PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Luciana Narahashi

TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO HUMANAS: AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS REGULATÓRIOS

Rio de Janeiro
2014

Luciana Narahashi

TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO HUMANAS: AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS REGULATÓRIOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária

Orientador: Humberto Pinheiro de Araújo
Co-orientador: Antonio Carlos Campos de Carvalho

Rio de Janeiro
2014

Catalogação na fonte
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Narahashi, Luciana

Terapias com células-tronco humanas: avaliação dos aspectos regulatórios/Luciana Narahashi. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2014.

101 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2014.
Orientador: Humberto Pinheiro de Araújo
Co-orientador: Antonio Carlos Campos de Carvalho

1. Células-Tronco. 2. Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos. 3. Vigilância Sanitária. I Titulo

Human stem cells therapy: regulatory aspects evaluation

Luciana Narahashi

TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO HUMANAS: AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS REGULATÓRIOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária

Aprovado em: 15 / 05 / 2014

BANCA EXAMINADORA

Antonio Eugenio Castro Cardoso de Almeida (Doutor)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Jorge Saad Nehme (Doutor)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Marcelo Salabert Gonzales (Doutor)
Universidade Federal Fluminense

Humberto Pinheiro de Araújo (Doutor) - Orientador
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e ao meu amor, pelo incentivo, pela força, por estarem ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu orientador, Prof. Humberto, pelo apoio, compreensão e atenção.

Ao meu co-orientador, Prof. Antonio, pela confiança em mim depositada.

Aos membros da banca examinadora, pelas sugestões na melhoria deste trabalho

Aos meus amigos, pelas risadas e pelo apoio.

À equipe médica que me acompanhou durante esse período.

RESUMO

As células-tronco constituem uma fonte ilimitada de tecidos para transplantes, representando assim, uma possibilidade de cura para diversas doenças. A regulamentação que envolve as terapias celulares não está completamente estabelecida no Brasil, com exceção das regulamentações que envolvem os transplantes de células-tronco hematopoéticas. Garantir a segurança e eficácia destas novas tecnologias representam um desafio para a Vigilância Sanitária. Os objetivos do presente trabalho consistiram em realizar um levantamento da legislação nacional e internacional acerca das terapias celulares e discutir a abordagem que poderá ser adotada para as terapias com células-tronco no Brasil. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório e qualitativo. A regulamentação das células-tronco hematopoéticas pode servir como base para a elaboração de normas para células-tronco pouco ou não manipuladas que serão utilizadas no mesmo local de origem. A maior complexidade está em torno de como serão tratadas perante a lei as células progenitoras sujeitas a muitas manipulações. A regulamentação internacional foi completamente estabelecida e pode servir como base para a elaboração da legislação nacional, no entanto, se deve ter cautela. A elaboração da legislação sanitária sobre o assunto em questão é de extrema importância para garantir a segurança da população, de modo que não impeça o progresso científico. A RDC 9/2011 da ANVISA representou um passo importante, uma vez que garante que as células-tronco sejam manipuladas dentro das Boas Práticas de Fabricação. No entanto, há questões que precisam ser resolvidas. Se as células-tronco forem tratadas como procedimentos individuais, poderão não suprir a demanda e gerar longas filas de espera. A Constituição Federal (1988) impede a comercialização de qualquer tecido ou substância humana, sendo inviável vender os produtos de células-tronco. Outro problema está na questão da acessibilidade destas terapias à população. Sendo assim, ainda há etapas importantes a serem concluídas, tanto no aspecto ético quanto no científico, para que seja elaborado um marco regulatório acerca das células-tronco no Brasil.

Palavras-chave: Células-tronco. Vigilância Sanitária. Terapias celulares

ABSTRACT

Stem cells are an unlimited source of tissues for transplantation, representing a possible cure for various diseases. The rules involving cell therapies is not fully established in Brazil, with the exception of regulations involving hematopoietic stem cells transplantation. Assure the safety and efficacy of these new technologies represent a new challenge for Health Surveillance. The objectives of this study were to conduct a survey of national and international laws about cell therapies and discuss the treatment approach that may be adopted for therapies with stem cells in Brazil. A bibliographic exploratory research was performed. The regulation of hematopoietic stem cells can serve as a basis for therapies with stem cell preparations that are not substantially manipulated or intended to be used for the same essential function in the recipient as in the donor. The greater complexity is how the stem cells substantially manipulated will be treated by the law. The international regulation was fully established and can serve as a basis for developing national laws; however, we must be careful. The development of health legislation is extremely important to ensure the safety of the population, however, should not obstruct the scientific progress. The RDC 9/2011 (ANVISA) was an important step, since it ensures that the stem cells are manipulated in Good Manufacturing Practices. However, there are issues that need to be solved. If the stem cells are treated as individual procedures, can not meet the demand and generate long queues. The Brazilian Federal Constitution (1988) prohibits the marketing of any component of human body, making it impossible to sell the stem cells products. Another issue is accessibility of therapies to the population. Thus, there are important steps to be completed to prepare a stem cells regulatory framework in Brazil.

Keywords: Stem Cells. Health Surveillance. Cell therapies

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hematopoese a partir de um precursor comum segundo Pappenheim. 19
Figura 2 – Modelos básicos de divisão das células-tronco. 21
Figura 3 – Espectro geral da hierarquia quanto à potencialidade das células-tronco. ...29
Figura 4 – Pesquisas clínicas realizadas em território nacional. 35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Doenças estudadas no Brasil. 36
Gráfico 2 – Causas de óbito no Brasil em 2010. 38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Relação de marcadores de células-tronco hematopoéticas. 25
Quadro 2 – Critérios para identificação de células-tronco mesenquimais. 26
Quadro 3 – Exemplos de pesquisas com células-tronco. 31
Quadro 4 – Vantagens da utilização do sangue periférico como fonte de células-tronco hematopoéticas. 45
Quadro 5 – Consultas públicas e Resoluções da ANVISA sobre pesquisas e terapias com células-tronco. 62
Quadro 6 – Total de embriões doados para pesquisa com células-tronco embrionárias no Brasil no ano 2007 a 2012.....65
Quadro 7 – Resumo dos dados informados no SisEmbrio referentes a embriões congelados pelos Bancos de Células e Tecidos Germinativos em 2011. 66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Algumas fontes de células-tronco mesenquimais e capacidade de diferenciação. 27
Tabela 2 – Células-tronco fetais possuem características de células-tronco embrionárias (pluripotentes) e adultas (mesenquimais). 28
Tabela 3 – Fases dos ensaios clínicos com células-tronco realizados no Brasil e registrados na ICTRP em agosto de 2013. 35
Tabela 4 – Algumas doenças tratáveis com células-tronco hematopoéticas. 41
Tabela 5 – Vantagens e desvantagens do uso de células-tronco hematopoéticas provenientes do sangue de cordão umbilical e placentário. 46
Tabela 6 – Indicações para transplantes de células-tronco hematopoéticas segundo o regulamento técnico de transplantes (2009). 58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ADI	Ação Direta de Inconstitucionalidade
AMB	Associação Médica Brasileira
ANMAT	*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina (Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASSP	Ato de Serviço de Saúde Pública
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BSCUP	Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário
BrasilCord	Rede Nacional de Bancos Públicos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplantes de Células-Tronco Hematopoéticas
CAT	Câmara Técnica de Terapias Celulares
CD	*Cluster of Differentiation* (Grupamento de Diferenciação)
CECMED	*Centro para El Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos* - Cuba (Centro para o Controle Estatal da Qualidade dos Medicamentos)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEMO	Centro de Transplante de Medula Óssea
c-Myc	Fator de Transcrição c-Myc
COFEPRIS	*Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios* - México (Comissão Federal para a Proteção contra Riscos Sanitários)
CFM	Conselho Federal de Medicina
CFO	Conselho Federal de Odontologia
CNCDO	Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CT	Células-Tronco

CTA	Células-Tronco Adultas
CTC	Centros de Tecnologia Celular
CTE	Células-Tronco Embrionárias
CTF	Células-Tronco Fetais e Extraembrionárias
CTH	Células-Tronco Hematopoéticas
CTM	Células-Tronco Mesenquimais
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
EMA	*European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FDA	*Food and Drug Administration* (Administração Federal de Drogas e Alimentos)
G-CSF	*Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (Fator Humano Estimulador de Colônias de Granulócitos)
HLA	*Human Leukocyte Antigen* (Antígenos Leucocitários Humanos)
HRSA	*Health Resources and Services Administration* (Administração de Recursos e Serviços em Saúde)
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform* (Plataforma Internacional de Registro de Estudos Clínicos)
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INHRR	Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” - Venezuela
INVIMA	*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos* - Colômbia (Instituto Nacional de Vigilância de Medicamentos e Alimentos)
iPSC	*Induced Pluripotent Stem Cells* (Células-Tronco Pluripotentes Induzidas)
ISP	*Instituto de Salud Pública de Chile* (Instituto de Saúde Pública do Chile)
KLF4	*Kruppel-like factor 4* (Fator transcricional KLF4)
MTA	Medicamentos de Terapia Avançada

MOA	Medula Óssea Amarela
MOV	Medula Óssea Vermelha
MS	Ministério da Saúde
Nanog	Nanog *Homeobox*
NMDP	*National Marrow Donor Program* – Estados Unidos (Programa Nacional de Doadores de Medula)
Oct3/4	*Octamer-Binding Transcription Factor 3/4* (Fator de Transcrição de Ligação a Octâmero 3/4)
OGM	Organismos Geneticamente Modificados
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REDOME	Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea
Rebec	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RENACORD	Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical
REREME	Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea
Rex1	RNA *exonuclease 1 homolog*
RNTC	Rede Nacional de Terapia Celular
RTT	Regulamento Técnico para Transplantes
SCUP	Sangue do Cordão Umbilical e Placentário
SisEmbrio	Sistema Nacional de Produção de Embriões
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
Sox	*Sex-Determining Region Y Protein* (Proteína da Região Y Determinante do Sexo)
SSEA4	*Stage-Specific Embryonic Antigen 4* (Antígeno Embrionário Estágio-Específico 4)
STAT3	*Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 3)
STF	Supremo Tribunal Federal
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCTH	Transplantes de Células-Tronco Hematopoéticas
EU	União Europeia
VGFR	*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (Receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16

2 CÉLULAS-TRONCO: UM BREVE HISTÓRICO 18

3 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO 21

3.1 CÉLULAS-TRONCO TOTIPOTENTES 22

3.2 CÉLULAS-TRONCO PLURIPOTENTES 22

3.3 CÉLULAS-TRONCO MULTIPOTENTES 23

3.3.1 Células-tronco hematopoéticas 24

3.3.2 Células-tronco mesenquimais 25

3.4 CÉLULAS-TRONCO FETAIS E EXTRA-EMBRIONÁRIAS 27

4 PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO 30

4.1 PESQUISAS BÁSICAS E PRÉ-CLÍNICAS 30

4.2 PESQUISAS CLÍNICAS 32

4.2.1 Ensaios clínicos com células-tronco adultas 34

4.2.2 Ensaios clínicos com células-tronco embrionárias e células-tronco pluripotentes induzidas 36

5 TERAPIAS CELULARES NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS 38

5.1 TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO 39

5.1.1 Terapias com células-tronco hematopoéticas de medula óssea 42

5.1.2 Terapias com células-tronco hematopoéticas do sangue periférico 43

5.1.3 Terapias com células-tronco hematopoéticas de cordão umbilical e placenta 45

6 TERAPIAS CELULARES E VIGILÂNCIA SANITÁRIA 47

6.1 VIGILÂNCIA SANITÁRIA: ORIGENS HISTÓRICAS 47

6.2 VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL 49

7 TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO NO BRASIL E SEUS ASPECTOS REGULATÓRIOS 51

7.1 ASPECTOS REGULATÓRIOS DAS TERAPIAS DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS.....51

8 ASPECTOS REGULATÓRIOS DAS PESQUISAS E TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS.....59

9 REGULAMENTAÇÃO DA ANVISA REFERENTE ÀS PESQUISAS E TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO 62

9.1 LEGISLAÇÃO SANITÁRIA REFERENTE ÀS TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS.....63

9.2 LEGISLAÇÃO SANITÁRIA REFERENTE ÀS PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS 65

9.3 LEGISLAÇÃO SANITÁRIA REFERENTE AOS ENSAIOS CLÍNICOS E PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO ADULTAS E EMBRIONÁRIAS.....67

10 REGULAMENTAÇÃO EUROPEIA E NORTE AMERICANA 70

11 DISCUSSÃO.....72

12 CONCLUSÃO 77

REFERÊNCIAS.....78

1 INTRODUÇÃO

A Ciência e seus progressos têm proporcionado benefícios para a humanidade, os quais podem resultar na elevação da expectativa e da qualidade de vida. As pesquisas com células-tronco tem sido realizadas com o intuito de caracterizar, manipular geneticamente, descobrir novas fontes, avaliar o potencial de diferenciação *in vitro* e *in vivo* e avaliar a segurança e a eficácia dos procedimentos que as utilizam. Vários estudos objetivam a utilização dessas células progenitoras para promover o reparo tecidual de órgãos e tecidos, a chamada terapia celular.

Células-tronco são precursores indiferenciados capazes de se autorenovar e originar diversos tipos celulares. São classificadas de acordo com seu potencial de diferenciação em: totipotentes, pluripotentes e multipotentes. Acredita-se que futuramente as terapias com células-tronco poderão oferecer a cura para doenças que hoje são considerados intratáveis, e para as quais, a única solução terapêutica é o transplante de órgãos.

A rápida evolução dos estudos que envolvem a aplicação terapêutica das células-tronco representa um grande desafio para a Vigilância Sanitária, pois a utilização destas tecnologias pode oferecer riscos aos receptores. Riscos estes relacionados à forma de obtenção, acondicionamento, manipulação, processamento, transporte e aplicação em terapias com células-tronco. Assim, várias ações são necessárias para que se granta a segurança e eficácia destes procedimentos/produtos, levando em consideração os rápidos avanços das pesquisas clínicas.

A análise crítica periódica da regulamentação vigente é de enorme importância para avaliar se as normas estão, de fato, garantindo a eficácia e segurança dessas terapias e concomitantemente, acompanhando a evolução do estado da arte e permitindo o avanço das pesquisas clínicas.

Diante deste fato, o presente trabalho objetiva revisar e analisar a legislação brasileira referente às pesquisas clínicas e terapias e discutir a abordagem de tratamento que poderá se adotada para as terapias com células-tronco, também levando em consideração a regulamentação internacional.

Para a realização deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório e qualitativo. Foram feitos levantamentos de artigos científicos e revisões em bancos de dados como: Portal da CAPES, Pubmed, Bireme, além da busca das legislações específicas no Saúde Legis, no Portal da legislação do Governo Federal e a utilização de livros texto. Adicionalmente, como material de apoio, foram feitas buscas em sistema de bases de dados na Internet, materiais publicados em jornais eletrônicos e fontes vindas de exposições orais. Vale ressaltar que as referências supracitadas foram utilizadas objetivando elaborar um trabalho atualizado, levando em consideração os rápidos avanços das pesquisas com células-tronco e também considerando que a literatura sobre este tema em especifico é bastante escassa.

Este trabalho encontra-se dividido em quatro partes. A 1ª parte apresenta informações básicas sobre células-tronco, como conceitos e classificações e traz o histórico de pesquisas e aplicações em terapias celulares. A 2ª parte analisa os aspectos regulatórios e consiste na listagem e comentários a respeito das normas brasileiras. A 3ª parte aborda sucintamente a regulamentação internacional (Estados Unidos e Europa) e a 4ª parte, consiste na discussão sobre como as células-tronco poderão ser tratadas pela legislação nacional, levando em consideração a regulamentação europeia.

2 CÉLULAS-TRONCO: UM BREVE HISTÓRICO

O termo “célula-tronco” (CT) (do alemão, *stammzelle*) foi introduzido na literatura científica em 1868 pelo biólogo alemão Ernst Haeckel (RAMALHO-SANTOS, WILLENBRING, 2007; RICHARDS, 2005). Este termo foi utilizado para descrever um organismo unicelular ancestral, o qual se presumia estar envolvido com a origem de todos os organismos multicelulares. Em 1877 Haeckel, na obra *Anthropogenie,* elucidou de uma maneira mais ampla o significado de célula-tronco:

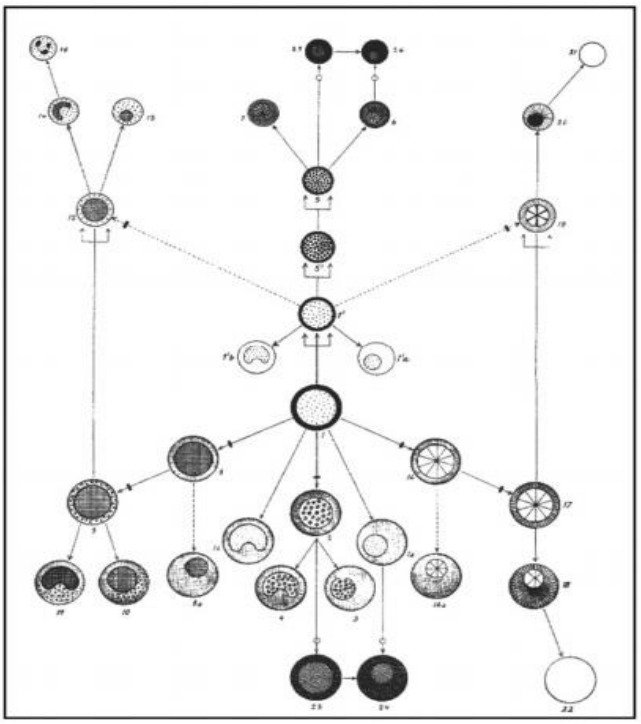
> O nome “célula-tronco” parece-me o mais simples e apropriado, porque todas as outras células dela provêm, e também porque, no seu sentido mais literal, é pai e mãe de incontáveis gerações de células das quais um organismo multicelular é mais tarde composto.[1]

Ou seja, segundo Haeckel, um ovo fertilizado poderia ser chamado de “célula-tronco”, pois teria a capacidade de dar origem a todas as células do organismo (RAMALHO-SANTOS, WILLENBRING, 2007).

No final do século XIX, os conceitos de CT já estavam sendo aplicados no campo da Hematologia. Artur Pappenheim (1896) adotou as concepções introduzidas por Haeckel para descrever a hematopoese. Em 1905 publicou a obra científica intitulada: “Atlas das Células Sanguíneas Humanas” (do alemão, *Atlas der Menschlichen Blutzellen)* na qual, em uma de suas gravuras, posicionou uma única célula no centro da ilustração (MAEHLE, 2011). Demonstrava assim, que esta célula central seria a precursora comum de todas as outras células do sistema sanguíneo (figura 1).

[1] HAECKEL, 1877 *apud* MAEHLE, 2011.

Figura 1 – Hematopoese a partir de um precursor comum segundo Pappenheim.[2]



Fonte: (PAPPENHEIM, 1905 *Apud* RAMALHO-SANTOS, WILLENBRING, 2007).

O processo de formação do sangue havia sido anteriormente estudado por diversos pesquisadores, dentre eles, Ernst Neumann que em 1868 demonstrou que a hematopoese ocorria na medula óssea de humanos e dos demais mamíferos (RAMALHO-SANTOS, WILLENBRING, 2007). Seu estudo serviu como base para diversas pesquisas acerca do processo de formação do sangue. No entanto, o termo “célula-tronco” foi utilizado pelo pesquisador somente em 1912, para referir-se ao precursor comum de todas as células sanguíneas. Em contrapartida, Paul Ehrlich e Adolf Lazarus, defensores da “doutrina dualista”, propuseram que os linfócitos eram formados no sistema linfático, enquanto os eritrócitos e leucócitos, na medula óssea (EHRLICH, LAZARUS, 1900; MAEHLE, 2011) possuindo, portanto, células precursoras diferentes.

As discussões a respeito da existência de um precursor comum para o sistema hematopoético permaneceram até 1961, ano em que os cientistas canadenses James

[2] PAPPENHEIM, 1905 *Apud* RAMALHO-SANTOS, WILLENBRING, 2007.

Till e Ernest McCulloch demonstraram que a medula óssea abriga CT com capacidade de originar todas as células sanguíneas (TILL, MCCULLOCH, 1961). Os pesquisadores expuseram camundongos a altas doses de radiação e posteriormente, transplantaram células da medula óssea de camundongos não expostos, observando então, a reconstituição de todo o sistema hematopoético. Este estudo rendeu aos dois cientistas em 2005 o Prêmio Lasker de Pesquisa Médica Básica onde foram considerados os "descobridores das células-tronco" por terem de fato, encontrado e comprovado a existência destas (LASKER, 2005).

A descoberta de Till e McCulloch incentivou a busca por outras fontes de CT e estimulou pesquisas com o intuito de isolar e cultivar tais células para estudar suas características (LASKER, 2005), além de ter fornecido base teórica para as terapias que anteriormente já utilizavam células de medulas ósseas humanas.

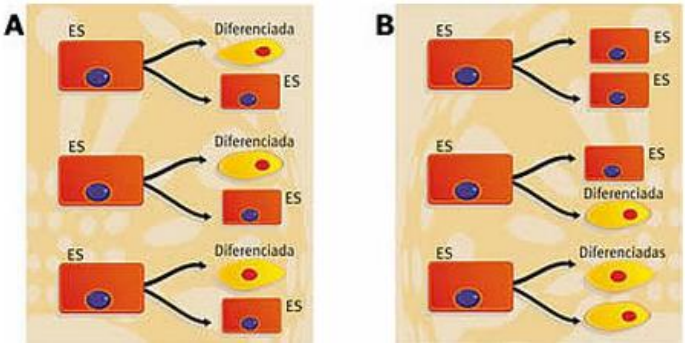
Em 1998 os grupos de Thomson e de Shamblott conseguiram isolar células provenientes de blastocistos humanos (doados por casais em tratamento para infertilidade) e células germinativas oriundas de gônadas de fetos abortados, respectivamente. Estas células, denominadas células-tronco embrionárias (CTE), demonstraram capacidade de diferenciação em todos os tecidos do corpo (THOMSON, *et al.* 1998; SHAMBLOTT, *et al*. 1998; PERA, REUBINOFF, TROUNSON, 2000).

Oito anos após o isolamento das CTE, os pesquisadores Shinya Yamanaka e Kazutoshi Takahashi, com base em estudos realizados por John B. Gurdon em 1962, induziram a reprogramação de células diferenciadas de camundongos para um estágio indiferenciado, pela transdução de fatores de transcrição característicos de CTE (Oct3/4, Sox2, KLF4 e c-Myc). Estas foram denominadas células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC - *induced pluripotent stem cells*) (TAKAHASHI, YAMANAKA, 2006). Em 2007 os mesmos pesquisadores obtiveram iPSC a partir de células humanas (TAKAHASHI, *et al.* 2007). Diante deste fato, Yamanaka e Takahashi quebraram o dogma de que a diferenciação celular seria um processo unidirecional, iniciando uma nova fase da biologia das CT. Gurdon e Yamanaka foram ganhadores do Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2012.

3 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO

As CT são precursores indiferenciados que possuem habilidade de auto-renovação (células-mães originam células-filhas semelhantes) e capacidade de diferenciação em diferentes linhagens celulares mediante a estímulos (MORRISON, *et al*. 1997). As CT podem seguir dois modelos básicos de divisão: determinístico ou estocástico. No primeiro, durante a divisão sempre será gerada uma CT “filha” e uma célula diferenciada (figura 2-A). Já no modelo de divisão aleatória ou estocástica, algumas CT geram somente CT “filhas”; outras CT geram apenas células diferenciadas e outras CT geram uma outra CT e uma célula diferenciada. Ou seja, neste segundo modelo podem ser geradas diversas combinações de células (figura 2-B) (CARVALHO, 2001).

Figura 2 – Modelos básicos de divisão das células-tronco.



Fonte: (CARVALHO, 2001).

As CT segundo Pappa e Anagnou (2009), são classificadas de acordo com seu potencial de diferenciação, segundo uma hierarquia estabelecida em:

- Células-tronco totipotentes – células-tronco presentes no zigoto
- Células-tronco pluripotentes – células-tronco embrionárias
- Células-tronco multipotentes – células-tronco adultas

3.1 CÉLULAS-TRONCO TOTIPOTENTES

O desenvolvimento humano inicia-se na fecundação quando um gameta masculino une-se ao gameta feminino, dando origem ao zigoto. Este, graças ao processo de clivagem (divisões mitóticas repetidas), transforma-se em um ser multicelular (MOORE, PERSAUD, TORCHIA, 2008). As células do zigoto são totipotentes, ou seja, possuem a capacidade de originar todos os tipos celulares do embrião e aos tecidos extra-embrionários. Com o desenvolvimento embrionário, as CT vão perdendo gradualmente a sua totipotencialidade (MITALIPOV, WOLF, 2009).

3.2 CÉLULAS-TRONCO PLURIPOTENTES

Aproximadamente em quatro dias após a fecundação, forma-se o blastocisto, composto pelo trofoblasto e embrioblasto. O primeiro consiste em uma camada celular externa que origina a parte embrionária da placenta e o segundo é formado por uma massa celular interna, que forma o embrião (MOORE, PERSAUD, TORCHIA, 2008). No embrioblasto são encontradas as CTE, as quais possuem capacidade de originar as células dos três folhetos embrionários (endoderma, mesoderma e ectoderma) sendo, portanto, pluripotentes. No entanto, estas células perdem a propriedade de diferenciação em tecidos extraembrionários de acordo com o desenvolvimento embrionário (MITALIPOV, WOLF, 2009). Segundo Carvalho (2001), as CTE quando reintroduzidas em embriões de camundongo, dão origem a células de todos os tecidos de um animal adulto, inclusive às células germinativas. No entanto, apenas uma CTE não é capaz de gerar um embrião. Isso significa que tais células não são totipotentes, como o óvulo fertilizado.

Em condições específicas, podem ser isoladas, cultivadas e expandidas indefinidamente, mantendo-se em estágio indiferenciado (PERA, REUBNOFF, TROUNSON, 2000). Entretanto, as CTE durante longos tempos de cultivo e expansão,

podem apresentar cariótipos anormais com trissomia dos cromossomos 12 ou 17 e amplificações gênicas em regiões do cromossomo 20, que são associadas à transformação oncogênica (LEFORT, *et al.* 2008). Acredita-se que essas alterações cromossômicas são resultantes de um processo denominado adaptação à cultura celular[3] (BEN-DAVID, MAYSHAR, BENVENISTY*,* 2011).

Os estudos moleculares permitiram identificar diversos marcadores de CTE. Os fatores de transcrição Oct 3/4, Sox2, Nanog, c-Myc e STAT3 atuam na manutenção do estágio de pluripotência. Sendo que Oct 3/4, STAT3 e KLF4 são responsáveis pela capacidade de auto-renovação das CTE (CARTWRIGHT, *et al.* 2005; LI, *et al*. 2005; NIWA, MIZAKI, SMITH, 2000; NIWA, *et al* . 1998).

3.3 CÉLULAS-TRONCO MULTIPOTENTES

Durante e após a diferenciação completa do embrião, são encontradas pequenas populações de células-tronco adultas (CTA), de caráter multipotente, logo com plasticidade menor, diferenciando-se somente em linhagens relacionadas ao seu tecido de origem (MITALIPOV, WOLF, 2009). Segundo Voog, *et al* (2008), as CTA residem em microambientes especializados, exercem um importante papel na manutenção da homeostase tecidual e na substituição de células mortas por envelhecimento, injúria ou lesão.

A fonte de CTA melhor estabelecida é a medula óssea, onde residem células-tronco hematopoéticas (CTH) e células-tronco mesenquimais (CTM). As primeiras formam as células do sangue e do sistema imune, as segundas, possuem a capacidade de diferenciação em linhagens celulares mesodérmicas, como condrócitos, osteoblastos, adipócitos e mioblastos (SOUZA, *et al.* 2010). Estudos revelam a

[3] Acredita-se que a adaptação à cultura celular esteja vinculada a uma vantagem seletiva que algumas CTE desenvolvem como meio de aumentar sua proliferação e manterem-se vivas por mais tempo em condições artificiais. Este processo está associado à possibilidade de formação de tumores (BEN-DAVID, MAYSHAR, BENVENISTY*,* 2011; HARRISON, *et al.* 2009).

presença das CTA além da medula óssea, como no fígado, pele, cérebro, tecido gorduroso, coração e intestino delgado (ARAÚJO, *et al*. 2005; SLACK, 2000).

As CTA apresentam-se de modo distinto de acordo com o nicho em que estão localizadas. As CTH presentes no nicho osteoblástico, que possui baixo teor de oxigênio, encontram-se em estado quiescente, enquanto no nicho vascular, rico em oxigênio, estão em constante proliferação (YIN, LI, 2006).

3.3.1 Células-tronco hematopoéticas

As CTH são definidas como células clonogênicas as quais possuem capacidade de auto-renovação e de diferenciação em todas as células do sistema hematopoético (GUNSILIUS, GASTL, PETZER, 2001). É a classe de CT mais estudada, há relatos de pesquisas com estas células desde 1896 por Pappenheim.

Acredita-se que em virtude da curta duração das células sanguíneas, as CTH encontram-se em constante proliferação durante toda a vida. A concentração de CTH presente na medula óssea varia entre 0,01% a 0,03% e a concentração circulante no sangue periférico é em torno de 0,001% (ABDELHAY, *et al*. 2009).

Outra fonte de CTH bem estabelecida é o sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP), no entanto, de acordo com Rodriguez-Pardo e Vernot (2013), a quantidade de CTH obtida a partir destas fontes é reduzida, o que vem a ser um obstáculo para a aplicação clínica.

Ainda não foi identificado um marcador expresso exclusivamente pelas CTH, no entanto, sabe-se que a ausência da expressão de CD38 e HLA (Antígenos Leucocitários Humanos - *Human Leukocyte Antigen*) classe II e a presença de alguns marcadores (quadro 1) definem esta população celular (GUNSILIUS, GASTL, PETZER, 2001; WOGNUM, EAVES, THOMAS, 2003).

Quadro 1 – Relação de marcadores de células-tronco hematopoéticas.

Marcador	**Expressão**
CD 34 Antígeno de superfície	Expresso por 1% a 3% das CTH de medula óssea, de 0,8 a 1,2% CTH de cordão umbilical e de 0,1 a 0,2% no sangue periférico (1,2). * Marcador atualmente utilizado para quantificação de progenitores hematopoéticos em terapias celulares.
CD 133 (AC133) Glicoproteína transmembrana	Expresso pela maioria, mas por não todas as células CD34 positivas ($CD34^+$). Não está presente em progenitores eritróides (2,3,4).
CD117 Receptor de fator de célula-tronco	Expresso tanto por CTH, quanto em tecidos não hematopoéticos e células tumorais, 2/3 das CTH $CD34^+$ co-expressam o CD117. A população $CD34^+$, CD177 positivas ($CD117^+$) contém células com alta atividade clonogênica (2,5,6).
VEGFR1 Receptor de fator de crescimento endotelial vascular	Expresso por cerca de 5% das células $CD34^+$ de cordão umbilical e do fígado fetal (2).

Fonte: (1- GUNSILIUS, GASTL, PETZER, 2001; 2- WOGNUM, EAVES, THOMAS, 2003; 3- YIN, *et al*. 1997; 4- MIRAGLIA, *et al.* 1997; 5- MIETTINEN, LASOTA, 2005; 6- RODRIGUEZ-PARDO, VERNOT, 2013).

3.3.2 Células-tronco mesenquimais

Células-tronco mesenquimais (CTM) são células-tronco adultas não hematopoéticas, que receberam esta denominação por derivarem do mesoderma embrionário (SINGER, CAPLAN, 2011). Foram isoladas primeiramente na década de 50 a partir da medula óssea (VIA, FRIZZIERO, OLIVA, 2012), no entanto, estudos posteriores revelaram que as CTM podem ser encontradas em quase todos os tecidos do corpo (KLINGEMANN, MATZILEVICH, MARCHAND, 2008). Segundo Bydlowski (2009), as CTM estão presentes tanto no indivíduo adulto, quanto no feto, onde estão localizadas no fígado, baço, timo e pulmão.

A Sociedade Internacional de Terapia Celular estabeleceu três critérios mínimos para que uma CT seja caracterizada como CTM (DOMINICI, *et al*. 2006) (quadro 2).

Quadro 2 – Critérios para identificação de células-tronco mesenquimais.

1. Devem ser aderentes ao frasco de cultivo.
2. ≥ 95% devem expressar os antígenos de superfície CD105, CD90 e CD73 e não expressar (≤ 2%) os antígenos de superfície CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79α ou CD19 e HLA classe II.
3. Devem ser capazes de se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e condroblastos sob condições padrão de diferenciação *in vitro.*

Fonte: (DOMINICI, *et al*. 2006).

Apesar da aderência ao frasco de cultivo ser uma propriedade bem descrita das CTM, pesquisas demonstraram que também é possível cultivá-las sem adesão ao frasco, sob condições de culturas muito específicas (BAKSH, DAVIES, ZANDSTRA, 2003; DOMINICI, *et al*. 2006).

A expressão de antígenos de superfície permite uma rápida caracterização da população celular. Para que uma célula-tronco seja identificada como CTM, foi proposto que estas células devem expressar CD105, CD73 e CD90. As mesmas não devem expressar marcadores hematopoéticos como CD45 (marcador de leucócitos), CD34 (marcador de CTH primitiva), CD14 e CD11b (expresso em macrófagos e monócitos), CD79α e CD19 (marcadores de células B) e HLA-DR (DOMINICI, *et al*. 2006).

Na tabela 1 estão relacionadas algumas fontes de CTM com seus respectivos potenciais de diferenciação multilinhagem.

Tabela 1 – Algumas fontes de células-tronco mesenquimais e capacidade de diferenciação.

Fontes	Potencial de diferenciação
Medula óssea	Osteócitos (1,3,4), adipócitos (1,3,4), condrócitos (2,3,4), células neurais (4)
Tecido adiposo	Osteócitos (1,5), adipócitos (1,5,6), condrócitos (5), mioblastos (5), células neurais (5)
Pele	Osteócitos (1), adipócitos (1)
Sangue periférico	Osteócitos (7), adipócitos (7), fibroblastos (7)
Polpa dental	Osteócitos (8,9) adipócitos (8,9) condrócitos (8,9) odontoblastos (8), miócitos (10),
Membranas sinoviais	Osteócitos (11), adipócitos (11), condrócitos (11)
Osso trabecular	Osteócitos (12,13), adipócitos (12,13), condrócitos (12,13)
Músculo esquelético	Osteócitos (14), adipócitos (14), condrócitos (14)
Sangue menstrual	Osteócitos (15), adipócitos (15), condrócitos (15), células neurais (15), cardiomiócitos (15,16)

Fonte: (1- AL-NBAHEEN, *et al.* 2013; 2- JOHNSTONE, *et al*. 1998; 3- COVAS, *et al.* 2003; 4- ZHENG, *et al.* 2013; 5- ZAVAN, *et al.* 2010; 6- RODRIGUEZ, *et al*. 2005; 7- ZVAIFLER, *et al.* 2000; 8- ESLAMINEJAD, *et al.* 2010; 9- BRANDON*, et al*. 2008; 10- ZHANG, *et al.* 2006; 11- DE BARI, *et al.* 2001; 12- SAKAGUCHI, *et al.* 2004; 13- TULI, *et al.* 2003; 14- ASAKURA, KOMAKI, RUDNICKI, 2001; 15- PATEL*, et al*. 2008; 16- HIDA*, et al*. 2008).

3.4 CÉLULAS-TRONCO FETAIS E EXTRA-EMBRIONÁRIAS

Estudos recentes apontam as células-tronco fetais e extra-embrionárias (CTF) como uma nova e ampla classe de CT.

As CTF exibem marcadores característicos de células-tronco pluripotentes, sugerindo que podem ser biologicamente mais próximas das CTE. No entanto, também demonstraram atender aos critérios mínimos estabelecidos pela Sociedade Internacional de Terapia Celular, sendo considerada por alguns autores como CTM, ou seja, células-tronco adultas (tabela 2).

Tabela 2 – Células-tronco fetais possuem características de células-tronco embrionárias (pluripotentes) e adultas (mesenquimais).

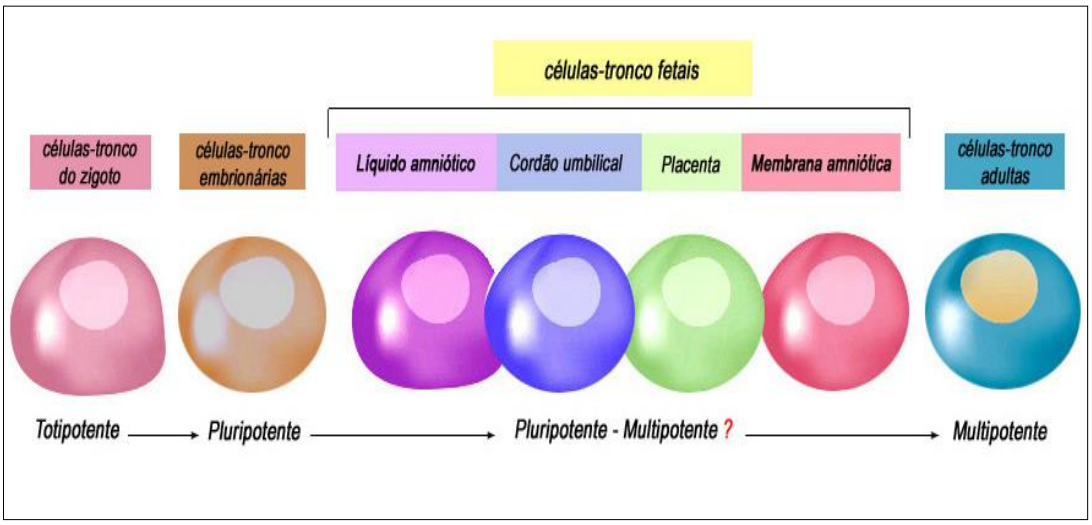
	CD105	CD90	CD73	Osteócitos	Adipócitos	Condrócitos	CTE	Autores
LA	X	X	X	X	NA	X	SSEA-4 Oct4 Nanog	1
	X	X	X	NA	NA	NA	Oct4 Nanog Rex1	2
	X	X	X	X	X	X	Oct4 Sox2	3
COU	X	X	NA	NA	NA	NA	Oct4 Nanog Rex1 Sox2	4
	X	X	X	X	X	NA	NA	5
	NE	X	X	X	X	X	SSEA-4 Oct4 Sox2	6
PLA	NA	NA	NA	X	X	NA	SSEA-4 Nanog Oct4	7
	X	X	X	X	X	NA	NA	8
	X	X	X	X	X	X	NA	9

NA = não avaliado; NE = não expresso; X = expressão detectada; LA = líquido amniótico, COU = cordão umbilical; PLA = placenta.

Fonte: (1- CHIAVEGATO, *et al.* 2007; 2- DAVYDOVA, *et al.* 2009; 3- ROUBELAKIS, *et al.* 2011; 4- WEISS, *et al.* 2006; 5- FANG, *et al.* 2012; 6- PATEL, *et al.* 2013; 7- ILANCHERAN, *et al.* 2007; 8 CAO, *et al.* 2012; 9 ULRICH, *et al.* 2013).

Acredita-se então, que as CTF possuem uma plasticidade intermediária entre células-tronco pluripotentes e células-tronco multipotentes (PAPPA, ANAGNOU, 2009) (figura 3).

Figura 3 – Espectro geral da hierarquia quanto à potencialidade das células-tronco.



Fonte: (PAPA, ANAGNOU, 2009). Figura adaptada pelo autor.

As CTF podem ser obtidas a partir de tecidos fetais como sangue, fígado e medula óssea (CAMPAGNOLLI, *et al.* 2001) ou a partir das estruturas de suporte extra-embrionárias como cordão umbilical, placenta e líquido amniótico, que também são de origem fetal (PAPPA, ANAGNOU, 2009). É importante ressaltar que as CT do cordão umbilical estudadas neste caso, são CTM presentes na estrutura do cordão umbilical e não as CTH presentes no sangue do mesmo.

As CTF provenientes de estruturas extra-embrionárias são obtidas em abundância e provêm de materiais que normalmente são descartados após o nascimento, não envolvendo, portanto, questões éticas associadas às pesquisas com CTE (MARCUS, WOODBURY, 2008).

4 PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO

Os estudos realizados por Till e McCulloch (1961), incentivaram à comunidade científica a buscar por outras fontes de CT. Diversas pesquisas, em diferentes fases, têm sido realizadas com o intuito de desenvolver e avaliar a aplicação destas células para o tratamento de doenças.

4.1 PESQUISAS BÁSICAS E PRÉ-CLÍNICAS

As pesquisas básicas, de modo geral, têm o objetivo de testar e caracterizar *in vitro* as CT cultivadas. Segundo Acero (2011), são estudos *in vitro* com o intuito de caracterizar, obter novas fontes de células, estabelecer cultura celular, manipular geneticamente, identificar substâncias secretadas, avaliar a plasticidade, entre outros. Também vem sendo realizadas investigações com CT nas áreas de farmacologia e toxicologia para testar novas drogas em células humanas específicas e diferenciadas (ACERO, 2011) (quadro 3). O grupo de Kraushaar (2012) relata que a utilização de cardiomiócitos derivados a partir de iPSC pode ser uma opção promissora para o tratamento de doenças cardíacas. Acredita-se que a partir destas células poderão ser realizados testes de fármacos e assim, oferecer um tratamento individual para cada caso.

As pesquisas pré-clinicas envolvem a utilização de modelos animais para testar *in vivo* os efeitos terapêuticos e deletérios das CT (quadro 3). De acordo com Lieberthal e Nigam (2000), as informações obtidas a partir de testes *in vitro* devem ser consistentes também em modelos *in vivo* antes de se avançarem com estudos mais amplos em humanos.

Quadro 3 – Exemplos de pesquisas com células-tronco.

Pesquisa Básica
• Obtenção de novas fontes de células-tronco (1, 2, 3). • Estabelecimento e aprimoramento de cultura celular (4, 5, 6). • Caracterização biológica (curvas de crescimento, aderência *ao* frasco de cultivo, *marc*adores moleculares) (1, 7, 8). • Avaliação de alterações cromossômicas (5, 9, 10). • Estudo da capacidade de diferenciação *in vitro* (7, 11, 12, 13). • Manipulações genéticas (12, 14, 15, 16). • Resistência celular (congelamento, descongelamento, criopreservação) (5, 17,18). • Testes farmacológicos e toxicológicos com células-tronco (19, 20, 21).
Pesquisa pré-clínica
• Injeção das células-tronco em modelos animais - Avaliação dos efeitos terapêuticos e/ou deletérios (1, 17, 22, 23, 24, 25).

Fonte: (1- HOSODA, 2012; 2- DA SACCO, *et al.* 2010; 3- RODRIGUEZ, *et al.* 2005; 4- KOIKE, *et al*. 2012; 5- SUERMORI, *et al*. 2006; 6- TSAI, *et al.* 2004; 7- GUAN, *et al*. 2010; 8- ESLAMINEJAD, *et al*. 2010; 9- BEN-DAVID, MAYSHAR, BENVENISTY, 2011; 10- TAAPKEN, *et al.* 2011; 11- DE ROSA, *et al.* 2011; 12- ZHANG, *et al.* 2009; 13- COVAS, *et al.* 2003; 14- KOBAYASHI, *et al.* 2012; 15- GALENDE*, et al.* 2010; 16- TAKAHASHI, YAMANAKA, 2006; 17-STEIGMAN, *et al.* 2008; 18- WOODBURY, *et al.* 2006; 19- BRAAM, *et al.* 2010; 20- MORETTI, *et al.* 2010; 21- PENG, *et al.* 2010; 22- FANG, *et al.* 2012; 23- CONSTANTIN, *et al*. 2009; 24- ATALA, *et al.* 2008; 25- CHIAVEGATO*, et al*. 2007).

Com base nas pesquisas básicas e pré-clínicas já utilizadas, pôde-se estabelecer uma comparação entre a utilização de CTM e CTE em terapias celulares. As CTE possuem uma maior plasticidade tendo, portanto, capacidade de diferenciação em todos os tecidos do corpo, porém, estudos pré-clínicos revelaram que a injeção deste tipo celular pode promover a formação de tumores e rejeição imunológica (CHOI, *et al.* 2012; NUSSBAUM, 2007). As iPSC, por outro lado, não provocam rejeição imunológica devido à utilização de células do próprio paciente e podem ser induzidas a diferenciarem-se em qualquer tecido, mas não está descartada a possibilidade do desenvolvimento de tumores após a injeção destas células.

As CTM possuem capacidade limitada de diferenciação, em contrapartida, estudos revelaram que possuem função imunossupressora e podem ser isoladas a partir de muitas fontes como medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical (CHOI, *et al.* 2012).

4.2 PESQUISAS CLÍNICAS

Os estudos clínicos, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), podem ser definidos como (ANVISA, 2013):

> Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.

A pesquisa com seres humanos envolve uma série de aspectos morais e éticos. A última atualização da Declaração de Helsinque em 2008 traz um conjunto de princípios, onde foi adicionado o 19º item, o qual afirma: “Todo ensaio clínico deve ser registrado em um banco de dados acessível ao público antes do recrutamento do primeiro sujeito” (HELSINQUE, 2008).

Tendo em vista o princípio supracitado e adicionalmente, os episódios de deficiências estruturais na condução de ensaios com humanos, tais como: negligências regulatórias e normativas, deficiências na confidencialidade dos dados, alterações e vieses nas publicações de resultados, buscaram-se tornar mais “transparente”, por meio da divulgação, as pesquisas com seres humanos (ACERO, 2011).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) coordena uma Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos, a ICTRP (*International Clinical Trials Registry Platform*) que permite a busca de pesquisas clínicas, dentre elas, os estudos com CT. A ICTRP não admite que as inscrições de ensaios clínicos sejam feitas na mesma, estes devem ser realizados diretamente em uma das 18 plataformas que compõem a rede.

Em 2011, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec) foi incorporado à ICTRP, sendo assim, os registros brasileiros passaram a ser integrados automaticamente à plataforma (VALVERDE, 2011). O Rebec foi criado 2010 e é um projeto conjunto com o Ministério da Saúde (MS), com a Organização Pan Americana da Saúde (OPAS) e com a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), seu comitê executivo é composto pelas instituições citadas anteriormente e pela ANVISA (MS, 2013).

Os registros na ICTRP facilitam a divulgação dos resultados de pesquisas, permitem a replicabilidade dos ensaios pela comunidade cientifica, facilitam o recrutamento de pacientes, tornam possível a identificação de erros no início da pesquisa, permitem aos pesquisadores conhecer e identificar ensaios de comum interesse e a colaborarem entre si (ICTRP, 2013; ACERO, 2011).

De acordo com RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 36, de 27 de junho de 2012 da ANVISA, inciso XVIII, artigo 1º (anexo I) (BRASIL, 2012a):

> Para estudos clínicos fase I, II, III e IV, deve-se apresentar comprovante de registro da pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos ou comprovante de submissão; ou, no caso de pesquisas já registradas em outros registros primários da *International Clinical Trials Registration Platform* (ICTRP/OMS) antes da vigência desta Resolução, este comprovante de registro será aceito para atender ao disposto neste inciso.

Ou seja, todas as pesquisas clínicas brasileiras devem ser inseridas no Rebec ou em outra plataforma internacional ligada à ICTRP. No entanto, ainda não há registros de pesquisas brasileiras com CT no banco de dados nacional.

Adicionalmente, para que qualquer pesquisa com seres humanos seja realizada no Brasil, deve ser submetida primeiramente ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que tem como atribuição principal garantir a proteção da população frente aos ensaios clínicos (BRASIL, 2013a).

Os ensaios clínicos com CT de modo geral, têm o objetivo de testar e padronizar a dose celular mais adequada, as melhores vias de administração, os tipos celulares mais apropriados, o momento adequado para realização dos implantes, avaliar a eficácia, os efeitos adversos (ACERO, 2011; EMRTCC, 2004) e a segurança dos procedimentos. Os estudos clínicos são divididos em quatro fases (SANTOS, FERREIRA, 2009; INCA, 2010; BRASIL, 1997a; ANVISA, 2013):

- **Fase I:** Estudo realizado em pequenos grupos de pessoas, com o objetivo de avaliar a segurança do tratamento.
- **Fase II:** Estudo ampliado para uma amostra maior, com objetivo de avaliar a eficácia e o grau de segurança a curto prazo.

- **Fase III:** Estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (população mínima de 800 pessoas).
- **Fase IV:** Estudo realizado após a comercialização, com o objetivo de confirmar os resultados obtidos na fase III, monitorar a eficácia e coletar mais informações sobre os efeitos indesejáveis a longo prazo.

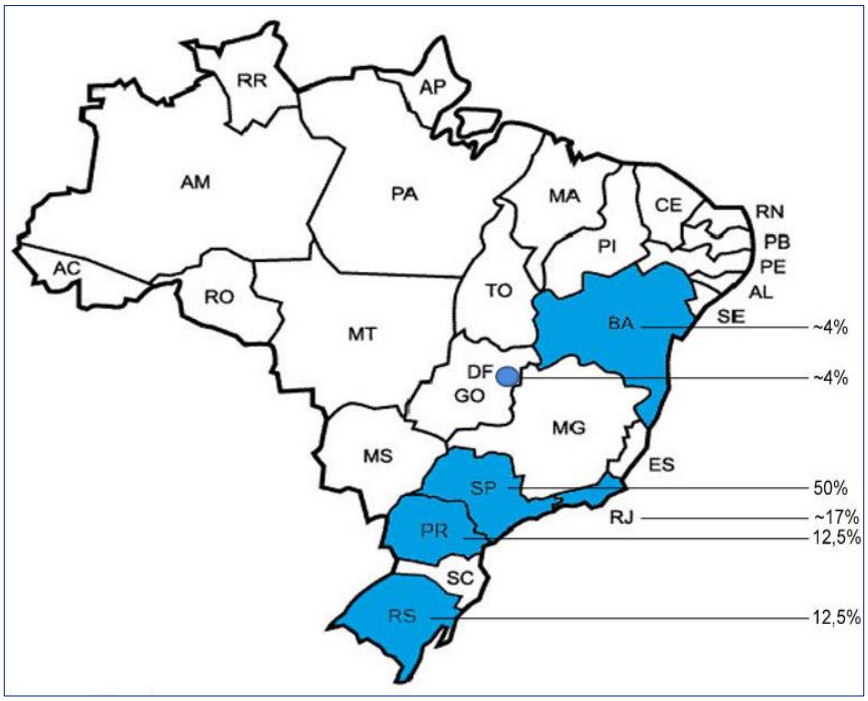
Vale ressaltar que no Brasil ainda não existe regulamentação específica para pesquisas clínicas com CT, a descrição supracitada das fases dos estudos são referentes aos estudos em seres humanos com fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos (BRASIL, 1997a).

4.2.1 Ensaios clínicos com células-tronco adultas

Na ICTRP estão inscritos 24 ensaios clínicos desenvolvidos no Brasil, todos com CTA, a maioria com CT autólogas de medula óssea. 14 pesquisas encontram-se recrutando voluntários e 13 pesquisas não estão reunindo pacientes[4]. Foram documentadas 12 pesquisas em São Paulo (SP), quatro no Rio de Janeiro (RJ), uma na Bahia (BA), uma no Distrito Federal (DF), três no Rio Grande do Sul (RS) e três no Paraná (PR) (figura 4).

[4] Pesquisa (A) realizada a partir do item: "*advanced search*" (pesquisa avançada), termo: "*stem cells*" (células-tronco) no campo "*intervention*" (intervenção), "*recruitment status: all*" (*status* de recrutamento: todos) e "*countries of recruitment* (países de recrutamento)*: Brazil"*. Pesquisa (B) realizada a partir do item "*advanced search*", termo: "*stem cells*" no campo "*title*", "*recruitment status: all*" e "*countries of recruitment: Brazil"*. Posteriormente, os dados de (A) e (B) foram compilados. Pesquisa realizada em agosto de 2013.

Figura 4 – Pesquisas clínicas realizadas em território nacional.



Fonte: próprio autor.

As cinco primeiras pesquisas foram registradas nos anos de 2006 e 2007, onde quatro destas estão em fase III (tabela 3).

Tabela 3 – Fases dos ensaios clínicos com células-tronco realizados no Brasil e registrados na ICTRP em agosto de 2013.

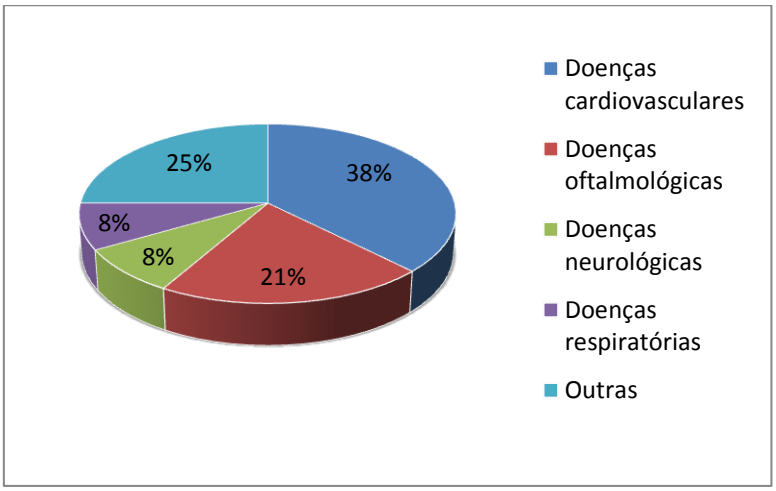
Fase	I	I e II	II	II e III	III	C
Nº de estudos	9	7	2	1	4	1

Fonte: (ICTRP, 2013). C = Estudo completado

Dos 24 estudos nacionais registrados, somente um estudo realizado em SP publicou os resultados obtidos e encontra-se com o status “completado”. A pesquisa ficou ativa por 10 meses e buscava testar o efeito das CT autólogas de medula óssea para o tratamento de enfisema pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica, no

entanto, devido ao baixo número de voluntários recrutados (n=4), o estudo foi encerrado sem conclusões definitivas (ICTRP, 2012). A maioria dos ensaios visa o tratamento de doenças cardiovasculares (gráfico 1).

Gráfico 1 - Doenças estudadas no Brasil.



Fonte: próprio autor.

4.2.2 Ensaios clínicos com células-tronco embrionárias e células-tronco pluripotentes induzidas

Ao todo, estão registrados 1.826 ensaios[5] com CT na ICTRP. Dentre eles, estão inclusos 11 estudos com CTE, no entanto, ainda não há pesquisas clínicas brasileiras com este tipo celular registradas na plataforma.

O primeiro ensaio clínico em humanos com CTE aprovado pela FDA foi realizado em 2010 pela empresa americana *Geron Corporation.* O grupo de Keirstead induziu a diferenciação de CTE humanas em oligodendrócitos e posteriormente, os injetou em pacientes com lesões na medula espinhal. Segundo dados publicados pela Geron em

[5] Pesquisa realizada a partir do item: "*advanced search*", termo: "*stem cells*" no campo "*intervention"* e "*recruitment status: all*", em agosto de 2013.

2011, não foram observadas formações de teratomas, nem reações adversas graves, no entanto, a empresa não divulgou mais nenhum resultado (GERON CORPORATION, 2012).

Em janeiro de 2012, o grupo de Steven Schwartz diferenciou CTE humanas em células de retina e as injetou em duas pacientes, uma com degeneração macular relacionada à idade e outra com distrofia macular de Stargardt, ambas as doenças consideradas intratáveis. Durante quatro meses de tratamento não foi observada a formação de teratomas, descolamento de retina ou hiperproliferação celular (SCHWARTZ, *et al.* 2012). As pacientes, segundo os pesquisadores, apresentaram melhora significativa na capacidade visual. No entanto, é preciso acompanhar com cautela o processo de recuperação e realizar mais estudos clínicos para de fato, comprovar a eficácia.

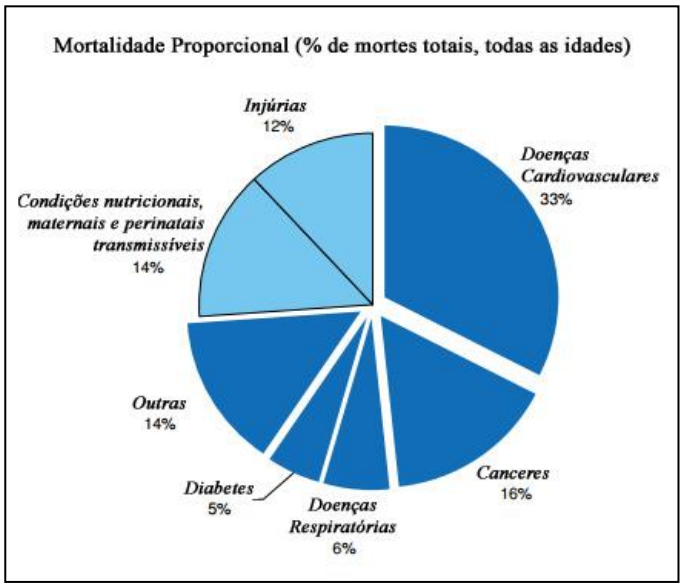
Segundo Atala (2012), o uso clínico das CTE torna-se complicado pela possibilidade de formação de teratomas. Em contrapartida, a diferenciação das CTE com um alto nível de pureza, como foi realizado pelo grupo de Schwartz, e a injeção de baixos volumes de células reduzem a probabilidade de formação destes tumores (LEE, *et al*. 2009).

5 TERAPIAS CELULARES NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

As doenças crônicas merecem destaque em seu estudo, visto que correspondem à principal causa de mortalidade e incapacidade no mundo. Caracterizam-se por possuir curso prolongado, longos períodos de latência, origem não infecciosa e muitos fatores de risco (BRASIL, 2008a). Segundo a OMS (2011), foram responsáveis por 63% das 57 milhões de mortes ocorridas em 2008. São denominadas “doenças crônicas não transmissíveis” (DCNT) e incluem as doenças dos sistemas cardiovascular e respiratório, diabetes, obesidade e câncer. Em média 80% dos óbitos causados por DCNT ocorrem em países de média e baixa renda, onde 29% consistem em mortes precoces (pessoas com menos de 60 anos).

No Brasil estes agravos foram responsáveis por 74% das mortes em 2010, onde se pode destacar as doenças cardiovasculares (33%), respiratórias crônicas (6%), os cânceres (16%) e diabetes (5%) (gráfico 2).

Gráfico 2 – Causas de óbito no Brasil em 2010.



Fonte: (OMS, 2011). Gráfico adaptado pelo autor.

Os fatores de risco são comuns à maioria das DCNT e incluem: hipertensão arterial, tabagismo, alcoolismo, altos níveis de colesterol e de glicose, sedentarismo e obesidade. É importante ressaltar que estes fatores são potencializados por causas socioeconômicas, ambientais e culturais (OMS, 2011; BRASIL, 2011a; BRASIL, 2008b).

As DCNT representam um sério problema na saúde pública, constituem um alto custo social e um alto custo ao Sistema Único de Saúde (SUS). São responsáveis pelo aumento dos gastos financeiros entre famílias, sistemas de saúde e sociedade. Os custos estão relacionados a internações, transplantes, medicamentos, tratamentos ambulatoriais, aposentadorias precoces, entre outros (BRASIL, 2008b; ACHUTTI, AZAMBUJA, 2004).

Há décadas o transplante de órgãos tem sido considerado a única solução terapêutica para diversas doenças, dentre elas, as DCNT. No entanto, o maior problema referente aos transplantes, é a escassez de órgãos (RECH, FILHO, 2007). Nem todos os pacientes que compõem a fila de receptores para transplantes do SUS são efetivamente atendidos (MARINHO, 2006), de onde se pode concluir que muitos vão a óbito. Neste contexto, as terapias celulares têm sido consideradas uma opção promissora no tratamento de doenças para as quais ainda não há tratamentos eficazes, uma vez que as CT apresentam-se como uma potencial fonte ilimitada de tecidos para transplantes (PEREIRA, 2008).

5.1 TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO

As únicas terapias com CT realizadas rotineiramente e regulamentadas são os transplantes de células-tronco hematopoéticas (TCTH)[6].

Este procedimento consiste na infusão intravenosa das CTH, onde ocorre a reconstituição da medula óssea “doente” por precursores hematopoéticos, provenientes do SCUP, sangue periférico ou medula óssea (BRASIL, 2000a). As CTH são caracterizadas por meio da expressão do antígeno de superfície CD34, uma

[6] “Transplantes de medula óssea” é um termo genérico, popularmente utilizado para referir-se ao TCTH do sangue de cordão umbilical e placentário, do sangue periférico ou de medula óssea.

glicoproteína transmembrana, que pouco se sabe sobre sua função celular (GOLD, *et al.* 2010). Atualmente, a quantificação das células $CD34^+$ para identificação das CTH, presentes tanto na medula óssea, quanto no SCUP e no sangue periférico, tem substituído os ensaios clonogênicos, devido à maior rapidez e facilidade para obtenção dos resultados. Em geral, para os transplantes autólogos, o número de células $CD34^+$ deve ser igual ou superior a $2x10^6$ por Kg de peso do receptor (MENDRONE JUNIOR, 2007; MARMONT, *et al.* 1995). A quantidade ideal de células $CD34^+$ ainda não foi bem estabelecida para os transplantes alogênicos, usualmente são realizados em média com $5x10^6$ células $CD34^+$ por Kg de peso do receptor (STRONCEK, *et al.* 2003).

O TCTH é um recurso terapêutico utilizado para tratar diversas doenças hematológicas, oncológicas e imunológicas (MENDES, *et al.* 2010; MENDRONE JUNIOR, 2007) (tabela 4).

Tabela 4 – Algumas doenças tratáveis com células-tronco hematopoéticas.

Doenças neoplásicas	Doenças não neoplásicas
Leucemias	**Falências medulares**
Aguda bifenotípica	Agranulocitose de Kostmann
Aguda indiferenciada	Anemia Aplástica Grave
Linfóide aguda e crônica	Anemia de Fanconi
Mielóide aguda e crônica	Anemia sideroblástica
	Disceratose congênita
	Hemoglobinúria paroxística noturna
	Histiocitose eritrofagocítica familiar
	Mielodisplasia
	Síndrome de Diamond-Blackfan
	Síndrome de Shwachman-Diamond
Doenças linfoproliferativas	**Hemoglobinopatias:**
Linfoma de Hodgkin	Anemia falciforme
Linfoma não-Hodgkin	Talassemia maior
Mieloma múltiplo	
Linfoma linfoblástico	
Mielofibrose	
Tumores sólidos	**Imunodeficiências**
Câncer de cérebro	Doença granulomatosa crônica infantil
Câncer de mama	Imunodeficiência combinada grave
Câncer de ovário câncer de testículo	Síndrome de DiGeorge
Câncer renal	Síndrome de Kostmann
Neuroblastoma	Síndrome de Omenn
	Síndrome de Wiskott-Aldrich
	Imunodeficiência celular primária
	Desordens metabólicas hereditárias
	Alfa-mannosidose
	Doença de Gaucher
	Fucosidose
	Leucodistrofia de células Globóides (doença de Krabbe)
	Leucodistrofia metacromática
	Síndrome de Hurler
	Síndrome de Maroteaux-Lamy
	Síndrome de Sly
	Síndrome de Wolman

Fonte: (JANSEN, *et al.* 2005; PANTON; COUTINHO; VOLTARELLI 2000; *National Marrow Donor Program* – NMDP, 2013).

As taxas de mortalidade relacionadas aos TCTH vêm reduzindo ao longo dos anos. Observa-se que nos transplantes autólogos, os óbitos são geralmente resultantes das doenças de base. Nos transplantes alogênicos, na maior parte das vezes, é devida às complicações do procedimento, como a DECH (Doença do Enxerto contra o Hospedeiro) e a imunossupressão feita como prevenção da mesma (BALMAN, *et al.* 2009; NUCCI, MAIOLINO, 2000).

A princípio, a única fonte de obtenção de CTH era a medula óssea, posteriormente, a partir da década de 1980, as CTH passaram a ser obtidas a partir do sangue periférico e do SCUP (MENDES, *et al.* 2010; GLUCKMAN, *et al*. 1989; KESSINGER, *et al*. 1986).

5.1.1 Terapias com células-tronco hematopoéticas de medula óssea

As terapias celulares com CTH de medula óssea de origem autogênica ou alogênica têm sido realizadas há décadas em portadores de doenças do sangue. Estes procedimentos são opções terapêuticas seguras e consolidadas.

No recém nascido, a medula óssea vermelha (MOV) ocupa as cavidades de todos os ossos, esta porção contém as CTH[7] utilizadas em terapias celulares. No entanto, a distribuição de MOV é gradualmente reduzida a partir do período pós-natal, onde é substituída por CTM, que posteriormente se diferenciam em adipócitos. Esta porção é denominada medula óssea amarela (MOA). Em torno dos 25 anos de idade, a MOV é encontrada no esqueleto axial, no úmero proximal e no fêmur proximal (TURKI, *et al*. 2012; GUREVITCHI, SLAVIN, FELDMAN, 2007). É importante ressaltar, que segundo Turki (2012), em condições que necessitem de aumento na produção de células sanguíneas, a MOA é reconvertida em MOV.

Um dos primeiros relatos que envolvem a aplicação da medula óssea para o tratamento de enfermidades ocorreu em 1891, quando Charles Eduard Brown-Sequard utilizou uma preparação oral para tratar leucemias. As primeiras tentativas de infusão

[7] No presente trabalho, o termo “medula óssea” refere-se à porção hematopoética, ou seja, à medula óssea vermelha.

de células provenientes da medula óssea ocorreram em 1939, pela equipe de Edwin Osgood para o tratamento de anemia aplástica. Em 1957 ocorreu o primeiro transplante alogênico de CTH, realizado pelo grupo de Edward D. Thomas para o tratamento de leucemia aguda, no entanto, nenhum paciente sobreviveu por mais de 100 dias. Somente na década de 1960, graças aos conhecimentos acerca dos genes do complexo HLA, que os transplantes alogênicos tornaram-se possíveis (HAMILTON, 2012; SILVA JÚNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009; FREDERICK, APPELBAUM, 2007).

Em 1968, Richard A. Gatti e colaboradores realizaram o primeiro transplante alogênico bem sucedido de CTH de medula óssea (APPELBAUM, *et al*. 2009). Em 1969 o grupo de Thomas também realizou um transplante alogênico entre irmãos gêmeos, onde também obteve sucesso. No Brasil, o primeiro TCTH de medula óssea ocorreu em 1979 no Paraná, realizado pelo Dr. Ricardo Pasquini (HAYGERT, 2009; FERREIRA, *et al*. 1985).

É importante destacar que, segundo Castro Junior, Gregianin e Brunetto (2001), o procedimento realizado por Thomas e colaboradores ainda é o mesmo utilizado nos dias de hoje. Consiste na exposição do receptor à radiação e posterior infusão das CTH. As células progenitoras são obtidas em centro cirúrgico onde são realizadas de quatro a oito punções na crista ilíaca, sob efeito de anestesia peridural ou geral. Dentro de algumas semanas, a MOV do doador encontra-se recomposta. O material recolhido é posteriormente filtrado, contado e criopreservado. Estima-se que de 0,01% a 0,03% das células presentes na medula óssea sejam progenitores hematopoéticos (MENDES, *et al*. 2010; ABDELHAY, *et al*. 2009, COPELAN, 2006).

5.1.2 Terapias com células-tronco hematopoéticas do sangue periférico

Desde a década de 1980, que as CTH do sangue periférico têm sido utilizadas como alternativa aos TCTH provenientes de medula óssea.

A presença de CTH no sangue periférico foi primeiramente sugerida em 1909 por Alexander Maximow. No entanto, somente em 1962 que Joan Goodman e George

Hodgson conseguiram de fato comprovar a existência das CTH no sangue periférico, ao obterem completa reconstituição do sistema hematopoético após a infusão dessas células em camundongos. Estes foram os primeiros a utilizarem o termo “células-tronco sanguíneas” (FLIEDNER, 1998; GALE, JUTTNER, HENON, 1994). Kessinger, *et al* (1986) foram os primeiros a realizar o TCTH autogênico do sangue periférico em humanos, onde observaram a recuperação do sistema sanguíneo. (FULLER, LANE, BENSON, 2004).

Sabe-se que há um pequeno número de CTH ($CD34^+$) circulantes no sangue periférico, em torno de 0,001%, sendo assim, é necessário induzir previamente o recrutamento destas células da medula óssea para o sangue, procedimento denominado mobilização. Esta metodologia geralmente é feita a partir da administração de fator humano estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF - *granulocyte colony-stimulating factor*). O recrutamento das CTH com G-CSF causa efeitos adversos em aproximadamente 85% dos doadores, no entanto, são sintomas leves e em geral, bem tolerados, como dor óssea e fadiga (MENDES, *et al*. 2010; MENDRONE JUNIOR, 2007; BRASIL, 2002).

A mobilização permite que o número de CTH coletadas no sangue periférico seja de 10 a 20 vezes maior que o número de células progenitoras obtidas a partir da punção na medula óssea. No entanto, tem se observado que as respostas à terapia de mobilização são variáveis, constituindo o maior problema vinculado à utilização desta fonte celular. Quando não ocorre resposta a este procedimento, os pacientes são submetidos à punção de CTH provenientes da medula óssea (MENDES, *et al*. 2010; ABDELHAY, *et al*. 2009; MENDRONE JUNIOR, 2007).

A coleta das células $CD34^+$ é realizada através da aférese, que consiste na separação e remoção de frações do sangue pela utilização de equipamento automatizado. A fração de interesse no caso das terapias com CTH é a que contém as plaquetas e as células mononucleares, a qual é rica em $CD34^+$ (MENDES, *et al*. 2010).

Segundo Mielcarek e colaboradores (2012), as CTH provenientes do sangue periférico possuem vantagens consideráveis sobre as CTH de medula óssea (quadro 4), o que explica o aumento da aplicação desta fonte celular em transplantes.

Quadro 4 – Vantagens da utilização do sangue periférico como fonte de células-tronco hematopoéticas.

Facilidade de obtenção
Maior sobrevida livre de doença a curto prazo
Maior rapidez na reconstituição hematopoética
Grande quantidade de CTH obtida após mobilização

Fonte: (MIELCAREK, *et al.* 2012).

5.1.3 Terapias com células-tronco hematopoéticas de cordão umbilical e placenta

O primeiro TCTH de cordão umbilical/placentário ocorreu em 1988 na França, realizado por Eliane Gluckman e colaboradores para o tratamento pediátrico de anemia de Fanconi (GLUCKMAN, *et al*. 1989). No Brasil, as primeiras amostras começaram a ser recolhidas e armazenadas em 1990, pela equipe do Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do Instituto Nacional do Câncer (INCA), porém, o primeiro transplante foi realizado em 1996, para o tratamento de leucemia mielóide crônica (VOLTARELLI, PASQUINI, ORTEGA, 2009).

A placenta é o local onde ocorrem as trocas de nutrientes entre a mãe e o feto. Juntamente com o cordão umbilical, funciona como um sistema de transporte maternofetal. O SCUP utilizado em terapias é aquele que permanece no cordão umbilical e na placenta após o nascimento.

Existem dois métodos de coleta do SCUP: antes da dequitação (*in utero*) e após a dequitação (*ex utero*) da placenta. Ambas as metodologias são realizadas após o parto, a primeira (*in utero*) é menos utilizada, uma vez que interrompe os cuidados com a mãe e com o recém-nascido para que seja feita a coleta. Segundo a ANVISA, o SCUP doado para os bancos públicos é “coletado após a dequitação da placenta, em local adequado, com técnicas padronizadas e por uma equipe treinada e com experiência”. No entanto, o tipo de coleta de SCUP para bancos privados fica a critério dos profissionais que vêm a realizar este procedimento, no entanto, também devem ter treinamento específico e experiência (ANVISA, 2012a). Após a coleta o SCUP é

processado e criopreservado. Quanto à validade deste material, sabe-se que existem bolsas congeladas há mais de 25 anos (INCA, 2013a).

O SCUP possui um alto número de células $CD34^+$ porém, o volume de sangue obtido é pequeno (70 a 100mL) o equivalente para tratar um paciente de até 50/60Kg, sendo necessário, em alguns casos, juntar o conteúdo de dois cordões umbilicais. Esta técnica vem sendo utilizada, uma vez que não há necessidade de total compatibilidade em nível de HLA entre o(s) doador(es) e o receptor, ao contrário dos TCTH de medula óssea, que exigem total compatibilidade (INCA, 2013a; MENDES, 2010). O processo do transplante é semelhante ao de medula óssea, após a quimioterapia e/ou radioterapia o paciente recebe as CTH em procedimento semelhante à transfusão sanguínea (INCA, 2013a).

As vantagens e desvantagens do uso do SCUP em transplantes estão listadas na tabela 5.

Tabela 5 – Vantagens e desvantagens do uso de células-tronco hematopoéticas provenientes do sangue de cordão umbilical e placentário.

Vantagens	**Desvantagens**
Não oferece riscos ao doador	Baixo volume obtido
Facilidade de coleta	Reconstituição hematológica e imunológica mais lenta – pacientes mais suscetíveis a infecções
Disponibilidade imediata	Impossibilidade de coleta adicional de células do doador no caso de falha na pega do enxerto ou recaída da doença
Maior número de $CD34^+$	
Não exige total compatibilidade entre doador e receptor	
Menor incidência/severidade de doença do enxerto contra o hospedeiro	
Células-tronco hematopoéticas em estágio mais primitivo de desenvolvimento – maior potencial proliferativo	

Fonte: (INCA, 2013a; RODRIGUEZ-PARDO, VERNOT, 2013; MENDES, 2010).

6 TERAPIAS CELULARES E VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Acontecimentos ao longo da história proporcionaram o surgimento das legislações e das agências reguladoras na área de saúde. As primeiras, com a finalidade de regulamentar todas as atividades referentes aos produtos e processos de produção, e as segundas, com o intuito de exercer o controle, a fiscalização e fixar diretrizes de atuação, além de promover ações educativas.

6.1 VIGILÂNCIA SANITÁRIA: ORIGENS HISTÓRICAS

As ações de controle sobre a produção de medicamentos e alimentos, o exercício da medicina e a utilização do meio ambiente acompanham a história dos povos desde eras remotas (ROZENFELD, 2009). Há relatos, de que no século XVI a.C., homens já dominavam técnicas para formular drogas, porém não as produziam somente, auxiliavam a população com relação à administração, conservação e prazo de validade. Na Índia, em 300 a.C. a adulteração de medicamentos, alimentos e perfumes era proibida por lei. Na Europa desde o período denominado Antiguidade Clássica, foram desenvolvidas medidas de controle da água e esgoto, da limpeza das ruas e dos mercados. Foram estabelecidas determinações a respeito das práticas profissionais de saúde (médicos, cirurgiões e farmacêuticos) e os cuidados com medicamentos e alimentos (COSTA, 2001; ROZENFELD, 2009).

Em 1348 em Veneza teve início a vigilância dos portos visando barrar a entrada de doenças, uma vez que esta cidade abrigava o porto mais importante da Europa para a chegada de mercadorias do Oriente. Desde a antiguidade que a proteção da saúde da coletividade era responsabilidade do poder público. As leis e normas disciplinavam a vida em sociedade (ROZENFELD, 2009).

A Revolução Industrial, que ocorreu no final do século XVIII e início do século XIX, promoveu um aumento exponencial da produção, do mercado e do consumo de produtos.

O crescimento acelerado das metrópoles resultou na falta de locais para armazenar o lixo, agravando as condições de saúde da população. Nesse contexto surgiram as propostas de intervenção sobre os problemas de saúde e de saneamento do meio, sob responsabilidade do Estado, que passou a controlar a qualidade da água e dos alimentos, o funcionamento dos hospitais, a higiene do meio, a segurança dos trabalhadores, entre outros (RIBEIRO, JUNGES, 2010; ROZENFELD, 2009). A intensificação das atividades industriais, o desenvolvimento científico e tecnológico e a evolução da luta de classes, segundo Rozenfeld (2009), aumentaram a elaboração de normas.

Em 1813, nos Estados Unidos da América (EUA), foi criado o *Vaccine Act,* a primeira lei federal a garantir a proteção dos consumidores com relação à qualidade dos produtos farmacêuticos (FDA, 2003). Em 1902 foi promulgado o *Biologics Act,* posterior a um surto de difteria que levou muitos a óbito por terem recebido vacina contaminada. Este ato objetivava o controle de medicamentos biológicos. Em 1906 foi elaborado o *Pure Food and Drug Act*, resultante de denúncias a respeito do uso de substâncias tóxicas e das péssimas condições de higiene na manipulação de alimentos. Esta lei proibiu a fabricação e o comércio interestadual de alimentos, bebidas alcoólicas e medicamentos adulterados ou mal rotulados ou que contenham substância nociva à saúde (FDA, 2013; FDA, 2009).

O *Pure Food and Drug Act* contribuiu para a criação do *Food, Drug and Inseticide Administration* em 1927. Em 1931 este órgão passou a ser chamado de *Food and Drug Administration* (FDA). Em 1938 foi aprovada a lei que veio substituir a legislação de 1906, o *Food, Drug and Cosmetic Act*, a qual incluiu os cosméticos como produtos a serem controlados. Além de determinar que os fabricantes comprovem a segurança das drogas antes de serem comercializadas (FDA, 2012a; KORNIS, *et al.* 2011).

Os numerosos casos de mortes ou danos causados pelo consumo de produtos ou serviços foram sendo identificados e consequentemente, tornaram-se objeto de regulamentação e de controle sanitário. Os episódios de focomielia e outras manifestações teratogênicas após a administração de talidomida em mulheres grávidas na década de 1960 constituíram um marco na história da regulamentação sanitária em todo o mundo. Após este acontecimento, foram criados órgãos nacionais de controle e

foram publicadas legislações com o intuito de garantir a segurança dos produtos. A partir deste acontecimento, os fabricantes passaram a ter responsabilidade pela qualidade de seus produtos (ROZENFELD, 2009; LUCCHESE, 2001).

Em 1995, com o estabelecimento da União Europeia (UE), foi fundada *a European Medicines Evaluation Agency* (EMEA), que posteriormente passou a ser denominada *European Medicines Agency* (EMA) em 2009. A qual seguiu o mesmo modelo administrativo da FDA e das agências reguladoras da América Latina[8] (KORNIS, *et al*. 2011). Tanto a EMA quanto a FDA, visam à proteção, prevenção e promoção da saúde coletiva.

6.2 VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL

No Brasil, a implantação das ações de Vigilância Sanitária se deu com a chegada da Família Real Portuguesa, no início do século XIX (PIMENTA, 2004).

O controle sanitário era baseado no modelo existente em Portugal, cabia às Câmaras Municipais tomar as medidas de higiene pública, como providenciar a limpeza das cidades, controlar a água, o esgoto e as regiões portuárias, entre outros. Com a intensificação do movimento das embarcações, da circulação de passageiros e mercadorias, houve a necessidade de um maior controle sanitário para evitar epidemias e promover uma maior aceitação dos produtos brasileiros no mercado internacional (ROZENFELD, 2009).

Até a década de 80, as ações de Vigilância Sanitária possuíam caráter fiscalizatório e punitivo. O modelo que fora desenvolvido no Brasil era fundamentado na fiscalização e no poder de polícia (KORNIS, *et al*. 2011). Em 1988, devido à

[8] Os marcos referentes à regulamentação sanitária na América Latina foram: a criação do *Instituto Nacional de Higiene* na Venezuela em 1938, o qual foi denominado *Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"* (INHRR) em 1977. A fundação do *Instituto de Salud Pública de Chile* (ISP) em 1980. A criação do *Centro para El Control Estatal de La Calidad de los Medicamentos (*CECMED) em Cuba (1989). A fundação da *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) na Argentina (1992). A criação do *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos* (INVIMA) na Colômbia (1995), a criação da ANVISA (1999) no Brasil, a fundação *da Comisión Federal para La Protección contra Riesgos Sanitarios* (COFEPRIS) no México (2001) (KORNIS, *et al.* 2011; BELISARIO, 2008).

promulgação da nova Constituição da República Federativa do Brasil, a Vigilância Sanitária ganhou seu corpo jurídico e conceitual (RIBEIRO, JUNGES, 2010). Na mesma Constituição Federal (CF) foi criado o SUS, regulamentado pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde) (BRASIL, 1990). Esta Lei, em seu artigo 6º, define seu campo de atuação, em que estão incluídas as ações de Vigilância Sanitária:

> Entende-se por Vigilância Sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo:
>
> I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e
>
> II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde.

A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, criou a ANVISA, com a missão de: “promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária” (BRASIL, 1999a). As ações de Vigilância Sanitária são principalmente de caráter preventivo e como leciona Lucchese (2001), consistem em:

> Uma área da saúde pública que trata das ameaças à saúde resultantes do modo de vida contemporâneo, do uso e consumo de novos materiais, novos produtos, <u>novas tecnologias, novas necessidades.</u> (grifos nossos)

As terapias com CT encaixam-se neste contexto como “novas necessidades e novas tecnologias”, caracterizando assim, um novo desafio para a Vigilância Sanitária. A regulamentação para garantir a qualidade das pesquisas clínicas, terapias celulares e consequentemente, a proteção da sociedade torna-se de extrema importância, tendo em vista os rápidos progressos observados nessa área.

7 TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO NO BRASIL E SEUS ASPECTOS REGULATÓRIOS

Durante aproximadamente uma década (1979 a 1992) as práticas clínicas com CTH provenientes da medula óssea obedeceram unicamente aos princípios Constitucionais, como o da dignidade de pessoa humana, e aos direitos fundamentais, dentre eles, o direito à vida e à integridade física[9] (ALMEIDA, 2002; BRASIL, 2013b), aos trazidos pelos códigos de práticas das associações médicas (ACERO, 2011) e pelo código de ética médica de 1988[10] (BRASIL, 1988).

7.1 ASPECTOS REGULATÓRIOS DAS TERAPIAS DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

A base do conhecimento das terapias celulares foi adquirida com os TCTH em doenças hematológicas. Esta evolução pode servir como exemplo para outros procedimentos terapêuticos com CT. A revisão das regulamentações estabelecidas é de extrema importância para a criação de normas que atendam às novas tecnologias (ASSIS, AZEVEDO, RECH, 2013; ANVISA, 2012b).

Os transplantes de órgãos e os TCTH são realizados no Brasil desde a década de 1960 e 1970, respectivamente. Mesmo com a promulgação da Lei nº 5.479, de 10 de agosto de 1968 (BRASIL, 1968), não houve neste período uma legislação apropriada que regulamentasse a realização dos transplantes. Havia regulamentações regionais, quanto à inscrição de receptores, ordem de transplantes, retirada de órgãos, critérios de destinação e distribuição dos órgãos captados (MS, 2003).

---

[9] Segundo Almeida (2002), o direito fundamental à vida e à integridade física, como princípio da dignidade da pessoa humana, procura tutelar a intangibilidade do sujeito, não apenas física e psiquicamente, e também quanto à saúde e à integridade do próprio corpo.

[10] O novo código de ética médica entrou em vigor em 13 de abril de 2010 (CFM, 2013).

A Lei n° 8.489, de 18 de novembro de 1992 (BRASIL, 1992), revogou a Lei 5.479/1968 e foi regulamentada pelo Decreto n° 879, de 22 de julho de 1993 (BRASIL, 1993). Segundo o artigo 10º e parágrafo 4º da Lei 8.489/1992:

> É permitida à pessoa maior e capaz dispor gratuitamente de órgãos, tecidos ou partes do próprio corpo vivo para fins humanitários e terapêuticos.
>
> § 4° Só é permitida a doação referida no *caput* deste artigo quando se tratar de órgãos duplos, partes de órgãos, tecidos, vísceras ou partes do corpo que não impliquem em prejuízo ou mutilação grave para o disponente e corresponda a uma necessidade terapêutica comprovadamente indispensável à pessoa receptora.

Ou seja, nesta Lei já estavam implícitos os transplantes medula óssea, uma vez que as doações das CTH são feitas a partir do corpo vivo e não implicam prejuízos ao doador. O Decreto regulamentador da Lei 8.489/1992 citou de modo direto os transplantes de medula óssea nos parágrafos 4° e 5° do artigo 12°:

> § 4° O indivíduo menor, irmão ou não de outro com compatibilidade imunológica comprovada, poderá fazer doação para receptor enumerado no § 1°, nos casos de <u>transplante de medula óssea</u>, desde que haja consentimento dos seus pais e autorização judicial e não exista risco para a sua saúde. [11] (grifos nossos).
>
> § 5° É vedado à gestante dispor de tecidos, órgãos ou partes de seu corpo vivo, exceto quando se tratar de doação de tecido para ser utilizado em <u>transplante de medula óssea</u> e o ato médico não oferecer nenhum risco à gestante e ao feto. (grifos nossos).

A Lei 8.489/1992 foi revogada em 1997 pela Lei n° 9.434, de 4 de fevereiro, ainda vigente, denominada Lei dos Transplantes, que “permite a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano em vida ou *post mortem* para fins de transplante e tratamento” (BRASIL, 1997b). Esta Lei foi regulamentada pelo Decreto n° 2.268, de 30 de junho de 1997 (BRASIL, 1997c).

---

[11] O primeiro e segundo parágrafos do artigo 12 referem-se à permissão prevista neste artigo, ficando restrita a “avós, netos, pais, filhos, irmãos, tios, sobrinhos, primos até segundo grau inclusive, e entre cônjuges”. Podendo ser realizada após autorização judicial a doação entre pessoas não relacionadas.

O Sistema Nacional de Transplantes (SNT)[12] foi criado a partir do Decreto 2.268/1997, com a atribuição de desenvolver o processo de captação e distribuição de tecidos, órgãos e partes retiradas do corpo humano para finalidades terapêuticas. O MS ficou encarregado de executar o detalhamento técnico, operacional e normativo do SNT. Em 1998, o MS publicou a Portaria n° 3.407, de 5 de agosto de 1998 (BRASIL, 1998a), que aprovou o Regulamento Técnico para Transplantes (RTT) e estabeleceu as atribuições das Coordenações Estaduais; as normas para o credenciamento das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO)[13]; as condições para a retirada dos órgãos, partes e tecidos para a realização de transplantes ou enxertos e as normas operacionais para a execução desses procedimentos; as exigências técnicas quanto aos recursos humanos e materiais para a realização de transplante de cada órgão especificado (rim, fígado, pulmão, coração, córnea, tecidos ósteo-fáscio-condro-muscular e enxerto de pele), entre outros. No entanto, não houve qualquer citação a respeito dos TCTH.

O MS, através da Portaria n° 3.761, de 20 de outubro de 1998 (BRASIL, 1998b), atribuiu ao INCA a responsabilidade da assessoria técnica dos transplantes de medula óssea e SCUP. A mesma norma também responsabilizou à Instituição supracitada as funções de coordenar a distribuição de SCUP com as CNCDO, gerenciar a captação e distribuição de SCUP para transplante não aparentado, sediar e coordenar os demais bancos com a mesma finalidade.

No ano seguinte, foi publicada a Portaria n° 1.217, de 13 de outubro de 1999 (BRASIL, 1999b), que aprovou o primeiro RTT de CTH assim, regulamentando os critérios de indicações para o transplante de medula óssea e do sangue periférico. Estabeleceu normas para cadastro de receptores, estipulou as condições para cadastramento de serviços e as normas para instalações físicas, para o serviço de apoio e diagnóstico.

---

[12] SNT é formado pelo MS, Secretarias de Saúde dos Estados, dos Municípios, do Distrito Federal ou órgãos equivalentes, pelos estabelecimentos hospitalares autorizados e pela rede de serviços auxiliares necessários à realização de transplantes.

[13] As CNCDO foram criadas a partir da Lei n° 9.434/1997 e tem como objetivo coordenar as atividades de doação e de transplante de órgãos e tecidos no âmbito Estadual, controlar a lista de espera e o destino de todos os órgãos/tecidos doados, controlar e fiscalizar estas atividades.

Os transplantes de SCUP começaram a ser realizados no Brasil em 1996, levando em consideração as dificuldades de encontrar doadores compatíveis para os transplantes de medula óssea, as vantagens oferecidas pelas CTH provenientes SCUP (MENDES, 2010; VOLTARELLI, PASQUINI, ORTEGA, 2009) e consequentemente, um aumento de aplicação desta fonte celular, tornou-se necessário normatizar os procedimentos e criar no âmbito do SUS os Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário (BSCUP).

Os BSCUP foram criados pela Portaria n° 903, de 16 de agosto de 2000 (BRASIL, 2000b), e encontram-se sob coordenação das CNCDO. Foram estabelecidas normas para o cadastramento e funcionamento dos BSCUP, para o cadastramento de doadores e para a doação de SCUP, onde foram estabelecidos os testes a serem feitos na doadora e nas unidades coletadas. A estes bancos foram atribuídas as competências (artigo 3°):

> a - Participar, sob a coordenação da Central de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos – CNCDO do Estado, do esforço de promover, divulgar e esclarecer a população a respeito da importância da doação de órgãos e, particularmente, da doação de sangue de cordão umbilical e placentário, com o objetivo de incrementar o número de doações e captações;
>
> b - Efetuar a seleção de doadoras e a coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário, obedecendo às normas e orientações da CNCDO a que estiver subordinado;
>
> c - Receber células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário obtidas por outras equipes de coleta que estejam sob a orientação e responsabilidade técnica do BSCUP e que sejam devidamente autorizadas pela CNCDO;
>
> d - Avaliar e processar células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário para fins de utilização em transplantes;
>
> e - Providenciar a realização dos exames laboratoriais necessários à identificação de possíveis contra-indicações a seu emprego;
>
> f - Garantir a qualidade e conservação das células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário que estejam sob sua responsabilidade;
>
> g - Disponibilizar todas as células progenitoras hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário obtidas para distribuição pela CNCDO do Estado;
>
> h - Fornecer à equipe médica responsável pela realização do transplante todas as informações necessárias a respeito das células a serem utilizadas, bem como sobre sua doadora;

> i - Manter arquivo próprio com dados sobre as células processadas, suas doadoras, receptores e os respectivos documentos de autorização de doação, enviando relatórios mensais à CNCDO.

Em 2000, foi publicada a Portaria n° 1.316, de 30 de novembro, que aprovou um novo RTT de CTH, revogando o regulamento do ano anterior, no entanto, não trouxe muitas alterações. Manteve os critérios de indicação, as condutas para a procura de doador e as normas para cadastramento e serviço de apoio diagnóstico e tratamento. Em contrapartida, apresentou definições de transplante de medula óssea, de SCUP e de sangue periférico, dos tipos de transplantes (autogênico, alogênico aparentado e não aparentado) (BRASIL, 2000c). A Portaria n° 1.317, de 30 de novembro de 2000, implantou a sistemática de Hospital Dia no acompanhamento do pós-transplante de CTH, para produzir uma maior rotatividade nos leitos para transplantes (BRASIL, 2000d). A Portaria n° 1.315, de 30 de novembro, instituiu o Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), estabeleceu os passos a serem cumpridos pelos doadores para realizar o cadastro e trouxe esclarecimentos sobre todo o procedimento, além do termo de consentimento para doação (BRASIL, 2000a).

Em 2001 alguns dispositivos da Lei dos Transplantes foram alterados pela Lei nº 10.211, de 23 de março (BRASIL, 2001). Dentre as alterações realizadas, vale destacar a realizada no artigo 9°, pois trata especificamente do assunto discutido no presente trabalho, de:

> Art. 9º É permitida à pessoa juridicamente capaz dispor gratuitamente de tecidos, órgãos ou partes do próprio corpo vivo para fim de transplante ou terapêuticos.

Para:

> Art. 9º É permitida à pessoa juridicamente capaz dispor gratuitamente de tecidos, órgãos e partes do próprio corpo vivo, para fins terapêuticos ou para transplantes em cônjuge ou parentes consanguíneos até o quarto grau, inclusive, na forma do § 4º [14] deste artigo, ou em qualquer outra pessoa, mediante autorização judicial, <u>dispensada esta em relação à medula óssea</u>. (grifos nossos).

[14] Artigo 9º, § 4º "o doador deverá autorizar, preferencialmente por escrito e diante de testemunhas, especificamente o tecido, órgão ou parte do corpo objeto da retirada".

Ou seja, a Lei 9.434/1997, ao contrário da Lei 8.489/1992, não fez qualquer restrição a respeito das doações provenientes do “corpo vivo” para pessoas não relacionadas. A Lei 10.211/2001 restringiu novamente essas doações, com exceção à doação de medula óssea que continuou sendo permitida para pessoas sem qualquer grau de parentesco, estando isenta de autorização judicial.

Em 2004 a Portaria nº 2.381, de 29 de setembro (BRASIL, 2004a), criou a Rede Nacional de Bancos Públicos de Sangue de Cordão Umbilical para Transplantes de Células-tronco Hematopoéticas (BrasilCord) e o Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical (RENACORD) com o objetivo de promover a integração dos dados das amostras coletadas nos BSCUP, monitorar e controlar a qualidade e o processo de distribuição segundo a lista única de receptores de CTH. A BrasilCord encontra-se em constante expansão, em 2010 todas as regiões do país já possuíam pelo menos um BSCUP, em 2013 estavam implantadas 12 unidades. Esta ampliação tem o intuito de contemplar a diversidade genética da população brasileira, aumentando assim a chance de encontrar um doador compatível (VERSOLATO, 2013; INCA, 2013b; ESTADÃO, 2010).

Ainda em 2004 foram publicadas as Portarias nº 2.379, de 28 de outubro (BRASIL, 2004b) e 2.480, de 17 de novembro (BRASIL, 2004c), ambas aprovando RTT para os TCTH com novas indicações para transplantes; estabelecendo normas para autorização de funcionamento e renovações de estabelecimentos de saúde e equipes; normas para credenciamento/habilitação no âmbito do SUS e o termo de consentimento para receptor de transplante de CTH; entre outras providências. No entanto, a Portaria de outubro/2004 foi revogada logo em seguida pela Portaria 2.404, de 4 de novembro de 2004 (BRASIL, 2004d).

A Portaria 2.480/2004, diferentemente da Portaria 2.379/2004, incluiu o RENACORD na busca de doadores não aparentados de CTH e determinou a busca simultânea de doadores não aparentados, tanto no RENACORD, como no REDOME.

A Portaria nº 931, de 2 de maio de 2006 (BRASIL, 2006a), revogou as Portarias nº 3.761/1998, 1.217/1999, 1.316/2000 e 2.480/2004. Apesar de ter revogado a Portaria 3.761/1998, manteve a assessoria técnica ao SNT atribuída ao INCA nas atividades relacionadas aos TCTH. Aprovou um novo RTT de CTH, adicionando novas indicações

para os TCTH e manteve as demais normas. Estabeleceu o programa informatizado de gerenciamento do Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME), que contribui para o cadastro único de pacientes candidatos a TCTH alogênico. Segundo BOUZAS (2011), o INCA mantém os cadastros do REDOME, que incluem os dados da BrasilCord e do REREME, atualizados com as situações clínicas dos receptores e dos doadores.

Em 2009 a Portaria nº 2.600, de 21 de outubro (BRASIL, 2009a) revogou as Portarias 3.407/98, 903/2000, 931/2006 e 87/2009, reuniu os RTT referentes às diferentes modalidades de transplantes de órgãos, inclusive os de CTH e estabeleceu normas para os bancos de tecidos, dentre eles, os BSCUP. A regulamentação específica a respeito dos TCTH não sofreu grandes alterações, no entanto, trouxe novas indicações para transplantes.

Apesar dos TCTH serem apontados na literatura como tratamentos para diversas doenças (tabela 4), atualmente na legislação brasileira consta um pequeno número de indicações para estes procedimentos (tabela 6).

Tabela 6 – Indicações para transplantes de células-tronco hematopoéticas segundo o regulamento técnico de transplantes (2009).

Doenças neoplásicas	**Doenças não neoplásicas**
Leucemias	**Falências medulares**
Linfóide aguda e crônica Mielóide aguda e crônica	Anemia aplástica grave Mielodisplasia
Doenças linfoproliferativas / mieloproliferativas	**Hemoglobinopatias**
Linfoma de *Hodgkin* Linfoma não-*Hodgkin* Linfoma linfoblástico Mieloma múltiplo Mielofibrose primária	Talassemia maior
Tumores sólidos	**Imunodeficiências**
Neuroblastoma Tumor de célula germinativa recidivado	Imunodeficiência celular primária

Fonte: (BRASIL, 2009a).

No entanto, vale ressaltar que apesar de conter poucas, permite a inclusão de novas indicações para os TCHT, desde que sejam aprovadas pelo INCA, SNT e CONEP. Desta maneira não impede que novas doenças sejam tratadas e protege a saúde dos pacientes.

A Portaria de 2009, embora tenha revogado a Portaria nº 87, de 21 de janeiro (BRASIL, 2009b), que autorizou o envio para o exterior de amostras de CTH de doadores cadastrados no REDOME para a realização de transplantes, manteve esta decisão e as mesmas normas anteriormente estabelecidas.

8 ASPECTOS REGULATÓRIOS DAS PESQUISAS E TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS

Em 2005 foi promulgada a Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005 (Lei de Biossegurança) (BRASIL, 2005a), que estabeleceu normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e permitiu em seu artigo 5º, a utilização de CTE obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento para fins de pesquisa e terapia, desde que:

> I – sejam embriões inviáveis; ou
>
> II – sejam embriões congelados há 3 (três) anos ou mais, na data da publicação desta Lei, ou que, já congelados na data da publicação desta Lei, depois de completarem 3 (três) anos, contados a partir da data de congelamento.
>
> § 1º Em qualquer caso, é necessário o consentimento dos genitores.
>
> § 2º Instituições de pesquisa e serviços de saúde que realizem pesquisa ou terapia com células-tronco embrionárias humanas deverão submeter seus projetos à apreciação e aprovação dos respectivos comitês de ética em pesquisa.

Adicionalmente, ainda no artigo 5º, parágrafo 3º, proibiu a comercialização destas células (BRASIL, 2005a), assim como qualquer órgão, tecido ou substância humana não são autorizados à venda, seguindo a determinação da CF/1988, artigo 199º, parágrafo 4º (BRASIL, 2013a).

O Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005, regulamentou alguns dispositivos da Lei de Biossegurança e delegou à ANVISA o estabelecimento de normas para os procedimentos de coleta, processamento, teste, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso das CTE e ao MS pelo levantamento e manutenção do cadastro atualizado de embriões humanos obtidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento (BRASIL, 2005b).

Devido às determinações da Lei 11.105/2005 foram criadas três classificações para os embriões, vide Decreto 5.591/2005 (SISEMBRIO, 2009; BRASIL, 2005b):

- **Embriões inviáveis**: aqueles com alterações genéticas comprovadas por diagnóstico pré-implantacional que tiveram seu desenvolvimento interrompido por ausência espontânea de clivagem após período superior a vinte e quatro horas a partir da fertilização *in vitro*, ou com alterações morfológicas que comprometam o desenvolvimento do embrião.
- **Embriões congelados disponíveis**: aqueles congelados até o dia 28 de março de 2005, depois de completados três anos contados a partir da data do seu congelamento.
- **Embriões que não são inviáveis, nem disponíveis**: aqueles que foram congelados após o dia 28 de março de 2005, não podem ser doados para pesquisa e terapia com CTE, por não atenderem os requisitos da Lei.

De acordo com Dominguez e Lopes (2006), a Lei de Biossegurança foi aprovada sem que existisse regulamentação específica ou controle sobre as atividades das clínicas de reprodução assistida, o que causou dificuldades na identificação dos embriões que atenderiam aos requisitos legais para pesquisa. Diante deste fato, o MS publicou a Portaria nº 2.526, de 21 de dezembro de 2005 (BRASIL, 2005c), que determinou às instituições que congelam e armazenam embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro,* informar à ANVISA os dados necessários para identificação dos embriões inviáveis e dos disponíveis para construção de um banco de dados. E a ANVISA elaborou a RDC nº 33, de 17 de fevereiro de 2006 (BRASIL, 2006b), que aprovou o regulamento técnico para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos humanos (BCTG).

A Lei 11.105/2005 causou discordâncias entre diferentes grupos da sociedade. A polêmica está no fato de que para a obtenção das CTE, obtidas pelas clínicas de fertilização ou por clonagem terapêutica[15], é necessária a destruição dos embriões (SOUZA, 2009; CARVALHO, 2001). Ainda em 2005, foi encaminhada ao Supremo Tribunal Federal (STF) uma Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI) nº 3.510, para suprimir o artigo 5º da Lei de Biossegurança. Na referida ADI foi argumentado que a

[15] Técnica desenvolvida por Hwang e colaboradores (2004), onde o núcleo de uma célula somática do doador é transferido para um óvulo enucleado. É importante ressaltar que diferentemente da clonagem reprodutiva, estas células são cultivadas em laboratório até o estágio de blastocisto, fase em que se pode obter as CTE, logo não ocorre implantação em útero (HWANG, *et al.* 2004; ZATZ, 2004). No Brasil esta técnica foi proibida pela Lei 11.105/2005.

vida humana acontece a partir da fecundação, sendo o zigoto é um “ser humano embrionário”, como a CF/1988 garante o direito à vida, o artigo 5º seria, portanto, inconstitucional. Esta ação ainda afirmou que as pesquisas com CTA seriam mais objetivas e promissoras do que as pesquisas com CTE (BRASIL, 2008b; SOUZA, 2009).

Em 29 de maio de 2008, o STF aprovou as pesquisas e terapias com CTE, prevalecendo assim a constitucionalidade do artigo 5º da Lei (SOUZA, 2009). Foi aceita a ideia de que a CF/1988 ao referir-se aos direitos e garantias constitucionais, refere-se ao ser humano já nascido, desconsiderando o estado de embrião e feto (BRASIL, 2008b). Foi argumentado que para existir vida humana tem de ocorrer necessariamente a implantação do embrião no útero da mãe e ainda, segundo o Ministro Carlos Ayres Britto, Relator da ADI/2005, “não há pessoa humana embrionária, mas um embrião de pessoa humana”. A pessoa humana é aquela que recebe tutela constitucional, moral, biográfica, espiritual, é parte do todo social, medida de todas as coisas (BRASIL, 2008b).

9 REGULAMENTAÇÃO DA ANVISA REFERENTE ÀS PESQUISAS E TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO

A ANVISA teve uma participação significativa no processo de regulamentação referente às pesquisas clínicas e terapias com CT. De 2003 a 2013, aprovou 8 RDC e submeteu 4 consultas públicas para a elaboração de algumas das respectivas normas (quadro 5).

Quadro 5 – Consultas públicas e Resoluções da ANVISA sobre pesquisas e terapias com células-tronco.

ANO	RDC	PROVIDÊNCIAS
2003	RDC nº 190	Determina normas técnicas para o funcionamento dos bancos de sangue de cordão umbilical e placentário.
2004	RDC nº 153	Determina o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea.
2006	RDC nº 33	Aprova o Regulamento técnico para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos.
2008	RDC nº 29	Aprova o regulamento técnico para o cadastramento nacional dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e o envio da informação de produção de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento.
2010	RDC nº 56	Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas provenientes da medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências.
2011	RDC nº 9	Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências.
2011	RDC nº 23	Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências.
2012	RDC nº 19	Altera a Resolução RDC n° 56/2010
	CONSULTAS PÚBLICAS	
2003	Consulta Pública n° 64	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução, que aprova as normas técnicas para a coleta, o processamento e a infusão de células progenitoras hematopoéticas. * Elaboração da RDC 153/2004

ANO	RDC	PROVIDÊNCIAS
2009	Consulta pública n° 92	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular de células-tronco humanas, adultas e embrionárias, para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências. * Elaboração da RDC 9/2011
2010	Consulta pública n° 54	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante. * Elaboração da RDC 56/2010
2011	Consulta pública n° 19	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de resolução que dispõe sobre as diretrizes sanitárias para o transporte de material biológico humano no território nacional. * Alteração da RDC 19/2012

Fonte: próprio autor.

9.1 LEGISLAÇÃO SANITÁRIA REFERENTE ÀS TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Em 2003, aproximadamente três anos após a criação dos BSCUP pela Portaria 903/2000 (BRASIL, 2000b), a ANVISA publicou a RDC nº 190, de 18 de julho, que determinou normas técnicas para o funcionamento dos BSCUP (BRASIL, 2003). Adicionalmente à Portaria 903/2000, a RDC classificou os bancos em “BSCUP para uso autólogo e para uso heterólogo”, forneceu um modelo de TCLE, estabeleceu condições para a liberação das unidades de SCUP e definiu normas para os registros destas unidades para garantir a rastreabilidade em todo o processo. Esta resolução foi revogada pela RDC nº 153, de 14 de junho de 2004 (BRASIL, 2004e).

A regulamentação de 2004 estabeleceu o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, processamento, testagem, armazenamento, transporte, controle de qualidade e o uso humano de sangue e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do SCUP e da medula óssea. Ou seja, uma única norma passou a abranger não somente as terapias com CTH, mas também aos

procedimentos relacionados às transfusões sanguíneas. Esta Resolução, em adição às providências tomadas pela norma anterior, determinou os testes obrigatórios a serem realizados nos doares de CTH para detecção de doenças transmissíveis pelo sangue e determinou regras para o transporte de CTH.

No dia 17 de dezembro de 2010, foram publicadas a RDC nº 56, de 16 de dezembro de 2010 (BRASIL, 2010a) e a RDC nº 57, de 16 de dezembro de 2010 (BRASIL, 2010b). A RDC 56/2010:

> Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências.

E a RDC 57/2010:

> Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais.

Ou seja, em 2010 as normas sanitárias referentes aos TCTH e aos procedimentos transfusionais foram novamente desassociadas. Este fato foi relevante, apesar, de modo geral, o objetivo ser o mesmo (restabelecer as condições clínicas do receptor com dano no sistema sanguíneo), uma medida terapêutica implica na utilização de células progenitoras sanguíneas, possuindo técnicas diferentes e regras distintas.

A RDC 56/2010 revogou a RDC 153/2004, detalhou os procedimentos de registros (doadores e receptores, triagem clínica e laboratorial, coleta, processamento, criopreservação, armazenamento, TCLE, entre outros); substituiu o termo “transplante de medula óssea” por “transplante convencional de células-tronco hematopoéticas” e determinou novas regras de armazenamento e transporte das CTH.

Em 2012 a RDC nº 19, de 23 de março de 2012 (BRASIL, 2012b), revogou alguns artigos da RDC 56/2010 referentes ao transporte interestadual de CTH, facilitando o processo de deslocamento destas células.

9.2 LEGISLAÇÃO SANITÁRIA REFERENTE ÀS PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS

Levando em consideração a necessidade de exercer controle sanitário sobre as clínicas de reprodução assistida no Brasil e assim, possibilitar uma correta identificação de embriões, a ANVISA aprovou a RDC nº 33/2006 (BRASIL, 2006b; DOMINGUEZ, LOPES, 2006). Esta norma estabeleceu os critérios para criação e funcionamento dos BCTG, que são clínicas que selecionam, coletam, processam, transportam, armazenam, descartam, registram e liberam as células e tecidos germinativos. O material obtido nessas unidades pode ser para uso do próprio doador, para uso terapêutico de terceiros ou para pesquisa (BRASIL, 2006b).

A ANVISA antecipando-se à decisão do STF (29 de maio de 2008), publicou a RDC nº 29, de 12 de maio de 2008 (BRASIL, 2008c). Esta norma criou o Sistema Nacional de Produção de Embriões (SisEmbrio), um banco de dados com fins de precisar o número de embriões produzidos que podem ser utilizados para fins de pesquisas e terapia (quadros 6 e 7). Coube aos BCTG o envio das informações solicitadas.

Quadro 6 – Total de embriões doados para pesquisa com células-tronco embrionárias no Brasil no ano 2007 a 2012.

Ano	**Embriões doados para pesquisa**
2007	643
2008	382
2009	490
2010	748
2011	1.322
2012	315
Total	3.900

Fonte: (SISEMBRIO, 2013).

Quadro 7 – Resumo dos dados informados no SisEmbrio referentes a embriões congelados pelos Bancos de Células e Tecidos Germinativos em 2011.

Unidade Federada	Quantidade de serviços	Embriões congelados (%)	Embriões doados para pesquisa com CTE (%)
BA	1	566 (0,01)	0
CE	2	1.843 (5,72)	0
DF	3	789 (2,45)	0
ES	2	1.122 (3,48)	0
GO	2	967 (3,00)	4 (1,26)
MA	1	101 (0,31)	0
MT	3	533 (1,65)	0
MS	1	303 (0,94)	0
MG	9	3.307 (10,27)	5 (1,58)
PA	1	165 (0,51)	0
PR	14	1.384 (4,30)	0
PE	4	1.143 (3,55)	0
PI	2	327 (1,01)	0
RJ	9	4.067 (12,63)	25 (7,93)
RN	1	63 (0,19)	0
RS	4	1.225 (3,80)	0
SC	6	539 (1,67)	0
SP	25	13.601 (42,26)	281 (89,20)
SE	1	136 (0,42)	0
TOTAL	**91**	**32.181**	**315**

Fonte: (SISEMBRIO, 2013).

De acordo com o quadro 6, pode-se observar que em 2012, 32.181 embriões foram congelados e apenas 315 foram doados para pesquisas. O baixo número de doações deve ocorrer devido à complexidade de todo o processo de fertilização *in vitro,* que pode ocasionar receio ao doar os embriões excedentes para pesquisa ou para outra pessoa (doação assistida), sem a possibilidade de reconsiderar a decisão quando o mesmo já estiver sido “utilizado”. Sendo assim, muitos optam por pagar por uma mensalidade e manter estes embriões congelados nas clínicas durante muitos anos.

Levando em consideração o fato de muitas pessoas não terem o objetivo de doar os embriões para “outro fim”, que não seja a própria “utilização”, o CFM (Conselho Federal de Medicina) publicou a Resolução nº 2.013/2013 (BRASIL, 2013c), que autorizou o descarte de embriões, desde que congelados há mais de cinco anos e com

autorização dos pais. Vale destacar que a Lei de Biossegurança, artigo 5º, inciso II já autorizava a doação dos embriões congelados há três anos ou mais, contados a partir da data do congelamento, para uso em pesquisas sobre CT (BRASIL, 2005a), o que impede a utilização para um novo procedimento de fertilização *in vitro*.

Em 2011 foi publicada a RDC nº 9, de 14 de março de 2011 (BRASIL, 2011b), que estabeleceu os requisitos técnico-sanitários mínimos para o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular (CTC), determinando regras para coleta, processamento, acondicionamento, armazenamento, testes de controle de qualidade, descarte e liberação para uso e transporte de células humanas e seus derivados disponibilizadas para os ensaios clínicos e terapias com CT.

Os CTC integram a Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC), que tem o objetivo principal aumentar a integração entre os pesquisadores de todo o Brasil e facilitar a troca de informações em relação às pesquisas básicas, pré-clínicas e clínicas com CT. Os CTC já estão produzindo em Boas Práticas de Fabricação (BPF): CTE, iPSC, CTH, CTM, células-tronco cardíacas e neurais (RNTC, 2013).

9.3 LEGISLAÇÃO SANITÁRIA REFERENTE AOS ENSAIOS CLÍNICOS E PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO ADULTAS E EMBRIONÁRIAS

A RDC 9/2011 representou um grande avanço para os ensaios clínicos e futuras terapias com CT. Esta norma classificou os estabelecimentos encarregados de “produzir” (preparar) as CT que são utilizadas em pesquisas clínicas e terapias em:

CTC tipo 1: estabelecimento que realiza atividades somente com CTA autólogas, a fresco ou criopreservadas, sem cultivo, apenas com manipulação mínima para uso em pesquisa clínica e/ou terapia.

CTC tipo 2: estabelecimento que realiza atividades com CTA e CTE autólogas ou alogênicas, a fresco ou criopreservadas, com ou sem cultivo, com ou sem manipulação extensa para uso em pesquisa clínica e/ou terapia.

A manipulação mínima consiste em: cortar, moer, moldar, colocar em soluções antibióticas, irradiar, separar células, centrifugar ou purificar, filtrar, congelar e criopreservar. Os CTC do tipo 2 tem um campo de atuação maior, com autorização para manipular CTE, podem realizar manipulações extensas como: cultivar para induzir a expansão ou a diferenciação em tipos celulares e realizar a reprogramação de células humanas iPSC.

Esta norma estabeleceu condições para que as células sejam processadas/manipuladas de acordo com as normas de BPF:

- elaboração de um manual técnico operacional definindo todos os procedimentos realizados no CTC, este deve ser revisado anualmente e sempre que houver modificação;
- adoção de procedimentos que garantam a qualidade dos processos;
- instruções de Biossegurança;
- registros para garantir a rastreabilidade de todos os materiais, reagentes, produtos e processos;
- controle dos equipamentos;
- controle de qualidade das células.

Com relação ao controle de qualidade celular, o CTC deve garantir a segurança e a qualidade das células humanas por meio dos requisitos mínimos:

- testes microbiológicos;
- testes para doenças infecto-contagiosas;
- testes de pirogenicidade, quando couber;
- contagem e viabilidade celular;
- fenotipagem celular, quando couber;
- controle genético, em células submetidas à cultura e expansão ou células modificadas;
- teste funcional, quando couber;
- identificação de HLA, quando couber.

A complexidade desta nova tecnologia promoveu muitos debates, após dois anos de pesquisa pela ANVISA, foram publicadas a RDC 9/2011 e a Portaria n° 1.701, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2012c; LENIN, 2012), que instituiu a Câmara Técnica

de Terapias Celulares (CAT), com finalidade de assessorar a ANVISA na área de terapias celulares e ensaios clínicos, tendo como competências: elaborar regulamentos que definam critérios técnico-sanitários para avaliação de eficácia e segurança de terapias celulares; sugerir a realização de pesquisas envolvendo a análise de eficácia e segurança; produzir projetos de parecer sobre: a definição de métodos, procedimentos científicos e tecnológicos relativos à análise de eficácia e segurança de terapias celulares, avaliação de pesquisas pré-clínicas ou clínicas que causem reflexos na avaliação de eficácia e segurança de terapias celulares e sobre a eficácia e segurança de terapias celulares para aprovação final pela Diretoria Colegiada da ANVISA (BRASIL, 2012c).

Esta câmara técnica foi fundada tendo como referência o comitê formado na UE, com a mesma sigla, porém denominado Comitê de Terapias Avançadas (*Committee for Advanced Therapies),* fundado em 2007 (EMA, 2007). No Brasil, a CAT é formada por cientistas da área e representantes do CFM, CFO (Conselho Federal de Odontologia), CONEP, MS e associações de pacientes (LENIN, 2012).

10 REGULAMENTAÇÃO EUROPEIA E NORTE AMERICANA

Para a EMA, agência reguladora europeia, as novas tecnologias, terapias e medicamentos estão incluídos dentro da classificação de “Medicamentos de Terapia Avançada” (MTA – *Advanced Therapy Medicinal Products*) para uso humano e consistem em medicamentos de terapia genética, produtos procedentes de engenharia de tecidos e medicamentos com células somáticas. Sendo assim, as CT e seus derivados são considerados MTA quando são extensamente manipuladas[16], caso contrário, são tratados como “produtos medicinais a base de células”. O Comitê de Terapias Avançadas é responsável pela elaboração de projetos e de pareceres sobre a qualidade, a segurança e a eficácia de cada MTA, para posterior aprovação da EMA (EMA, 660945, 2013; EMA 600280, 2010).

As diretivas e os regulamentos são os dois tipos de atos legislativos da UE, que compõem o quadro regulamentar para os medicamentos, incluindo os “produtos a base de células”. Os regulamentos são aplicados de maneira uniforme, para todos os países da UE, sem qualquer intervenção de autoridade nacional. As diretivas estabelecem os requisitos gerais para um ou mais países específicos, que os aplica através da adoção de atos legislativos nacionais. Assim, as agências de cada país membro são responsáveis por estabelecer normas para a execução de pesquisas clínicas e pré-clínicas, para processamento, obtenção e doação de células e tecidos. Além de inspecionar, orientar, autorizar atividades e avaliar quanto à ética. A EMA coordena as atividades de todos os 27 Estados-Membros, é responsável pela avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos, coordena os recursos para avaliação e supervisão, a farmacovigilância dos medicamentos, além de fornecer aconselhamento científico (ANCANS, 2012).

Nos EUA, a regulamentação federal sobre a forma de tratamento das CT é dividida em duas seções do Ato de Serviço de Saúde Pública (ASSP - *Public Health Service Act*), onde os riscos implícitos a estas tecnologias determinam o nível de

[16] Na manipulação substancial as características biológicas, funções ou propriedades relevantes para o efeito terapêutico são alteradas.

regulação. As CT que são “altamente manipuladas” ou utilizadas para função diferente da função de origem, estão sujeitas ao estatuto descrito na seção 351 do ASSP, que regulamenta os produtos biológicos, drogas e dispositivos. Os produtos sob o âmbito desta seção precisam de autorização para aplicação em pesquisas clínicas, tendo que comprovar a segurança e eficácia para obtenção de autorização de comercialização interestadual pela agência americana (DEFRANCESCO, 2012; STEVEN, 2011).

A seção 361 do ASSP regulamentam os “produtos minimamente manipulados”, que consistem nas tecnologias de baixo risco, aplicadas em uso homólogo[17], estando isentas de aprovação para comercialização pela FDA. Este marco regulatório concentra em minimizar o risco de transmissão de doenças infecciosas (DEFRANCESCO, 2012; STEVEN, 2011).

Vale destacar que há particularidades quanto à regulamentação para a aplicação de CTH nos EUA. Se o SCUP for aplicado em transplante autólogo ou familiar, não exige aprovação antes do uso, sendo classificado no âmbito da seção 361. Se for transplantado para pessoa não relacionada, é classificado pela seção 351 como produto biológico e necessita de licenciamento para uso pela FDA (FDA, 2012b). As CTH de medula óssea são tratadas como procedimentos médicos, sendo regulamentadas pela Administração de Recursos e Serviços em Saúde (HRSA - *Health Resources and Services Administration*) (GUNTER, 2007). Já as CTH provenientes do sangue periférico, estão no âmbito da seção 361, sendo regulamentadas pela FDA.

A FDA além de autorizar a realização das pesquisas clínicas, fornece aprovação para comercialização, realiza a fiscalização dos laboratórios e elabora regulamentações e orientações para o cumprimento destas normas (*guidances*). As normas da agência norte americana são publicadas no Código das Regulações Federais - *Code of Federal Regulations,* título 21, a seção 1271 encontra-se destinada à regulamentação das células, tecidos humanos e seus produtos, seção 600 para produtos biológicos e a seção 800 para dispositivos médicos.

[17] Uso homólogo consiste na utilização de células e tecidos do doador com a mesma função no receptor.

11 DISCUSSÃO

O Brasil ainda não possui regulamentação específica sobre o desenvolvimento das pesquisas clínicas ou terapias celulares. A norma mais recente promulgada a respeito do assunto foi a RDC 9/2011 que traz regras para o funcionamento dos CTC. No entanto, ainda não há norma que determine quais procedimentos e ensaios devem ser feitos com as CT para que possam ser aplicadas com segurança e eficácia em pesquisas clínicas e terapias.

De acordo com Lucchese (ANVISA, 2012b), primeiramente, para que uma regulamentação sobre o assunto seja criada, deve-se primeiro identificar e considerar os riscos envolvidos nas pesquisas com seres humanos e nas terapias. Deve-se ouvir a sociedade e dar ênfase à informação, ou seja, identificar quais são as informações que o sistema e o regulador precisam, e definir como será a coleta desses dados. As normas também devem estar atentas às questões de acesso pelas diferentes camadas sociais.

Com relação aos riscos, os estudos pré-clínicos têm demonstrado que as terapias celulares podem desencadear a formação de tumores benignos ou malignos e reações imunológicas prejudiciais. As CT podem perder o controle da diferenciação celular, migrar para sítios diferentes do esperado ou não permanecer no tecido desejado e não restabelecer a função fisiológica do órgão (HYUN, *et al*. 2008). Herberts, Kwa e Hermsen (2011) destacaram outros riscos relacionados, como a presença de células contaminantes ou de agentes adventícios, como vírus, bactérias e fungos. Adicionalmente, há riscos associados aos locais de aplicação, as CT podem formar agregados, bloqueando artérias e veias e causar embolia pulmonar ou infarto, por exemplo. A aplicação direta no local de tratamento também oferece riscos associados às cirurgias. Sendo assim, mais pesquisas básicas e pré-clínicas devem ser realizadas para caracterizar, identificar os mecanismos de ação e o comportamento dessas células, por outro lado, segundo Carvalho (ANVISA, 2012b), os estudos *in vitro* não são capazes de modelar doenças extremamente complexas. Vale destacar as diferenças entre espécies, em que o risco de erro é acentuado. Modelos animais não

são capazes de prever todas as reações que a injeção de CT causaria em humanos. Dessa forma, torna-se de extrema importância a regulamentação dos ensaios clínicos, para que se garanta a segurança dos voluntários. Também há riscos inerentes à forma de obtenção, processamento, armazenamento e transporte dessas células, no entanto, a partir de 2011 a publicação da RDC 9/2011 veio para garantir que as CT e seus derivados sejam manipuladas dentro das normas de BPF.

Ainda não foi decidido como as terapias celulares serão tratadas, como medicamentos, ficando sob jurisdição da ANVISA ou como procedimentos médicos, sob responsabilidade do CFO e CFM. Segundo uma publicação do Jornal de Brasília (LENIN, 2012), a ANVISA deve regulamentar as CT como medicamentos, apesar de ainda não ter sido divulgada nenhuma nota oficial da agência a respeito.

Para Borojevic (ANVISA, 2012b), a regulamentação das terapias celulares deve seguir o modelo de normatização adotado para os TCTH, em que a Associação Médica Brasileira (AMB) credencia o médico, previamente licenciado para realizar estes procedimentos. Os hospitais credenciados são fiscalizados pela ANVISA e os laboratórios, também acompanhados pela agência reguladora, são responsáveis por oferecer as CTH em condições de BPF, seguindo o que foi estabelecido pela RDC 56/2010. Da mesma forma, as demais terapias poderão ser abordadas: a AMB poderá credenciar os médicos especialistas em medicina regenerativa, de diferentes áreas, como hematologia, ortopedia, etc. Os hospitais serão previamente credenciados para oferecer as terapias e os CTC manipulam as CT dentro dos critérios já estabelecidos pela RDC 9/2011. Onde vale ressaltar que a ANVISA poderá manter-se responsável pela fiscalização e o SNT poderá manter para o SUS uma lista de doenças, assim como já foi feito para os TCHT (ANVISA, 2012b). Porém, deve-se primeiro definir como essas células serão utilizadas. Se forem injetadas no mesmo tecido de origem e sofrerem pouca ou nenhuma manipulação, poderão ter a regulamentação semelhante aos dos TCTH, sendo regulamentados os procedimentos. Uma maior complexidade ocorre quando as CT sofrem muita manipulação e/ou são aplicadas em locais diferentes que o de origem.

A farmacovigilância é outra questão importante que precisa ser abordada. Consiste em um conjunto de procedimentos relacionados à detecção, avaliação,

compreensão e prevenção de reações adversas a medicamentos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados aos fármacos (CVS, 2005). Assim como para os medicamentos, se forem regulamentados os procedimentos, deverá ter um sistema de notificação de reações adversas causadas pelas terapias celulares, onde será avaliada a relação risco/benefício desses procedimentos e a necessidade de aperfeiçoamento de práticas.

A EMA publicou esclarecimentos importantes discutindo a importância dos testes que devem ser realizados em animais e humanos para que se obtenha autorização de comercialização (EMA 571134, 2009). Os testes *in vitro* sugeridos pela agência europeia foram os de caracterização, pureza e potência. Quanto à caracterização, deve ser estabelecido um quadro de marcadores bem definidos para permitir a devida identificação do tipo celular, se CTE, CTM ou CTH, e para verificar se ocorreu a diferenciação almejada, por exemplo, pela expressão de marcadores característicos de células cardíacas, neurais, entre outros. Outro teste de igual importância que pode ser feito, é o de viabilidade celular, como por exemplo, o teste de exclusão do azul de trypan que verifica a integridade da membrana plasmática (FRESHNEY, STACEY, AUERBACH, 2007).

Os ensaios de pureza devem ser realizados para verificar se há células não desejadas e *debris* nos produtos (EMA 571134, 2009). Células contaminantes podem proliferar e ter ação prejudicial no receptor, por isso, a importância da obtenção de produtos puros. Os testes de potência, segundo a EMA, devem ter correlação com o efeito desejado, por exemplo, a detecção da produção de insulina por células β pancreáticas, consolidação óssea em local com pseudoartrose, entre outros (FILHO, *et al.* 2010; KRON, *et al.* 2008). As avaliações de estabilidade genômica também foram sugeridas pela agência, visto que as CT podem sofrer alterações genéticas após serem extensamente manipuladas.

Com relação aos testes em modelos animais, devem ser avaliadas a biodistribuição das CT após a injeção, a capacidade de diferenciação *in vivo,* a formação de tumores e as respostas imunológicas após o transplante (EMA 571134, 2009).

Os estudos clínicos são realizados para determinar a eficácia e segurança, que são dependentes da maneira como as CT reagem no organismo humano. A partir destas pesquisas que se observam as ações farmacológicas, imunológicas e metabólicas.

O termo “farmacodinâmica” é utilizado para descrever os efeitos dos fármacos no corpo e pode ser quantificada pela relação entre a dose do fármaco e a resposta do receptor (GOLAN, *et al.* 2009). No caso das CT, estes estudos podem ser realizados para determinar qual é a dose celular adequada para o tratamento de cada doença. A dose para um tratamento seguro e eficaz deve ser identificada e sempre que possível, deve ser administrada a dose mínima eficaz. Para estudos em sítios que envolvam uma vulnerabilidade maior, por exemplo, o SNC e o miocárdio recomendam-se que os ensaios clínicos em humanos sejam iniciados com a dose que se suspeita obter o efeito desejado (EMA 571134, 2009).

Após estudar a migração das CT em animais, deve ser observado se estas células possuem o mesmo comportamento migratório em humanos. A EMA reconhece que há falta de técnicas para os estudos de biodistribuição celular em humanos e incentiva aos investigadores a descobrir e a validar métodos não invasivos para estudos clínicos (EMA 571134, 2009).

A eficácia de uma terapia pode ser avaliada pela análise do nível de reparação ou substituição de um tecido, no entanto, faltam parâmetros adequados para esta avaliação. Para avaliação da segurança, foi sugerida a verificação da formação de tumores e a observação da permanência de células não diferenciadas no tecido (EMA 571134, 2009).

As informações baseadas em legislações internacionais podem servir como base para o estabelecimento das normas brasileiras. No entanto, segundo Lucchese (ANVISA, 2012b), deve-se ter cautela, uma vez que as necessidades para elaborar uma regulamentação nacional são diferentes das necessidades dos países que já possuem normas, onde se pode citar a proibição de comercialização pela CF/1988.

A Carta Magna em seu parágrafo 4º, artigo 199, veta a comercialização de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento estando, portanto, proibida a comercialização das CT e de seus produtos (BRASIL,

2013a). Se as CT forem regulamentadas como medicamentos, seguindo o modelo europeu, esta discussão torna-se ainda mais complexa, uma vez que envolve a necessidade das terapias celulares para o bem da população e a proibição pela CF/1988 impede que as indústrias farmacêuticas invistam no desenvolvimento das pesquisas brasileiras com CT.

Se for resolvida esta questão Constitucional, definido um marco regulatório e as CT forem tratadas como medicamentos pela legislação, poderão ser “alvo de interesse” das indústrias farmacêuticas, e talvez, sejam vendidas como tratamento, atendendo a milhares de pacientes. Se, por outro lado, as terapias com CT forem regulamentadas como procedimentos, os tratamentos individuais com CT sendo processadas para cada indivíduo, deixam de gerar interesse para as indústrias, podendo ser financiadas por instituições públicas e/ou planos de saúde (ANVISA, 2012). Neste caso, como os tratamentos individuais tendem a ser mais demorados e mais dispendiosos, talvez não sejam capazes de suprir a demanda, gerando filas de espera, ou limitarão o processo por um viés econômico. Uma terceira alternativa é que se produzam CT em escala industrial pela indústria farmacêutica e que se cobre pela manipulação celular e pelo procedimento médico ultrapassando assim, a restrição Constitucional hoje existente. Em todos os casos citados, devido às características do nosso sistema de saúde, será necessária uma avaliação a respeito da acessibilidade.

12 CONCLUSÃO

As CT representam a esperança de cura para muitas doenças que hoje não possuem tratamentos eficazes. A discussão deste tema é complexa, uma vez que envolve uma nova tecnologia, sendo assim, regular torna-se ao mesmo tempo essencial e uma tarefa difícil, visto que não se domina completamente o assunto. No entanto, é possível estabelecer normas iniciais para as pesquisas clínicas com CT a partir dos resultados já obtidos, com base no estudo das regulamentações de outros países e com o auxílio da comunidade científica.

A regulamentação dos TCTH encontra-se estabelecida e pode servir de modelo para as CT pouco ou não manipuladas e/ou transplantadas para o mesmo tecido de origem. Já a elaboração da regulamentação para as CT altamente manipuladas e/ou transplantadas para um tecido diferente que o de origem, apresenta uma complexidade maior.

Existem outros desafios inerentes à elaboração da legislação. Se as CT forem regulamentadas como medicamentos, a proibição da comercialização de qualquer substância humana pela CF/1988 será um empecilho. Uma solução aparente é não comercializar o produto e sim, prestar o serviço. A questão do acesso ás terapias também deve ser resolvida. Se forem demasiadamente caros, não estarão disponíveis a toda a população, se os processos forem demorados, não atenderão à demanda existente e assim, poderá ocorrer a existência de filas de espera.

O primeiro importante passo foi dado com a elaboração da RDC 9/2011, uma vez que garantiu que a manipulação das CT seja realizada dentro das normas de BPF. No entanto, há necessidade da realização de estudos regulatórios para que esta legislação não seja um obstáculo para as pesquisas clínicas e não seja fragmentada como a de outros países, onde é possível que haja contradição entre leis. A realização das pesquisas básicas, pré-clínicas e clínicas é essencial para o desenvolvimento técnico científico e assim, contribuir para que o Brasil consiga avançar nesta área, garantir a segurança da população e a elaboração de um marco regulatório.

REFERÊNCIAS

ABDELHAY, E. S. F. W. *et al.* Células-tronco de origem hematopoética: expansão e perspectivas de uso terapêutico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 2-8, out. 2009.

ACERO, L. **Pesquisas e terapias com células-tronco: governança, visões sociais e o debate no Brasil.** 1. ed. Rio de Janeiro: e-papers, 2011. p. 31, 85.

ACHUTTI, A.; AZAMBUJA, M. I. R. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: repercussões do modelo de atenção à saúde sobre a seguridade social. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n.4, p.833-840, out./dez. 2004.

ALMEIDA, L. C. **Aspectos penais do consentimento nos transplantes de órgãos**. 2002. 122f. Trabalho de Conclusão de Curso (monografia). Faculdade de Direito de Presidente Prudente, São Paulo, 2002.

AL-NBAHEEN, M. *et al*. Human Stromal (Mesenchymal) Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue and Skin Exhibit Differences in Molecular Phenotype and Differentiation Potential. **Stem Cell Research,** v. 9, p. 32-43, Feb. 2013.

ANCANS, J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. **Frontiers in Immunology**, v. 3, n. 253, p. 1-25, Jan. 2012.

ANVISA. **Pesquisa Clínica**. 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>. Acesso em: 04 setembro 2013.

ANVISA. **Sangue de Cordão Umbilical e Placentário - COLETA**. **2012a.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Sangue+Tecidos+e+Orgaos/Assunto+de+Interesse/Sangue+de+CordaoUmbilicalePlacentario/Coleta>. Acesso em: 19 nov. 2013.

ANVISA. **Seminário Nacional sobre Regulação em Terapias Celulares - Relatório.** Brasília, 2012b. 62 p.

APPELBAUM, F. R.*, et al.* **Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.** 4. ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 124.

ARAÚJO, J. D. *et al.* A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 4, p. 357-365, 2005.

ASAKURA, A.; KOMAKI, M.; RUDNICKI, M. A. Muscle satellite cells are multipotential stem cells that exhibit myogenic, osteogenic, and adipogenic differentiation. **Differentiation,** v. 68, p. 245–253, Oct. 2001.

ASSIS, A. S.; AZEVEDO, C. A.; RECH, M. M. Pesquisa regulatória. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 1, n. 2, p. 16-21, 2013.

ATALA, A. Human embryonic stem cells: early hints on safety and efficacy. **The Lancet**, v. 179, p. 689-690, Feb. 2012.

BAKSH, D; DAVIES, J. E.; ZANDSTRA, P. W. Adult human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells are capable of adhesion-independent survival and expansion. **Experimental Hematology,** v. 31, n. 8, p. 723-732, Aug. 2003.

BALMAN, F. F*. et al.* Transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa): uma revisão da profilaxia e tratamento. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32, n. 6, p. 211-216, jun. 2009.

BELISARIO, G. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” Reseña histórica en su 70º Aniversario. **Revista del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”,** v. 39, n. 1, p. 6-16, Jun. 2008.

BEN-DAVID, U.; MAYSHAR, Y.; BENVENISTY, N. Large-scale analysis reveals acquisition of lineage-specific chromosomal aberrations in human adult stem cells. **Cell Stem Cell**, v. 9, n. 2, p. 97-102, Aug. 2011.

BOUZAS, L. F. S. **Análise da capacidade do REDOME/RENACORD em suprir as necessidades dos pacientes**. 2011. 91 f. Tese (Doutorado em Oncologia) - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, 2011.

BRAAM, S. R. *et al.* Prediction of drug-induced cardiotoxicity using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. **Stem Cell Research**, v. 4, p. 107–116, Mar. 2010.

BRANDON C. P. *et al*. Collection, cryopreservation, and characterization of human dental pulp–derived mesenchymal stem cells for banking and clinical use**. Tissue Engineering Part C: Methods,** v. 14, n. 2, p. 149-156, Jun. 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 190, de 18 de julho 2003, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 21 de jul. de 2003. Seção 1, p. 68.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 153, de 14 de junho de 2004. **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 24 de jun. de 2004e. Seção 1, p. 29.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 33, de 17 de fevereiro de 2006, **Diário Oficial da União,** Poder executivo, Brasília, DF, 20 de fev. de 2006b. Seção 1, p. 39.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 29, de 12 de maio de 2008, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 13 de mai. de 2008c. Seção 1, p. 59.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 56, de 16 de dezembro de 2010, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de dez. de 2010a. Seção 1, p. 113.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 57, de 16 de dezembro de 2010, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de dez. de 2010b. Seção 1, p. 119.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 09, de 14 de março de 2011b. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de mar. 2011. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36, de 27 de junho de 2012. **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 28 de jun. 2012a. Seção 1, p. 207.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 19, de 23 de março de 2012, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 28 de mar. de 2012b. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.701, de 12 de dezembro de 2012, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 13 de dez. de 2012c. Seção 1, p. 2002.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. **Código de Ética Médica**. 1988. Disponível em: <http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=10&Itemid=123>. Acesso em: 15 dez. 2013.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.013/2013, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de maio de 2013c, Seção I, p. 119.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 13 de jun. de 2013a. Seção 1, p. 59.

BRASIL. Constituição. 1988. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, Senado Federal: Centro de Documentação e Informação. Edições Câmara, 2013b.

BRASIL. Decreto nº 879, de 22 de Julho de 1993**. Diário Oficial da União,** Poder executivo, Brasília, DF, 23 de jul. 1993, Seção 1, p. 1029.

BRASIL. Decreto n° 2.268, de 30 de junho de 1997, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 1 de jul. de 1997c. Seção 1, p. 13739.

BRASIL. Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 23 de nov. de 2005b. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Lei nº 5.479, de 10 de Agosto de 1968. **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 14 de set. 1968, Seção 1, p. 7177.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 20 de set. 1990, Seção 1, p. 18055.

BRASIL. Lei nº 8.489, de 18 de novembro de 1992. **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 20 de nov. 1992, Seção 1, p. 1.

BRASIL. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 05 de fev. 1997b. Seção 1, p. 2192.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 27 de jan. 1999a. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001. **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 17 de fev. 2001. Seção 1, p. 5284.

BRASIL. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 28 de mar. de 2005a. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 3.407, de 5 de agosto de 1998, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 6 de ago. de 1998a. Seção 1, p. 55.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 3.761, de 20 de outubro de 1998, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 21 de out. de 1998b. Seção 1, p. 3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.217, de 13 de outubro de 1999, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 14 de out. de 1999b. Seção 1, p. 10.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.315, de 30 de novembro de 2000, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 4 de dez. de 2000a. Seção 1, p. 26.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 903, de 16 de agosto de 2000, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 18 de ago. de 2000b. Seção 1, p. 116.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.316, de 30 de novembro de 2000, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 4 de dez. de 2000c. Seção 1, p. 28.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.317, de 30 de novembro de 2000, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 4 de dez. de 2000d. Seção 1, p. 29.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.381, de 29 de setembro de 2004, **Diário Oficial da União**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 29 de out. de 2004a. Seção 1, p. 160.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.379, de 29 de setembro de 2004**, Diário Oficial da União,** Poder Legislativo, Brasília, DF, 29 de out. de 2004b. Seção 1, p. 156.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.480, de 29 de setembro de 2004**, Diário Oficial da União,** Poder Legislativo, Brasília, DF, 18 de nov. de 2004c. Seção 1, p. 43.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.404, de 4 de novembro de 2004**, Diário Oficial da União,** Poder Legislativo, Brasília, DF, 5 de nov. de 2004d. Seção 1, p. 49.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.526, de 21 de dezembro de 2005, **Diário Oficial da União,** Poder Legislativo, Brasília, DF, 22 de dez. de 2005c. Seção 1, p. 67.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 931, de 2 de maio de 2006, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 3 de mai. de 2006a. Seção 1, p. 48.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de out. de 2009a. Seção 1, p. 77.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 87, de 21 de janeiro de 2009, **Diário Oficial da União,** Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de jan. de 2009b. Seção 1, p. 33.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.** Neutropenia: tratamentos com estimuladores de colônia das células progenitoras de medula óssea. Filgrastima, Lenograstima, Molgramostima. 2002. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_n27_01.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997, Diário Oficial da União**, Poder Executivo,** Brasília, 23 set. 1997a. Seção 1, p. 21117.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes e Recomendações para o Cuidado Integral de Doenças Crônicas Não-transmissíveis**. Série Pactos pela Saúde, v. 8, Brasília, 2008a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel Brasil 2010**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Supremo Tribunal Federal. ADI nº 3.510. 2008b. Disponível em: <http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/noticiaNoticiaStf/anexo/adi3510relator.pdf> Acesso em: 11 jan. 2014.

BYDLOWSKI, S. P*. et al*. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 25-35, mai. 2009.

CAMPAGNOLLI, C. *et al.* Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver and bone marrow. **Blood**, v. 98, p. 2396-2402, Oct. 2001.

CAO, H. *et al.* Therapeutic potential of transplanted placental mesenchymal stem cells in treating Chinese miniature pigs with acute liver failure. **BMC Medicine**, v. 10, n. 1, p. 56-76, Jun. 2012.

CARVALHO, A. C. C. Células-tronco: a medicina do futuro. **Ciência Hoje**, v. 29, n. 172, p. 28, jun. 2001.

CARTWRIGHT, P. *et al.* LIF/STAT3 controls ES cell self-renewal and pluripotency by a Mycdependent mechanism. **Development,** v. 132, n. 5, p. 885-896, Mar. 2005.

CASTRO JUNIOR, C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 5, p. 345-360, set./out. 2001.

CHIAVEGATO, A. *et al.* Human amniotic fluid derived stem cells are rejected after transplantation in the myocardium of normal, ischemic, immuno-suppressed or immuno-deficient rat. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.42, n. 4, p. 746-759, Apr. 2007.

CHOI, S. H. *et al.* Perspectives on stem cell therapy for cardiac regeneration – advances and challenges. **Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 76, p. 1307-1312, Jun. 2012.

CFM. Conselho Federal de Medicina. **Código de Ética Médica**. 2013. Disponível em: <http://www.portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=9&Itemid=122>. Acesso em: 20 mai. 2013.

CONSTANTIN, G. *et al*. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. **Stem Cells**, v. 27, n. 10, p. 2624-2635, Oct. 2009.

COPELAN, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 17, p. 1813-1826, Apr. 2006.

COSTA, E. A. Vigilância Sanitária, Saúde e Cidadania. In: CAMPOS, F. E.; WERNECK, G. A. F.; TONON, L. M. (Org). **Cadernos de Saúde**. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2001, p. 15,16.

COVAS, D. T. *et al.* Isolation and culture of umbilical vein mesenchymal stem cells. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research,** v. 36, n. 9, p. 1179-1183, Sep. 2003.

CVS – Centro de Vigilância Sanitária. 2005. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/apresentacao.asp?te_codigo=22>. Acesso em: 27 mar. 2014.

DAVYDOVA, D. A. *et al.* Cell phenotypes in human amniotic fluid. **Acta Naturae,** v. 1, n. 2, p. 98-103, Jul. 2009.

DA SACCO, S. *et al*. Human amniotic fluid as a potential new source of organ specific precursor cells for future regenerative medicine applications. **Journal of Urology**, v. 183, n. 3, p.1193–1200, Mar. 2010.

DE BARI, C. *et al.* Multipotent mesenchymal stem cells from sinovial membrane. **Athritis & Rheumatism**, v. 44, n. 8, p. 1928–1942, Aug. 2001.

DEFRANCESCO, L. Adult stem cell therapies walk the line. **Nature Biotechnology**, n. 30, p. 739-741, 2012.

DE ROSA, A. *et al.* Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells lead to bone differentiation when cocultured with dental pulp stem cells. **Tissue engineering**, v. 17, n. 5, p. 645-655, Mar. 2011.

DOMINGUEZ, B. C.; LOPES, C. R. Falta consenso, sobra esperança. **Radis, Comunicação em Saúde - FIOCRUZ**, n. 47, p. 8-11, jul. 2006.

DOMINICI, M. *et al*. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy,** v. 8, n. 4, p. 315-317, 2006.

EHRLICH, P.; LAZARUS, A. **Histology of the blood: normal and pathological**. 1. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1900, p. 81-120.

EMA. **CAT: Overview.** 2007. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000126.jsp&mid=WC0b01ac05800292a5>. Acesso em: 18 fev. 2013.

EMA 660945. 2013. **Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products.**

EMA 600280. 2010. **Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products.**

EMA 571134. 2009. **Reflection paper on stem cell-based medicinal products.**

EMRTCC - **Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias** (Protocolo). 2004. Disponível em: <http://www.finep.gov.br/fundos_setoriais/outras_chamadas/formulario/protocolo_infarto_agudo_do_miocardio.pdf>. Acesso em: 12 set. 2013.

ESLAMINEJAD, B. *et al*. *In vitro* growth and characterization of stem cells from human dental pulp of deciduous versus permanent teeth abstract. **Journal of Dentistry**, v. 7, n. 4, p. 185–195, 2010.

ESTADÃO. **Banco de Sangue de Cordão Umbilical chega a todas as regiões do País.** 2010. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/noticias/vidae,banco-de-sangue-de-cordao-umbilical-chega-a-todas-as-regioes-do-pais,571548,0.htm**>**. Acesso em 15 jan. 2014.

FANG, T. C. *et al.* Renoprotective effect of human umbilical cord–derived mesenchymal stem cells in immunodeficient mice suffering from acute kidney injury. **PLoS One,** v. 7, n. 6, p. 1-40, Sep. 2012.

FDA – Food and Drug Administration. **The 1906 Food and Drugs Act and its Enforcement.** 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm124403.htm>. Acesso em: 8 dez. 2013.

FDA – Food and Drug Administration. **Federal Food and Drugs Act of 1906**. 2009. Disponível em: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/ucm148690.htm>. Acesso em: 8 dez. 2013.

FDA – Food and Drug Administration. **The 1938 Food, Drug, and Cosmetic Act**. 2012a. Disponível em: < http://www.fda.gov/aboutFDA/WhatWeDo/History/origin/ucm054826.htm>. Acesso em: 8 dez. 2013.

FDA – Food and Drug Administration. **Cord Blood Banking - Information for Consumers.** 2012b. Disponível em: < http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/resourcesforyou/consumers/ucm236044.htm >. Acesso em: 25 fev. 2013.

FDA – Food and Drug Administration. **Sinopse dos marcos em matéria de segurança alimentar na história da FDA**. 2013. Disponível em: < http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/FSMA/ucm242975.htm>. Acesso em: 8 dez. 2013.

FERREIRA, G. F. *et al.* Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n.1, p.14-24, 2009.

FERREIRA, E. *et al.* Bone marrow transplantation in Brazil. **Human Immunology**, v. 14, n. 4, p. 324-332, Nov. 1985.

FILHO, B. R. *et al.* Cell therapy for pseudoarthrosis. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 20 n. 5, p. 270-273, dez. 2010.

FLIEDNER, T. M. Prologue to characteristics and potentials of blood stem cells, **Stem Cells**, v. 16, n. 6, p. 357-360, Nov. 1998.

FREDERICK, R., APPELBAUM, M. D. Hematopoietic-cell transplantation at 50. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, p.1472-1475, Oct. 2007.

FRESHNEY, I. R.; STACEY, G. N.; AUERBACH, J. M. **Culture of human stem cells**. 2. ed. New Jersey (USA): Willey, 2007. p. 5.

FULLER, B. J.; LANE, N.; BENSON E. E. **Life in the Frozen State**. 1 ed. Florida (USA): CRC Press. 2004. p. 493.

GALE, R. P.; JUTTNER, C.; HENON, P. **Blood Stem Cell Transplants**. 1 ed. New York: Cambridge University Press. 1994. p. 10.

GALENDE, K. *et al*. Amniotic fluid cells are more efficiently reprogrammed to pluripotency than adult cells. **Cellular reprogramming**, v. 12, n. 2, p. 117-125, Apr. 2010.

GERON COPORATION. **GRNOPC1 - Oligodendrocyte progenitors to address CNS disorders**.
Disponível em: <http://cell-therapies.geron.com/grnopc1_pipeline>. Acesso em 20 set. 2012.

GLUCKMAN, E. *et al.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi´s anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. **The New England Journal of Medicine**, v. 321, p. 1174-78, Oct. 1989.

GOLAN, E. D*. et al.* **Princípios de Farmacologia – a base fisiopatológica da farmacoterapia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 18-20.

GOLD, M. *et al.* CD34 function in intracellular signaling and mucosal inflammatory disease development. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 6, n. 3, p. 15, Feb. 2010.

GUAN, X. *et al. In vitro* cardiomyogenic potential of human amniotic fluid stem cells. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 5, n. 3, p. 220-228, Mar. 2010.

GUNSILIUS, E.; GASTL, G.; PETZER, A. L. Hematopoietic stem cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 55, p. 186-194, May 2001.

GUNTER, K. US regulations for import and export of cell therapy products. **International Society of Cellular Therapy**. Annual Metting. 2007.

GUREVITCHI, O.; SLAVIN, S.; FELDMAN, A. G. Conversion of red bone marrow into yellow - Cause and mechanisms. **Medical Hypotheses**, n. 69, p. 531-536, Apr. 2007.

HAMILTON, D. **A history of organ transplantation.** 10 ed. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 2012. p. 135.

HARRISON, N. J. *et al.* CD30 expression reveals that culture adaptation human embryonic stem cells can occur through differing routes. **Stem cells**, v. 27, n. 5, p. 1057-1065, May. 2009.

HAYGERT, A. M. G. **Vozes do Paraná**: retratos de paranaenses. 1. ed. Curitiba: Convivium/Esplendor. 2009. p. 9.

HERBERTS, C. A.; KWA, M. S.G.; HERMSEN, H. P. H. Risk factors in the development of stem cell therapy. **Journal of Translational Medicine**, v. 9, n. 29, p. 8-14, 2011.

HELSINQUE. **Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial**. 2008. Disponível em: <http://www.icflab.com.br/site/arquivos/downloads/declaracao-de-helsinque-da-associacao-medica-mundial-emenda-de-outubro-de-2008-1476015.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.

HIDA, N. *et al.* Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal. **Cells Stem Cells**, v. 26, n. 7, p. 1695-1704, Apr. 2008.

HOSODA, T. C-kit-positive cardiac stem cells and myocardial regeneration. **American Journal of Cardiovascular Disease,** v. 2, n. 1, p. 58-67, Dec. 2012.

HWANG, W. S. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. **Science,** v. 303, n. 12, p. 1669-1674, Mar. 2004.

HYUN, I. *et al***.** New ISSCR guidelines underscore major principles for responsible translational stem cell research. **Cell Stem Cell,** v. 3, p. 607-609, Dec. 2008.

ICTRP - International Clinical Trials Registry Platform. 2013. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/>. Acesso em: 23 mai. 2012.

ICTRP - International Clinical Trials Registry Platform. 2012. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110252>. Acesso em: 24 mai. 2012.

ILANCHERAN, S*. et al.* Stem Cells Derived from Human Fetal Membranes Display Multilineage Differentiation Potential. **Biology of Reproduction,** v. 77, p. 577–588, May 2007.

INCA. **Bases da terapia com células-tronco**. 2010. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca./bases_da_terapia_com_celulas_tronco_farmacia_2010.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2014.

INCA. **Perguntas e respostas sobre o sangue do cordão umbilical.** 2013a. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2469>. Acesso em: 19 nov. 2013.

INCA. **Rede BrasilCord.** 2013b. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2627>. Acesso em: 19 jan. 2014.

JANSEN, J. *et al.* Transplantation of hematopoietic stem cells from peripheral blood. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 9, n. 1, p. 37-50, Jan. 2005.

JOHNSTONE, B. *et al*. *In vitro* chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. **Experimental Cell Research**, v. 238, p. 265-272, Jan. 1998.

KESSINGER, A. *et al*. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. **Experimental Hematology,** v. 14, n. 3, p. 192-196, Mar. 1986.

KLINGEMANN, H.; MATZILEVICHB, D.; MARCHAND, J. Mesenchymal stem cells – sources and clinical applications. **Transfusion Medicine and Hemotheraphy**, v. 35, p. 272-277, Jul. 2008.

KOBAYASHI, Y*. et al.* Pre-evaluated safe human ipsc-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. **Plos one**, v. 7, n. 12, p. 1-13, Dec. 2012.

KOIKE, H. *et al.* Establishment of automated culture system for murine induced pluripotent stem cells. **BMC Biotechnology**, v. 12, n.81, p. 1-8, Nov. 2012.

KORNIS, G. E. M. *et al.* A regulação em saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 21, n. 3, p. 1077-1101, abr. 2011.

KRAUSHAAR, U. *et al*. Cardiac safety pharmacology: from human ether-a-gogo related gene channel block towards induced pluripotent stem cell based disease models**. Expert Opinion on Drug Safety,** v. 11, n. 2, p. 285-298, Mar. 2012.

KRON, E. *et al*. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. **Nature Biotechnology**, v. 26, n. 4, p. 442-452, Apr. 2008.

LASKER Foundation. Fathers of stem-cell research and pioneers in gene detection and dna fingerprinting to receive Lasker Awards for medical research. 60th anniversary. **Lasker Medical Research Awards**, 2005. Disponível em: <http://www.laskerfoundation.org/media/pdf/2005pressrelease.pdf>. Acesso em: 4 mai. 2012.

LEE, A. S. *et al.* Effects of cell number on teratoma formation by human embryonic stem cells. **Cell Cycle**, v. 8, p. 2608–2612, Aug. 2009.

LEFORT, N. *et al.* Human embryonic stem cells reveal recurrent genomic instability at 20q11.21. **Nature Biotechnology,** v. 26, p.1361-1363, Nov. 2008.

LENIN, G. Ainda sem regulamentação. **Jornal de Brasília,** Brasília, 7 de outubro de 2012. Medicina, p. 12.

LI, Y. *et al.* Murine embryonic stem cell differentiation is promoted by SOCS-3 and inhibited by the zinc finger transcription factor KLF4. **Blood**, v. 15, n. 2, p. 635-637, Jan. 2005.

LIEBERTHAL, W.; NIGAM, S.K.A. Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. **Journal of Renal Physiology**, v. 278, n.1, p.1-12, Jan. 2000.

LUCCHESE, G. **Globalização e regulação sanitária. Os rumos da Vigilância sanitária no Brasil.** 2001. 245 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

MAEHLE, A. H. Ambiguous cells: the emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries. **The Royal Society**, v. 5, n. 4, p. 359-378, Jul. 2011.

MARCUS, A. J.; WOODBURY D. Fetal stem cells from extra-embryonic tissues: do not discard. **Journal of Cellular and Molecular Medicine,** v. 12, n. 3, p.730-742, Jun. 2008.

MARINHO, A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2229-2239, out. 2006.

MARMONT, A*. et al.* Techniques for autologous transplants. **The Lancet**, v. 345, n. 8955, p. 978-978, Apr. 1995.

MENDES, M. L. *et al.* Fontes de células no transplante de células-tronco hematopoéticas. **Revista Brasileira de Análise do Comportamento**, v. 42, n. 1, p. 3-7, 2010.

MENDRONE JUNIOR, A. **Coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico após administração de ciclofosfamida e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF): uma análise de 307 pacientes**. 2007. 163 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2001.

MIELCAREK, M. *et al.* Long-term outcomes after transplantation of HLA-identical related G-CSF–mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow. **Blood,** v. 119, n. 11, p. 2675-2678, Feb. 2012.

MIETTINEN, M. M.; LASOTA, J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, v. 13, n. 3, p. 205-220, Sep. 2005.

MIRAGLIA, S. *et al.* A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization, and molecular cloning. **Blood**, v. 90, n. 12, p 5013-5021, Dec. 1997.

MITALIPOV, S.; WOLF, D. Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**, v. 114, p. 185-199, Sep. 2009.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriologia Clínica.** 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. 37-8p.

MORETTI, A. *et al.* Patient-specific induced pluripotent stem-cell models for long-qt syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 15, p. 1397-1409, Oct. 2010.

MORRISON, S. J.; SHAH, N. M.; ANDERSON, D. J. Regulatory mechanisms in stem cell biology. **Cell**, v. 88, p. 287-298, Feb. 1997.

MS. **Sistema Nacional de Transplantes.** 2003. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/integram.htm>. Acesso em: 20 dez. 2013.

MS. **Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos**. 2013. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>. Acesso em: 11 ago. 2013.

NIWA, H. *et al.* Self-renewal of pluripotent embryonic stem cells is mediated via activation of STAT3. **Genes & Development**, v.12, n. 13, p. 2048-2060, Jul. 1998.

NIWA, H.; MIYAZAKI, J.; SMITH, A. G. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. **Nature**, v. 24, p. 372-376, Apr. 2000.

NMDP. **National Marrow Donor Program**. 2013. Disponível em: <https://bethematchclinical.org/Transplant-Indications-and-Outcomes/Disease-Specific-Indications-and-Outcomes/Other-Diseases/>. Acesso em: 10 nov. 2013.

NUCCI, M.; MAIOLINO, A. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 33, p. 278-293, jul./set. 2000.

NUSSBAUM, J. *et al*. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 7, p.1345-1357, Feb. 2007.

OMS. **Noncommunicable Diseases: Country Profiles**, 2011. Disponível em: < http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502283_eng.pdf>. Acesso em: 4 mai. 2012.

OSGOOD, E. E. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow: a case report. **Annals of Internal Medicine**, v. 13, n. 357, p. 367, Aug. 1939.

PANTON, E. J. A.*;* COUTINHO, M. A.; VOLTARELLI, J. C. Diagnóstico e tratamento de complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoéticas. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 33, p. 264-277, jul./set. 2000.

PAPPA, K. I.; ANAGNOU, N. P. Novel sources of fetal stem cells: where do they fit on the developmental continuum? **Regenerative Medicine**, v. 3, n. 4, p. 423-433, May. 2009.

PATEL A. N. *et al*. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. **Cell Transplantation**, v. 17, n. 3, p. 303-311, 2008.

PENG, S. *et al*. The action potential and comparative pharmacology of stem cell-derived human cardiomyocytes. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods,** v. 61, p. 277-286, Feb. 2010.

PERA, M. F.; REUBINOFF, B.; TROUNSON, A. Human embryonic stem cells. **Journal of Cell Science**, v. 113, p. 5-10, Dec. 2000.

PEREIRA, L. V. A importância do uso das células tronco para a saúde pública. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 1, p. 7-14, jan./fev. 2008.

PIMENTA, T. S. Transformações no exercício das artes de curar no Rio de Janeiro durante a primeira metade do Oitocentos. **Histórias, Ciências, Saúde**, v. 11, p. 67-92, 2004.

RAMALHO-SANTOS, M.; WILLENBRING, H. On the origin of the term ‘‘stem cell’’. **Cell Stem Cell**, v. 1, n. 1, p. 35-38, Jun. 2007.

RECH, T. H.; FILHO, E. M. R. Manuseio do potencial doador de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 2, p. 197-204, abr-jun, 2007.

RIBEIRO, M. V.; JUNGES, F. Vigilância Sanitária. **Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS**, 2010. Disponível em: <http://www.cpgls.ucg.br/home/secao.asp?id_secao=3148>. Acesso em: 05 jun. 2012.

RICHARDS, R. J. Ernst Haeckel and the struggles over evolution and religion. **Annals of the History and Philosophy of Biology**, v. 10, p. 89-115. The University of Chicago. 2005.

RNTC. **O que é a RNTC?** 2013. Disponível em: < http://www.rntc.org.br/a-rntc.html>. Acesso em: 14 fev. 2013.

RODRIGUEZ, A. M*. et al*. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. **Biochimie**, v. 87, p. 125-128, Dec. 2005.

RODRIGUEZ-PARDO, V. M.; VERNOT, J. P. Mesenchymal stem cells promote a primitive phenotype cd34+c-kit+ in human cord blood-derived hematopoietic stem cells during *ex vivo* expansion. **Cellular & Molecular Biology Letters**, v. 18, p. 11-33, Mar. 2013.

ROUBELAKIS, M. G*. et al*. *In vitro* and *in vivo* properties of distinct populations of amniotic fluid mesenchymal progenitor cells. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 15, n. 9, p. 1896-1913, Aug. 2011.

ROZENFELD, S. (Org). Fundamentos de Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2009, p. 15-40.

SAKAGUCHI, Y*. et al*. Suspended cells from trabecular bone by collagenase digestion become virtually identical to mesenchymal stem cells obtained from marrow aspirates. **Blood**, v. 104, n. 9, p. 2735-2735, Jun. 2004.

SANTOS, W. C.; FERREIRA, V. F. O Eventual Impacto do Cumprimento da Legislação de Proteção aos Dados Necessários para Registro de Medicamentos de Uso Humano no Brasil. **Revista Eletrônica da Seção Judiciária do Distrito Federal**, n. 20, ano II. Out. 2011. Disponível em: <http://revistajustica.jfdf.jus.br/home/edicoes/Outubro11/artigo_Wilson1.html>. Acesso em: 03 fev. 2014.

SCHWARTZ, E. D. *et al*. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. **Lancet**, v. 25, n. 379, p.713-720, Fev. 2012.

SHAMBLOTT, M. J. *et al.* Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. **PNAS**, v. 95, n. 23, p. 13726–13731, Nov. 1998.

SILVA JUNIOR, F. C.; ODONGO, F. C. A.; DULLEY, F. L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 53-58. 2009.

SINGER, N. G.; CAPLAN, A. I. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 6, p. 457-478, Feb. 2011.

SISEMBRIO. **Sistema Nacional de Cadastro de Embriões.** 2009. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3318d000474588e692c3d63fbc4c6735/cartilha_preenchimento_sisembrio.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 7 fev. 2014.

SISEMBRIO. **6º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões**. 2013. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5c26fc0041d37f76a9eced9d63c1a945/6o%2Brelat%C3%B3rio%2Bsisembrio.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 9 fev. 2014.

SLACK, J. M. Stem cells in epithelial tissues. **Science,** v. 287, p. 1431-1433, Feb. 2000.

SOUZA, C. F. *et al.* Células-Tronco Mesenquimais: Células Ideais para a Regeneração Cardíaca? **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 18, n. 3, p. 344-53. 2010.

SOUZA, V. R. P. **Células-tronco embrionárias e a constitucionalidade do Art. 5º da Lei de Biossegurança**. Âmbito Jurídico – Biodireito. 2009. Disponível em: http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=6612. Acesso em: 4 de fev. 2014.

STEIGMAN, S. A. *et al.* Preclinical regulatory validation of a 3-stage amniotic mesenchymal stem cell manufacturing protocol. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 43, n. 6, p. 1164-1169, Jun. 2008.

STEVEN, S. Cell-Based Medicinal Products for Global Market: FDA Perspectives. **CAT-ESGCT Workshop ESGCT Annual Meeting**, Brighton, UK, 2011.

STRONCEK, D. F. *et al.* Composition of peripheral blood progenitor cell components collected from healthy donors. **Transfusion**, v. 37, p. 411-417, Apr. 1997.

SUERMORI, H. *et al.* Efficient establishment of human embryonic stem cell lines and long-term maintenance with stable karyotype by enzymatic bulk passage. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 345, n. 3, p. 926–932, Jul. 2006.

TAAPKEN, S. M*. et al.* Karyotypic abnormalities in human induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells**. Nature Biotechnology,** v. 29, p. 313–314, Apr. 2011.

TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S**.** Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell**, v. 126, n. 4, p. 663-676, Aug. 2006.

TAKAHASHI, K. *et al*. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. **Cell**, v. 131, n. 5, p. 861-872, Nov. 2007.

THOMSON, J. A. *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**, v. 282, n. 5391, p. 1145-1147, Nov. 1998.

TILL, J. E.; MCCULLOCH, E. A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. **Radiation Research**, v. 14, p. 213-222, Feb. 1961.

TSAI, M. S. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel twostage culture protocol. **Human Reproduction,** v. 19, p. 1450-1456, Apr. 2004.

TULI, R. *et al.* Characterization of multipotential mesenchymal progenitor cells derived from human trabecular bone. **Stem cells,** v. 21, p. 681-693, Dec. 2003.

TURKI, M. W. *et al.* Bone marrow: normal and pathologic aspects in MRI. **EPOS™ European Society of Radiology**. Disponível em: <http://posterng.netkey.at/esr/online_viewing/index.php?module=view_postersection&task=viewsection&pi=109054&si=1098>. Acesso em: 24 nov. 2013.

ULRICH, C. *et al.* Low Osteogenic Differentiation Potentialof Placenta-Derived Mesenchymal Stromal Cells Correlates with Low Expression of the Transcription Factors Runx2 and Twist2. **Stem Cells and Development,** v. 22, n. 21, p. 1-14, Nov. 2013.

VALVERDE, R. Rebec é reconhecido como registro primário na plataforma da OMS**. Agência Fiocruz de Notícias**. 2011. Acesso em: 11 ago. 2013. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=3951&sid=9&tpl=printerview>.

VERSOLATO, M. Brasil abrirá novos bancos de sangue de cordão umbilical para transplante. **Folha de São Paulo**. 2013. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/1217798-brasil-abrira-novos-bancos-de-sangue-de-cordao-umbilical-para-transplante.shtml>. Acesso em: 11 jan. 2014.

VIA, A. G.; FRIZZIERO, A.; OLIVA, F. Biological properties of mesenchymal stem cells from different sources. **Muscles, Ligaments and Tendons Journal**, v. 2, n. 3, p. 154-162, Out. 2012.

VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. p. 40.

VOOG, J. *et al.* Multipotent somatic stem cells contribute to the stem cell niche in the *Drosophila testis.* **Nature**, v. 28, p. 454, Aug. 2008.

WEISS, M. L. *et al*. Human Umbilical Cord Matrix Stem Cells: Preliminary characterization and Effect of Transplantation in a Rodent Model of Parkinson's Disease. **Stem Cells,** v. 24, n. 3, p. 781–792, Mar. 2006.

WOGNUM, A. W.; EAVES, A. C.; THOMAS, T. E. Identification and isolation of hematopoietic stem cells. **Archives of Medical Research**, v. 34, p. 461-475, Dec. 2003.

WOODBURY, D. *et al.* Long-term cryopreserved amniocytes retain proliferative capacity and differentiate to ectodermal and mesodermal derivatives *in vitro*. **Molecular Reprodution and Development,** v. 73, n. 11, p. 1463-1472, Nov. 2006.

YIN, A. H. *et al.* AC133, a Novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. **Blood**, v. 90, n. 12, p. 5002-5012, Dec. 1997.

YIN, T.; LI, L. The stem cell niches in bone. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, p. 1195-1201, May 2006.

ZAVAN, B*. et al.* Neural potential of adipose stem cells. **Discovery Medicine**, v. 10, n. 50, p. 37-43, Jul. 2010.

ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. **Estudos avançados**, v. 18, n. 51, p. 247-256. 2004.

ZHANG, W. *et al*. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. **Tissue Engineering**, v. 12, n. 10, 2006.

ZHANG, J. *et al*. Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. **Circular Research,** v. 104, n. 4, Oct. 2009.

ZHENG, Y. *et al.* Multilineage differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro* and *in vivo.* **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 5, p.1576-1580, Apr. 2013.

ZVAIFLER, N. J. *et al.* Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. **Arthritis Research**, v. 2, n. 6, p. 477-488, 2000.