alto potencial de proliferação *in vitro*. Contudo, as CT dentária apresentam menor capacidade de diferenciação do que as CT embrionárias²⁵.

Apesar disso, células-tronco dentárias estão prontamente acessíveis de forma minimamente invasiva. Assim, guardar suas próprias células-tronco de origem dentária é uma alternativa simples e razoável quando comparada com CT de outras fontes. Contudo, o potencial cancerígeno dessas células

deve ser determinado através de estudos clínicos, pois os resultados são principalmente de experimentos animais²⁵.

Outro fator a se considerar, é a capacidade de desenvolver grande quantidade de células para uso terapêutico. Nesse contexto, pesquisas realizadas pelo Instituto Butantan em São Paulo permitiram que de uma única polpa de dente esfoliado fosse possível tratar muitos pacientes²⁶.

As maiores perspectivas do uso de CT dentária seriam exatamente na construção de novos dentes inteiros. Atualmente, existem muitas possibilidades de substituição de dentes perdidos, como próteses e implantes, porém todos os procedimentos são baseados em técnicas não biológicas. Entretanto, o desenvolvimento dentário, requer interações recíprocas entre dois tecidos de diferentes origens, o ectoderma e o ectomesênquima, demandando intrincada comunicação celular e regulação gênica²⁷.

Ainda não é possível encontrar uma fonte de células-tronco adultas de origem ectodérmicas para regenerar esmalte pós eruptivamente. A promissora abordagem para regeneração dentária em experimentos animais tem sido a obtenção de células-tronco de origem epiteliais de 3^o molares (dentes sisos) de animais jovens ou recém-nascidos²⁸. Estes dentes desenvolvem-se após o nascimento, tendo a formação de seu esmalte em torno da 72^a semana de vida, o que mostra a existência de tecido embriológico indiferenciado nas maxilas. O desenvolvimento dos sisos é a única organogênese que ocorre completamente após o nascimento²⁹.

Foi demonstrado que as células-tronco estão localizadas no germe dentário, tanto no epitélio quanto no ectomesênquima subjacente. Os incisivos de ratos, de crescimento contínuo, mantêm durante a vida do animal as células-tronco epiteliais na alça cervical responsáveis por um sistema regulatório específico e contínuo da produção de esmalte. Por isso, estes dentes constituem um modelo ideal para os estudos dos mecanismos de ação e regulação das atividades das células-tronco adultas²⁷.

Nakao *et al.*² evidenciaram pela primeira vez, um dente funcional com todos os seus componentes, incluindo esmalte coronário, regenerado experimentalmente. Germes dentários derivados de incisivos e molares inferiores dissecados de ratos e tecidos ao redor desses germes foram removidos cuidadosamente e purificados. Os tecidos epiteliais e mesenquimais foram tratados e originaram células individuais. Esse material foi transplantado para um alvéolo pós-extração dentária do rato e observou-se o desenvolvimento das estruturas teciduais como odontoblastos, ameloblastos, dentina, esmalte, polpa, vasos sanguíneos, osso alveolar e ligamentos periodontais.

5. Célula-tronco de Dentes Permanentes *versus* Célula-tronco de Dentes Decíduos

Embora células-tronco de diferentes fontes compartilhem similares propriedades, seu destino *in vivo*, desenvolvimento e potencial terapêutico dependem da origem embrionária e da posição anatômica³⁰. Segundo Miura *et al.*⁵, estudos concluíram que CT de dentes humanos decíduos esfoliados (SHED) tem origem na crista neural. As células da crista neural são pluripotentes com potencial similar as células-

tronco embrionárias. Assim, a origem embriogênica, clonogenicidade, autorrenovação, capacidades proliferativas, expressão padrão de marcadores específicos e multipotencialidade observadas nas SHED as tornam de grande interesse terapêutico³⁰.

Os dentes decíduos são descartados após esfoliação através do processo natural de reabsorção das raízes. Assim, a captação é minimamente invasiva e o isolamento, manipulação e expansão *in vitro* de células-tronco destes dentes são significativamente mais fáceis³⁰. Além disso, as SHED são altamente proliferativas, clonogênicas e multipotentes, com forte potencial osteogênico, adipogênico e neurigênese, tornaram-se as novas candidatas no tratamento diversas doenças^{31,32}.

Dessa forma, excluindo-se as discussões relacionadas aos limites da recepção de material alogênico, que podem provocar rejeição e efeitos terapêuticos secundários para evitá-la, os dilemas éticos quanto ao uso de SHED restringem-se praticamente à garantia da doação consentida de forma livre e esclarecida

Taghipour *et al.*³³, demonstraram o potencial neuronal das SHED em experimento que promoveu a recuperação da medula espinhal de ratos, confirmando a aplicação destas células-tronco como candidatas no tratamento de doenças neurodegenerativas. Em outra aplicação, Costa³⁴ teve sucesso com o uso destas células na construção de defeitos ósseos cranianos de ratos, mostrando um promissor modelo nas cirurgias reconstrutivas craniofaciais.

Existem diversas oportunidades de obter CT em diferentes estágios da vida, mas o melhor momento seria na infância, período da dentição decídua, em cuja época, as células se mostram mais fortes, saudáveis e proliferativas. Estudos recentes mostram que SHED se desenvolvem em maior variedade de tecidos do que outras CT dentárias, como as obtidas de sisos e dentes permanentes extraídos por indicação ortodôntica²⁵.

Pesquisadores já mostraram também que a polpa de dentes decíduos esfoliados contém uma variedade de células com grande potencial na terapêutica de doenças crônicas cardíacas e regeneração dentária. Dessa forma, instituições para coleta e preservação destas células e seus órgãos fonte têm se popularizado e muitas empresas estão surgindo, propiciando uma alternativa as CT do cordão umbilical²⁵.

6. Biobancos, Biorrepositórios e Banco de Dentes Humanos

A coleta e preservação de dentes pode ser feita pelos Bancos de Dentes Humanos (BDH) e pelos Biobancos ou Biorrepositórios. Estas diversas denominações, diferem no tipo de aproveitamento e uso que prestarão aos dentes, cuja finalidade pode ser científica, didática ou reabilitação. No Brasil, os BDH guardam dentes para uso de seu material inorgânico, já os biobancos e biorrepositórios manipulam os tecidos orgânicos, como a polpa. Em alguns países, não há esta diferença de atuação³⁵.

De forma geral, um BDH é uma instituição sem fins lucrativos, que deve estar vinculada a uma instituição de ensino. Tem o propósito de suprir as necessidades acadêmicas, fornecendo dentes humanos para a pesquisa ou para treinamento pré-clínico dos alunos³⁶. A arrecadação pode ser feita a partir de

clínicas particulares, postos de saúde, clínicas escola, hospitais, alunos, pesquisadores e população em geral. O dente por ser um órgão humano, deve ser doado através de consentimento por escrito do doador ou responsável. Assim, para uso em pesquisa, deve ser feita uma Declaração de Doação de Dentes que acompanha um projeto de pesquisa com parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)³⁵.

Os dentes naturais provenientes de um BDH, além de fontes de CT, podem ser aproveitados para a utilização em colagem biológica, facetas naturais, próteses parciais ou totais, estudos epidemiológicos do padrão da cárie, além de estudos anatômicos de dentes decíduos e permanentes³⁷.

Um estudo realizado em 2004 com acadêmicos de odontologia em São Paulo mostrou que 47% dos entrevistados relataram ter comprado dentes, cujo valor variou de R\$1,00 a R\$10,00, contribuindo para um comércio ilegal e ilícito³⁸. Recentemente, através de questionário dirigido às instituições de ensino superior de odontologia, concluiu-se que, embora o uso de dentes extraídos seja frequente no ensino e na pesquisa, a existência de BDH é fenômeno recente e incompletamente difundido³⁹. Assim, a carência no Brasil de uma estrutura organizada acarreta perdas terapêuticas e até problemas criminais.

Segundo vários autores com publicações sobre BDH^{35,37,38,39,40}, o dente é um órgão do corpo humano e, como tal, está submetido à Lei 9.434/97 (Lei de Transplantes)⁴¹, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. A penalidade para descumprimento da lei é reclusão, de dois a seis anos, e multa.

Contudo, o link “Dúvidas mais frequentes sobre transplantes”⁴² no site do Ministério da Saúde, na pergunta “Quero ser um doador de órgãos, o que eu posso doar?”, a resposta cita: córneas, coração, pulmões, rins, fígado, pâncreas, ossos, medula óssea, pele e valvas cardíacas. Ou seja, a lei brasileira não cita os dentes.

Para incrementar a lei de transplantes, o Ministério da Saúde regulamentou a Portaria 904/00 que cria os bancos de tecidos ósteo-fásquio-condroligamentoso de procedência humana para fins terapêuticos ou científicos⁴³. Para Miranda e Bueno⁴⁰, essa portaria traz informações que melhor se aplicam à criação de um banco de dentes.

O BDH tem como papel social, repassar informações a população e promover campanhas de conscientização a fim de estimular a doação de dentes. No caso de dentes decíduos, a importância das doações não reside apenas no fator científico-terapêutico, mas na formação de uma nova geração que valorize a doação de órgãos. Em algumas instituições, as crianças doadoras passam a ser “sócias” do BDH, recebendo, inclusive, uma carteirinha, o que aumenta o interesse em doar seus dentes esfoliados³⁷.

Além do papel terapêutico e social os BDH poderiam ser importantes arquivos genéticos. Células dentárias possuem a informação genética do indivíduo. Havendo a doação de dois dentes, um deles poderia ser utilizado em pesquisas e o outro seria arquivado, servindo como um reservatório de informações genéticas do paciente e podendo facilitar um processo de reconhecimento forense³⁸. Para isso, deve-se, no entanto, reconhecer as restrições éticas e legais quanto à coleta, tratamento, utilização e conservação dos dados genéticos, como preconizado pela Declaração Internacional sobre os Dados

Genéticos Humanos, com vistas ao respeito pela dignidade humana e a proteção dos direitos humanos e das liberdades fundamentais⁴⁴.

Segundo Arora *et al.*²⁵, os biobancos de células-tronco de dentes decíduos esfoliados apresentam diversas vantagens: garantia de doador compatível, já que se trata de transplante autólogo, consequentemente sem rejeição tecidual, além da redução de riscos de doenças; as células são obtidas antes do aparecimento de danos naturais; procedimento mais simples e menos doloroso para pais e filhos; em torno de 1/3 mais barato que o congelamento de cordões umbilicais; não perpassam pelos dilemas éticos que circundam a obtenção de CTA; podem regenerar células de diferentes tecidos; são possíveis de doação para parentes próximos do doador.

São considerados dentes viáveis para obtenção de CT aqueles que têm polpa vermelha. Se o dente estiver acinzentado é sinal de polpa necrosada. Dentes que apresentam abscessos periapicais, cistos e tumores, assim como, que apreseem mobilidade acentuada oriundos de traumas ou doenças, não são candidatos ao armazenamento. Assim como nem todos os grupos dentários apresentam as mesmas possibilidades. Incisivos e caninos decíduos, sem patologia e com no mínimo um terço de raiz reabsorvida, contém SHED em níveis suficientes. Já os molares decíduos, geralmente não são recomendados para amostragem devido ao seu longo período retido na cavidade bucal, resultando na obliteração pulpar e consequentemente, escassez de CT. Em algumas situações, a remoção precoce dos molares decíduos por indicações ortodônticas, possibilita o armazenamento desses dentes para o banco de CT²⁵.

Nos Estados Unidos, a Academia de Odontopediatria (American Academy of Pediatric Dentistry), reconhece o crescimento da área da medicina regenerativa e vem incentivando os dentistas a conscientizarem os pais de pacientes sobre a importância da estocagem dos dentes decíduos e molares permanentes inclusos como fontes de células-tronco adultas, desde que isto seja feito dentro dos princípios éticos e legais⁴⁵. No Brasil, alguns biobancos, como o da FOU SP, Instituto Butantan e UFRJ, estão em fase de adaptação às novas normatizações.

7. Marco Legal Brasileiro e a Ética nas Pesquisas

No Brasil, em 1988, o Conselho Nacional de Saúde (CNS), elaborou normas de pesquisa em saúde, a Resolução nº 01/88 CNS. Este documento mesclou aspectos das pesquisas com questões de biossegurança e vigilância sanitária. Devido à pequena adesão, o CNS juntamente com um Grupo Executivo de Trabalho (GET), em 10 de outubro de 1996, aprovou as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, a Resolução nº 196/96. A Resolução 196/96 estabelece os princípios básicos para a apreciação ética dos protocolos de pesquisa, cria os Comitês de Ética em Pesquisa – CEP e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. Em 2012, esta normativa ganhou nova versão⁴⁶.

Particularmente, para regulamentar a pesquisa com seres humanos há códigos deontológicos de cada profissão de saúde. Na Odontologia, o Conselho Federal aprovou o Código de Ética pela Resolução 118/2012⁴⁷, trazendo vários artigos que se aplicam ao tema deste estudo. No capítulo XIV, artº 36, são

expostas como infrações éticas, entre outras, o não esclarecimento de doadores e receptores sobre riscos e procedimentos, e a participação direta ou indireta na comercialização de órgãos e tecidos humanos.

A Lei de Biossegurança¹⁴ e a RDC 33/06⁴⁸ da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também devem ser aplicadas na regulamentação o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos. A RDC nº33/2006 pretende garantir padrões técnicos e de qualidade em todo o processo de obtenção, transporte, processamento, armazenamento, liberação, distribuição, registro e utilização desses materiais biológicos.

Mais recentemente, a Resolução ANVISA 9/2011⁴⁹ possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para o funcionamento de Centros de Tecnologia de células humanas e seus derivados para fins de pesquisa clínica ou terapia. Excluem-se desta Resolução os estabelecimentos que utilizem células humanas e seus derivados em pesquisa básica e pré-clínica.

De forma geral, a primeira preocupação na obtenção de material biológico humano deve ser a efetivação de um processo de esclarecimento dos doadores quanto às formas de coleta, armazenamento e uso do próprio material, produtos ou mesmo da informação gerada. Assim, no uso da autonomia o mais plena possível, esses os doadores devem ter a liberdade de decidir quanto à sua participação⁵⁰.

Considerando 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 441/2011³⁶ que conceitua biobanco, biorrepositório, material biológico humano, projeto de pesquisa, protocolo de desenvolvimento e sujeito da pesquisa; estabelece procedimento para armazenamento de material biológico humano para fins de pesquisa futura; estabelece procedimentos para biobanco e biorrepositório; 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; e dá outras providências.

8. Conclusão

A biologia das CT ainda é uma ciência em formação e a cada dia surgem novas evidências que refutam ou corroboram o conhecimento atual. Cerca de dez anos se passaram desde que foram iniciados os trabalhos com células tronco de origem na polpa dentária, mas ainda há dúvidas quanto à potencialidade e riscos da terapia com as diversas células-tronco relacionadas aos dentes.

As células com melhores resultados em termos de potencialidade de proliferação e diferenciação seriam as SHED. Como estas células têm origem na crista neural, apresentam pluripotencialidade similar às células-tronco embrionárias, aumentando as chances de colaborarem na terapêutica. Além disso, as SHED são células adultas, acessadas de forma minimamente invasiva, reduzindo ao máximo os dilemas éticos envolvidos.

Contudo, uma das grandes limitações encontradas para a efetivação do uso de células-tronco dentárias no Brasil é a organização dos BDH e Biobancos e a carência de padronização de procedimentos brasileiros para coleta e manipulação de dentes fontes.

Essa realidade, em muito se deve à cultura das instituições de ensino e pesquisa e à inexistência de uma legislação específica para o tema. Assim, a área se baseia em normas que nem mesmo classificam os dentes como órgãos e restringem-se às resoluções deontológicas e leis que regem de forma ampla a ética na atividade clínica e na pesquisa com seres humanos.

9. Bibliografia

1. GIORDANO, GUIDO et al. Stem cells from oral niches: a review. *Annali di Stomatologia*, v.2, p.3-8, 2011.
2. NAKAO, KAZUHISA et al. The development of a bioengineered organ germ method. *Japão: Nature Methods*, v.4, n.3, p. 227-36, 2007.
3. TELLES, PALOMA DIAS et al. Pulp tissue from primary teeth: new source of stem cells. *J Appl Oral Sci.*, 19(3), p.189-194, 2011.
4. GRONTHOS, S et al. Postnatal human DP stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, n.97, p.13625-13630, 2000.
5. MIURA, MASAKO et al. SHED: Stem cells in human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA.*, v.100, n.10, p.5807-5812, 2003.
6. ZATZ, MAYANA. Celulas-tronco. Conceitos e linguagem. Disponível em:<www.ghente.org>. Acesso em: 28 ago. 2012.
7. TAKAHASHI, KAZUTOSH; YAMANAKA, SHINYA. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126, p. 663–676, 2006.
8. [OKANO, HIDEYUKI](#) et al. Steps toward safe cell therapy using induced pluripotent stem cells. *Circ Res*, 112, p.23-533, 2011.
9. YAMANAKA, SHINYA. Induced Pluripotent Stem Cells: Past, Present, and Future. *Cell Stem Cell*, 10(6), p.678-684, 2012.
10. [MACKAY-SIM, ALAN](#). Patient-derived stem cells: pathways to drug discovery for brain diseases. [Front Cell Neurosci.](#), 7, article 29, 10 p., 2013.
11. KAJIWARA, MASATOSHI et al. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *PNAS*, 109(31), 6p., 2012.
12. IEDA, MASAKI. Heart regeneration using reprogramming technology. [Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.](#), 89(3):118-128, 2013.

13. LI, PENG et al. Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells into Male Germ Cells In Vitro through Embryoid Body Formation and Retinoic Acid or Testosterone Induction. *Biomed Res Int*, 2013, Article ID 608728, 9 p. 2013.
14. BRASIL. Lei nº 11.105/05, de 24 de março de 2005. Lei de Biossegurança. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm> Acesso em: 26 abr 2013.
15. BRASIL. Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/.../Decreto/D5591.htm>. Acesso em: 26 abr 2013.
16. SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL. ADI 3.510. Distrito Federal, 16 de março de 2007. Disponível em: <<http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/noticiaNoticiaStf/anexo/adi3510EG.pdf>>. Acesso em: 19 de mar 2012.
17. CARVAJAL, ELVIRA, MORAES, PATRÍCIA F.C., PEGORARO, OLINTO ANTÔNIO. Células-tronco e eutanásia: potencialidades e limites. Coleção Bioética em Temas. v.1, 182 p. Ed.Uerj, 2009.
18. MEDEIROS, FABRÍCIO JULIANO MENDES, "O Supremo Tribunal Federal e a primeira audiência pública de sua história", Revista Jurídica da Presidência da República, v. 9, n. 84, p.41-48, 2007.
19. BRASIL. Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil.
20. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução 1.957/2010. Modifica a Resolução nº 1.358/1992.
21. LINO, MARIA HELENA; DIAFÉRIA, ADRIANA. Células-tronco- Posicionamento dos países europeus. Disponível em: <http://www.ghente.org/temas/celulas-tronco/discussao_europeus.htm>. Acesso em: 26 abr 2012.
22. GOMES, DELCI. Células-tronco embrionárias: implicações bioéticas e jurídicas. Bioetikos. Centro Univ São Camilo, 1(2), p.78-87, 2007.
23. PETROVIC, Vladimir; STEFANOVIC, Vladisav. Dental Tissue- New Source for Stem Cells. The Scientific World Journal, v.9, p.1167-1177, 2009.
24. MIGUITA, LUCYENE, et al. A. Presença de marcadores de células-tronco mesenquimais em células de raspado de osso alveolar. In: XVIII Reunião de Pesquisa e XV Seminário de Iniciação Científica. Faculdade de Odontologia – USP, PA-145, 2011.
25. ARORA, VIPIN; ARORA, POOJA; MUNSHI A.K. Banking stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): Saving for the future. J Clin Pediatr Dent., 33(4), p. 289-294, 2009.
26. CEP- Centro de Educação Profissional. Células-tronco obtidas pelo Butantan já são testadas em humanos. Fonte: Agência Brasil. Disponível em <<http://www.cepcursos.com/celulas-tronco-obtidas-pelo-butantan-ja-sao-testadas-em-humanos.html>>. Publicado em: 20 ago 2012. Acesso em: 26 abr 2012.
27. HAU, GLEICE RENATA. et al. Levantamento preliminar sobre a possibilidade de obtenção de dentes de reposição a partir de células-tronco. Ci Biol. Saúde. 12(2), p.29-38, 2006.

28. IKEDA, ETSUKO *et al.* Fully functionbioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. PNAS, v.106, n.32, p.13475-13480, 2009.
29. ULMER, FRANZISKA *et al.* Stem cells- Prospects in Dentistry. Schweiz Monatsschr Zahnmed, v.120(10), p.860-872, 2010.
30. KERKIS, IRINA; CAPLAN, ARNOLD. Stem cells in dental pulp of deciduous teeth. Tissue Engineering: part B, v.18, n.2, p.129-138, 2012.
31. NOURBAKHS, NOSRAT, *et al.* Induced *in vitro* differentiation of neural-like cells from exfoliated deciduous teeth-derived stem cells. Int.J.Dev.Biol., n.55, p.189-195, 2011.
32. BANSAL, PUJA. SHED: No Loss, All Gain! Journal of Oral Health & Research, v.1, n.2, p.54-55, 2010.
33. TAGHIPOUR, ZAHRA, *et al.* Transplantation of undifferentiated and induced human exfoliated deciduous teeth-derived stem cells promote functional recovery of rat spinal Cord contusion injury model. Stem Cells and Development, v.21, n.10, p.1794-1802, 2012.
34. COSTA, ANDRE DE MENDONÇA. Reconstrução de defeitos ósseos cranianos em ratos com células-tronco com polpa dentária humana: estudo experimental de neoformação óssea. São Paulo, 2009. 96 f. Tese (Doutorado em Ciências)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
35. NASSIF, ALESSANDRA CRISTINA DA SILVA, *et al.* Estruturação de um banco de dentes humanos. Pesqui Odontol Bras., 17(Supl 1), p.70-4, 2003.
36. BRASIL. Resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011. <conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso441.pdf> Acesso em: 26 abr 2013.
37. VANZELLI, MARILIA; IMPARATO, JOSÉ CARLOS PETTOROSS. Banco de dentes: uma ideia promissora. Stomatos. 9(16), p.59-60, 2003.
38. COSTA, SIMONE DE MELO, *et al.* Dentes humanos no ensino odontológico: procedência, utilização, descontaminação e armazenamento pelos acadêmicos da Unimontes. Revista da Abeno. 7(1), p.6-12, 2007.
39. FREITAS, AMANDA *et al.* Uso de dentes humanos extraídos e os bancos de dentes nas instituições brasileiras de ensino de odontologia. Pesq Bras Odontoped Clin Integr, 12(1), p.59-64, 2012.
40. MIRANDA, GERALDO ELIAS; BUENO, FERNANDA CARNEIRO. Banco de dentes humanos: uma análise bioética. Rev Bioét., 20(2), p.255-66, 2012.
41. BRASIL. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. DOU de 6 fev.1997.
42. BRASIL. Sistema Nacional de Transplantes. Dúvidas mais frequentes sobre transplante. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/duvidas.htm>>. Acesso em: 26 abr 2012.
43. BRASIL. Portaria nº 904/00, Ministério da Saúde de 16 de agosto de 2000. DOU de 18 ago 2000.
44. UNESCO. International Declaration on Human Genetic Data. 2003

45. AAPD-American Academy of Pediatric Dentistry. Policy on Stem Cells. Oral Health Policies, 2008. Disponible em: <http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/P_StemCells.pdf>. Acceso em: 09 jul 2012.
46. BRASIL. Resolução 196/96, Conselho Nacional de Saúde, versão 2012. Disponible em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23_out_versao_final_196_ENCEP2012.pdf> Acceso em: 26 abr de 2013.
47. CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. Código de Ética Odontológica, 2012. Resolução CFO - 118/2012.20 f.
48. BRASIL, Resolução ANVISA RDC nº 33, de 17 de fevereiro de 2006. DOU de 20 fev 2006.
49. BRASIL, Resolução RDC nº 9, ANVISA, de 14 mar 2011. Disponible em: <http://www.poderesaude.com.br/portal/images/stories/Publicaes_SIM_-_16.03.2011_-_1.pdf>. Acceso em: 01 out 2012.
50. GARRIDO, RODRIGO GRAZINOLI; GARRIDO, FABIOLA de S.R.G. Informed Consent in Brazilian Forensic Genetics Acta Bioethica. (*in press*).

Fecha de recepción: 1 de abril de 2013

Fecha de aceptación: 18 de junio de 2013