

RAUL CANAL

**Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente
regulatório das terapias avançadas**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo no Programa de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual para obtenção do título de Mestre.

SÃO PAULO

2022

RAUL CANAL

**Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente
regulatório das terapias avançadas**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo no Programa de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Élvio Bueno Garcia

Coorientadora: Profa. Dra. Lydia Masako Ferreira

SÃO PAULO

2022

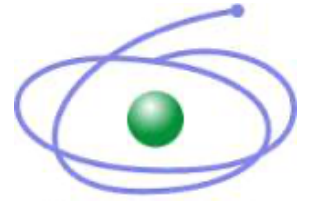
Canal, Raul.

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório das terapias avançadas / Raul Canal - São Paulo, 2022. LXI,111f

Tese (Mestrado Profissional) – Universidade Federal de São Paulo. Curso de Pós-Graduação em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicada à Regeneração Tecidual.

Título em inglês: Stem cells in regenerative medicine: regulatory environment for advanced therapies

1. Conceituando Produtos de Terapia Avançada (PTA) 2. Cenário Global da Regulamentação para PTAs 3. Plataforma Reneta: Desenvolvimento, Validação e Registro dos Produtos de Terapia Celular Avançada 4. Agentes envolvidos para consolidação das PTAs no Brasil e seus papéis 5. Desafios e oportunidades para essa década



CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CAPES
CIÊNCIA, TECNOLOGIA E GESTÃO APLICADAS À
REGENERAÇÃO TECIDUAL

Coordenadores: Prof. Élvio Bueno Garcia
Prof. Renato de Oliveira Santos

Orientadora: Prof. Élvio Bueno Garcia
Coorientadora: Profa. Dra. Lydia Masako Ferreira

SAO PAULO
2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho, com o carinho mais sincero e a mais saudosa lembrança, a meus amados pais, CECÍLIA ZIMMER CANAL E OSCAR VICENTE DALCIN CANAL, os quais nos deixaram muito antes da hora e em cujo exemplo e honradez sempre me estribei e me espelhei. Eles que nunca mediram esforços para me apoiar e que nas não raras vezes em que meus pensamentos preguiçosos acenavam com o caminho do repouso ao meu corpo cansado, estavam ao meu lado para não me deixar esmorecer.

Dedico também, da forma mais afetuosa e penhoradamente grata, aos meus queridos filhos, RODRIGO BENELLI CANAL, meu vice-presidente em todas as empresas de nosso grupo e que de forma competente e focada se tornou, antes de herdeiro, um sucessor natural, totalmente preparado para a vida e para seus desafios; STEPHANY BENELLI CANAL, que, apesar de ainda ser a “minha bebê”, já enfrenta o último ano do curso de Medicina e promete ser uma médica de homens e de almas, que cuidará de doentes e não apenas de doenças; e ANITHA MAGALHÃES CANAL, que, apesar de já ter nove anos completos, não sabe bem ainda o que quer da vida, oscilando em seus desejos manifestos entre a Medicina, certamente inspirada pela irmã, e a carreira de modelo.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora LYDIA MASAKO FERREIRA, Professora Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica e Orientadora do Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp – EPM), Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), por toda sua incansável dedicação ao Mestrado Profissional e transmissão de seus conhecimentos. É uma constante fonte de inspiração para todos que estão à sua volta.

Ao Professor ELVIO BUENO GARCIA, Coordenador do Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp – EPM) e meu orientador neste trabalho, pela dedicação, profissionalismo e competência na condução da coordenação deste curso de Mestrado.

Aos DOCENTES do Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp –EPM), por todo ensinamento e contribuição no desenvolvimento do trabalho.

Aos DISCENTES do Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp–EPM), pela troca de experiências, amizade e companheirismo.

Aos JUÍZES ESPECIALISTAS que participaram da validação do estudo, pelo comprometimento e contribuição.

À Dra. JULIANA DE ALMEIDA, advogada de minha equipe, minha querida assessora para assuntos de grande complexidade e que muito me ajudou nas pesquisas e na execução desse trabalho, sacrificando finais de semana e horários de descanso e lazer para se dedicar aos estudos e à pesquisa e sem cujo concurso esse trabalho levaria uma fatia muito mais considerável de tempo para ser concluído.

Ao Professor Dr. JOSÉ RICARDO MUNIZ FERREIRA, fundador e CEO da R-Crio, Centro de Processamento Celular, o qual me introduziu nesse assunto fascinante e promissor das terapias celulares avançadas e também muito me ajudou, orientando-me na consecução desse trabalho.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	V
AGRADECIMENTOS.....	VI
SUMÁRIO.....	VIII
LISTA DE QUADROS.....	IX
LISTA DE FIGURAS.....	X
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS.....	XIV
RESUMO.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
1 INTRODUÇÃO.....	18
2 OBJETIVO.....	19
3 LITERATURA.....	20
4 MÉTODO.....	27
5 RESULTADO.....	35
6 DISCUSSÃO.....	102
7 CONCLUSÃO.....	109
8 REFERÊNCIA.....	110
9 APÊNDICES	118

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Perfil dos juízes especialistas participantes do estudo	31
Tabela 2 – Avaliação dos especialistas para o critério objetivo do manual	36
Tabela 3 – Avaliação dos especialistas para estrutura e apresentação do manual	37
Tabela 4 – Avaliação dos especialistas para relevância do manual	37
Tabela 5 – Avaliação final dos especialistas para o manual	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Capa do Manual Células-tronco na Medicina Regenerativa.....	38
Figura 2 - Ficha catalográfica.....	39
Figura 3 - Verso da ficha catalográfica.....	40
Figura 4 - Sumário do Manual Células-tronco na Medicina Regenerativa.....	41
Figura 5 - Apresentação do Manual Células-tronco na Medicina Regenerativa.....	42
Figura 6 - Tela do Capítulo 1 Conceituando Produtos de Terapia Avançada...	43
Figura 7 - Sumário do Capítulo 1.....	44
Figura 8 - Introdução do Capítulo 1.....	45
Figura 9 - Definições relacionadas aos Produtos de Terapias Avançadas estabelecidas pela ANVISA I.....	46
Figura 10 - Definições relacionadas aos Produtos de Terapia Avançada estabelecidas pela ANVISA II.....	47
Figura 11 - Definições relacionadas aos Produtos de Terapia Avançada estabelecidas pela ANVISA III.....	48
Figura 12 - Referências do Capítulo 1.....	49
Figura 13 - Imagem ilustrativa do ácido desoxirribonucleico (DNA).....	50
Figura 14 - Tela do Capítulo 2 Cenário Global da Regulamentação para PTAs.....	51
Figura 15 - Sumário do Capítulo 2.....	52
Figura 16 - Introdução do Capítulo 2.....	53
Figura 17 - Tela do capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs I.....	54

Figura 18 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs II.....	55
Figura 19 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs III.....	56
Figura 20 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs IV.....	57
Figura 21 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs V.....	58
Figura 22 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs VI.....	59
Figura 23 - Referências do Capítulo 2 I.....	60
Figura 24 - Referências do Capítulo 2 II.....	61
Figura 25 - Tela final do Capítulo 2.....	62
Figura 26 - Tela do Capítulo 3 Plataforma RENETA e procedimentos para desenvolvimento, validação e registro dos produtos de terapia celular avançada.....	63
Figura 27 - Sumário do Capítulo 3.....	64
Figura 28 - Introdução do Capítulo 3.....	65
Figura 29 - Tela do Capítulo 3 sobre a elaboração de Dossiês de PTAs.....	66
Figura 30 - Tela do Capítulo 3 sobre a documentação para elaboração do DSCTA para PTAs de Classe I.....	67
Figura 31 Tela do Capítulo 3 sobre a documentação para elaboração do DSCTA para PTAs de Classe II.....	68
Figura 32 - Tela do Capítulo 3 sobre os principais documentos necessários para pedido de registro de PTAs.....	69
Figura 33 - Tela do Capítulo 3 sobre o material de suporte para elaboração de Dossiês.....	70

Figura 34 - Tela do Capítulo 3 sobre a avaliação de Dossiês de PTAs.....	71
Figura 35 - Referências do Capítulo 3.....	72
Figura 36 - Tela do Capítulo 4 sobre os agentes envolvidos para consolidação de PTAs no Brasil e seus papéis.....	73
Figura 37 - Sumário do Capítulo 4.....	74
Figura 38 - Introdução do Capítulo 4.....	75
Figura 39 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade científica I.....	76
Figura 40 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade científica II.....	77
Figura 41 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade clínica I.....	78
Figura 42 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade clínica II.....	79
Figura 43 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade clínica	80
Figura 44 - Tela do Capítulo 4 sobre a Indústria I.....	81
Figura 45 - Tela do Capítulo 4 sobre a Indústria II.....	82
Figura 46 - Tela do Capítulo 4 sobre o agente regulador.....	83
Figura 47 - Conclusão do Capítulo 4.....	84
Figura 48 - Referências do Capítulo 4.....	85
Figura 49 - Tela final do Capítulo 4.....	86
Figura 50 - Tela do Capítulo 5 Desafios e oportunidades para essa década.....	87
Figura 51 - Sumário do Capítulo 5.....	88
Figura 52 - Tela do Capítulo 5 sobre os avanços tecnológicos atuais I.....	89
Figura 53 - Tela do Capítulo 5 sobre os avanços tecnológicos atuais II.....	90
Figura 54 - Tela do Capítulo 5 sobre os avanços tecnológicos atuais III.....	91
Figura 55 - Tela do Capítulo 5 sobre os avanços tecnológicos atuais IV.....	92
Figura 56 - Tela do Capítulo 5 sobre a integração de tecido do enxerto por indução da vascularização e da inervação.....	93

Figura 57 - Tela do Capítulo 5 sobre a alteração do ambiente do hospedeiro I.....	94
Figura 58 - Tela do Capítulo 5 sobre a alteração do ambiente do hospedeiro II.....	95
Figura 59 - Tela do Capítulo 5 sobre as fontes de células existentes e novas I.....	96
Figura 60 - Tela do Capítulo 5 sobre as fontes de células existentes e novas II.....	97
Figura 61 - Conclusão do Capítulo 5.....	98
Figura 62 - Referências do Capítulo 5 I.....	99
Figura 62 - Referências do Capítulo 5 II.....	100
Figura 63 - Tela final do Manual Células-tronco na Medicina Regenerativa.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CBL Câmara Brasileira do Livro

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

DeCS Descritores em Ciências da Saúde

DNA Ácido Desoxirribonucleico

DT *Design Thinking*

EPM Escola Paulista de Medicina

ISBN International Standard Book Number

ISSCR International Society For Stem Cell Research

IVC Índice de Validade de Conteúdo

PTA Produto de Terapia Avançada

RDC Resolução da Diretoria Colegiada

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Unifesp Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

Introdução: Atualmente, é atribuído um grande potencial regenerativo e imunomodulatório às células-tronco, que representam uma promessa para que órgãos e tecidos se regenerem através delas. A normatização para boas práticas em células humanas para pesquisas clínicas e uso terapêutico no Brasil é muito recente e pouco conhecida. **Objetivo:** Elaborar um manual uniformizador dos requisitos e exigências legais acerca dos estudos envolvendo terapia celular. **Métodos:** Estudo descritivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, número do CAAE 50283321.2.0000.5505, baseado em levantamento bibliográfico, busca de anterioridade e validação com juízes especialistas pela Técnica Delphi calculando o Índice de Validação de Conteúdo (IVC), com avaliação superior a 0,90. **Resultados:** Foi desenvolvido o livro “Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada” com 64 páginas, 5 capítulos e registrado no International Standard Book Number (ISBN) sob o número 978-65-00-39981-3. **Conclusão:** Foi desenvolvido e validado um manual sobre o ambiente regulatório das terapias avançadas em células-tronco na medicina regenerativa com o objetivo de sintetizar as obrigações legais para as pesquisas baseadas nesta terapia celular avançada.

ABSTRACT

Introduction: Currently, a great regenerative and immunomodulatory potential is attributed to stem cells, which represent a promise for organs and tissues to regenerate through them. The standardization for good practices in human cells for clinical research and therapeutic use in Brazil is very recent and little known. **Objective:** To develop a manual to standardize the legal requirements and requirements regarding studies involving cell therapy. **Methods:** Descriptive study, approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of São Paulo – Unifesp, CAAE number 50283321.2.0000.5505, based on a bibliographic survey, prior search and validation with expert judges using the Delphi Technique, calculating the Validation Index of Content (IVC), with a rating above 0.90. **Results:** The book “Stem cells in regenerative medicine: regulatory environment in advanced medicine” was developed with 64 pages, 5 chapters and registered in the International Standard Book Number (ISBN) under number 978-65-00-39981-3. **Conclusion:** A manual on the regulatory environment of advanced stem cell therapies in regenerative medicine was developed and validated in order to summarize the legal obligations for research based on this advanced cell therapy.

1 INTRODUÇÃO

A busca por longevidade associada a uma boa qualidade de vida acompanha a história da humanidade desde o início dos tempos. Ao longo dos últimos 50 anos, aumentou-se a expectativa de vida em todo o mundo, em aproximadamente 30 anos. Muito disso se deve às pequenas mudanças de hábitos e grandes desenvolvimentos científicos e clínicos que permitiram a implementação de medidas de prevenção, controle e tratamento cada vez mais eficazes para as chamadas doenças infectocontagiosas (FERREIRA e GRECK, 2020).

Em 1998, o pesquisador James Thomson, da University of Wisconsin e o pesquisador John Gearhart, da Johns Hopkins University, entraram para a história como os primeiros cientistas a cultivarem células-tronco embrionárias humanas, pois elas têm a capacidade de se diferenciarem em qualquer outro tipo de célula (GUASTALI, 2012).

Contudo, ainda há muito a ser feito e hoje as chamadas doenças degenerativas representam um grande desafio a ser vencido para que se possa seguir adiante com o propósito de o ser humano viver mais e viver bem.

Assim, a ciência anseia por desvendar e ter o controle sobre a capacidade das células-tronco em agir como células-mães ou mestras, determinando e controlando o processo de geração de diferentes tipos celulares que formam os órgãos e tecidos humanos (ZORZANELLI, 2017).

Nesse sentido, as células-tronco adultas mesenquimais se apresentam como importante instrumento dentro do universo da Medicina e Odontologia Regenerativas no campo da pesquisa em terapias avançadas, pois são células

que, a despeito de serem inespecíficas, apresentam grande capacidade de multiplicação, diferenciação em células formadoras/constituintes de tecidos especializados e competência imunomodulatória (BIANCO, 2000).

Há uma enorme quantidade de fontes de onde podem ser isoladas células-tronco adultas mesenquimais, tais como medula óssea (FRERICH, 2001), tecido adiposo (ZUK, 2002), músculo esquelético (NOTH, 2002), músculo orbicular labial (BUENO, 2009), polpa dentária (GRONTHOS, 2000) e derme (TOMA, 2001).

Dentre a variedade de fontes de coleta, tem-se o tecido adiposo, que é a maior reserva de energia do corpo, distribuindo-se de forma quase ubíqua pelo corpo e apresenta uma enorme plasticidade ao longo da vida (MASAKO *et al* 2012).

Essas células vêm sendo consideradas pela comunidade científica mundial sob diferentes propostas que vão desde o uso *in vitro* através da produção de miniórgãos funcionais a partir de células-tronco (ROBITZSKI, 2018), com o objetivo de estratificar doenças e desenvolver protocolos terapêuticos específicos, previsíveis e eficazes indo até o uso em terapias celulares e avançada, com fins regenerativos ou estéticos.

A Europa e Estados Unidos publicaram regulamentações sobre os produtos de terapias avançadas, *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP), em meados dos anos 2000, respectivamente: *Regulation (EC) n. 1394/2007 of the European Parliament and of the Council e Cellular & Gene Therapy Guidance Documents publicados pela Food and Drug Administration* (FDA).

A reboque da Europa e da América do Norte, o Brasil publicou somente em 22 de novembro de 2005 a Lei de Biossegurança, Lei n. 11.105/2005, que atribuiu à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA a competência

para estabelecer normas para coleta, processamento, teste, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso das células-troncos (BRASIL, 2005).

Contudo, a normatização para boas práticas em células humanas para pesquisas clínicas e uso terapêutico, procedimentos legais para ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacional e requisitos para o registro de produto de terapia avançada, com vistas à comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade para uso e comercialização no Brasil somente foram reguladas a partir de 2018, através das publicações das Resoluções da Diretora Colegiada da ANVISA n^{os} RDC 214/2018, RDC 260/2018 e a RDC 338/2020.

Assim, surge a necessidade de se elaborar um manual com intuito de orientar o profissional da área de saúde sobre o ambiente regulatório deste setor no Brasil, ou seja, um material que sintetize os requisitos tecnicossanitários relacionados ao ciclo produtivo de células e produtos desta Terapia Avançada, assim como informar sobre os procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, que oriente sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Dessa maneira, pretende-se sintetizar ao público-alvo, as informações e conceitos das células-tronco hematopoéticas e mesenquimais, elencar as fontes e formas de coleta, bem como destacar as aplicabilidades práticas atuais e perspectivas futuras.

Nesta perspectiva, considerando a recente regulamentação, a elaboração de um manual que uniformize os requisitos e exigências legais para a realização de estudos envolvendo terapia celular, torna-se necessário.

2 OBJETIVO

Desenvolver e validar um manual sobre o ambiente legal regulatório das células-tronco nos estudos envolvendo terapia celular.

3 LITERATURA

Segundo a European Medicines Agency, as chamadas Terapias Avançadas abrangem a terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual e de terapia gênica. Elas são uma grande promessa terapêutica para enfermidades complexas e sem alternativas médicas disponíveis.

Os Produtos de Terapia Avançada (PTAs) correspondem a 3 categorias básicas: 1) produtos de terapia gênica; 2) produtos baseados em células somáticas; e 3) produtos de engenharia de tecidos. Esses são produtos que usam material humano, como células e tecidos, que tenham sido modificados em laboratório (ULLAH, SUBBARÃO e RHO, 2015).

Um dos tipos celulares mais usados em terapias avançadas é a célula-tronco mesenquimal (CTM). Essa preferência ocorre devido a sua disponibilidade, facilidade de obtenção, e grande capacidade de se diferenciarem em diferentes tipos de células. Outra vantagem ainda é sua capacidade imunomodulatória (ULLAH, SUBBARÃO e RHO, 2015).

Porém, apesar do grande potencial das terapias avançadas, ainda há uma certa resistência na implementação desse tipo de terapia como forma efetiva de tratamento. Isso provavelmente se deve aos vários desafios colocados pela natureza intrínseca dos produtos de terapia avançada, que incluem não apenas os desafios científicos e de desenvolvimento, como também os desafios regulatórios. As terapias baseadas em CTMs foram classificadas como produtos de terapias avançadas somente após a publicação da Diretiva Europeia 2003/63/EC. (CHEEVER e HIGANO, 2011).

Em 2009, tivemos a aprovação do primeiro Produto de Terapias Avançadas (PTA) - o Chondrules, o qual consiste em um produto de engenharia de tecidos para o tratamento de defeitos da cartilagem. Essa aprovação foi realizada na União Europeia. No ano seguinte, foi aprovado nos Estados

Unidos o medicamento Provenge, que é uma terapia com células somáticas para o tratamento do câncer de próstata (CHEEVER e HIGANO, 2011).

É importante notar que, também em 2009, o Comitê de Terapias Avançadas (CAT) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) passou a recomendar que os medicamentos que usam CTMs sejam classificados dentro de “terapia celular” ou “engenharia de tecidos”, a depender de sua manipulação: se as CTMs forem consideravelmente manipuladas e usadas para regenerar, substituir ou reparar um tecido humano, classificam-se como engenharia de tecidos, já se forem substancialmente manipulada porém usadas para tratar doenças com base em suas ações imunológicas, farmacológicas ou metabólicas, classificam-se como terapia celular. Assim, para entendermos quais os requisitos regulatórios estão envolvidos no desenvolvimento de um medicamento, é de extrema importância sabermos como os produtos com base em CTMs são categorizados e regulamentados (LOPES, GUADIX, SORIANO e MARTIN, 2020).

Assim, o primeiro passo no desenvolvimento de qualquer PTA é sua definição, seguida de sua classificação (IGLESIAS, AGUSTÍ, OBACH e VALLANO, 2019).

Visando regulamentar o uso clínico dos PTAs, as principais agências reguladoras do mundo, como a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) da União Europeia, a Therapeutic Goods Administration (TGA) da Austrália, a Agência de Dispositivos Médicos (PMDA) do Japão e o Ministério da Segurança Alimentar e de Medicamentos (MFDS) da República da Coreia, desenvolveram uma estrutura regulatória específica.

Na União Europeia, para que um produto seja considerado como “projetado”, ele precisa atender a um dos seguintes requisitos: (a) as células ou tecidos são substancialmente manipulados ou (b) as células ou tecidos serão

utilizados em um indivíduo diferente do doador, ou seja, uso não-autólogo (9). Há ainda a classificação de produtos que utilizam células somáticas: caso essas células forem usadas para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença por ações imunológicas, farmacológicas ou metabólicas, o produto é classificado como um medicamento de terapia com células somáticas (BRÉVIGNON e LIVESEY, 2006), enquanto se o produto for usado para reparo, substituição ou regeneração, ele passa a ser considerado um produto de engenharia de tecidos (HEINONEN e NORDSTROM, 2005).

Nos Estados Unidos, há basicamente três critérios para categorizar uma terapia como terapia com células somáticas: (a) a fonte das células ser autóloga, alogênica ou xenogênica; (b) as células devem sofrer mais do que uma manipulação mínima, ou seja, devem ter sido proliferadas, expandidas, selecionadas ou tratadas farmacologicamente visando alterar suas características biológicas; e (c) a finalidade da terapia é preventiva, diagnóstica ou terapêutica, conforme disposto no Somatic Cell Therapy—Navigating the Regulatory Landscape.

Dois comitês tomam decisões acerca dos medicamentos na União Européia: o Comitê das Terapias Avançadas (CAT) e o Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP). A avaliação científica e validação dos produtos são realizadas por eles. O CAT é responsável pela classificação dos PTAs, a revisão de sua segurança, qualidade e eficácia e o monitoramento de seu desenvolvimento científico. A função principal do CAT é apresentar um parecer sobre cada pedido de ATMP à EMA, o que ajuda na decisão final do CHMP (CHEEVER e HIGANO, 2011).

Depois disso, é necessária a obtenção da autorização de comercialização, de acordo com as diretrizes da Diretiva 2001/83/EC e do Regulamento 726/2004/EC. Existem três maneiras de se obter essa autorização: circunstância padrão, em que o processo tradicional deve ser seguido; circunstância

condicional, a qual acontece quando uma terapia inovadora, usada para uma condição médica não atendida, possui uma baixa relação risco-benefício e é apoiada por dados clínicos suficientes; e circunstância excepcional para casos extremos, quando a doença é rara ou tem um desfecho clínico não mensurável.

Já nos Estados Unidos, há duas leis importantes que compõem a estrutura regulatória federal: a Lei de Serviços de Saúde Pública (PHSA) e a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FDCA) (FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)). Nesse país, os medicamentos humanos são regulados pela Food and Drug Administration (FDA) como produtos biológicos, produtos farmacêuticos e dispositivos.

Tanto nos Estados Unidos quanto na União Européia, os PTAs são regulamentados como produtos biológicos. Um pedido de novo medicamento sob investigação (IND) é realizado visando à obtenção da aprovação do ensaio clínico. Juntamente com o IND é requerido também um pedido de licença de produtos biológicos (BLA) para autorização de mercado (The Biologics License Application).

Há três tipos de autorizações possíveis: padrão, revisão prioritária e aprovação acelerada. No padrão, as candidaturas são avaliadas no prazo de 10 meses; já na revisão prioritária, dentro do prazo de 6 meses. Esta última é utilizada para medicamentos que, quando aprovados, resultarão em melhorias no diagnóstico, segurança ou eficácia de um tratamento ou prevenção de uma doença grave. Se o benefício clínico foi estabelecido, a aprovação acelerada é cedida para que um medicamento seja licenciado para uma doença grave que satisfaça uma necessidade médica não atendida.

Tanto os Estados Unidos quanto a União Europeia têm desenvolvido programas que permitem aprovações rápidas de comercialização para que os novos medicamentos possam chegar ao mercado de forma mais breve possível. Porém, apesar dessas regulamentações evoluídas, tanto os Estados Unidos

quanto a União Europeia ainda enfrentam muitos desafios em relação à regulamentação de PTAs, pois ainda não há experiência consolidada nesse grupo específico de produtos médicos, o que salienta ainda mais a importância de constantes discussões sobre esse tema (GOULA, GKIOKA, MICHALOPOULOS, KATSIMPOULAS, NOUSIAS, SARRI, STAVROPOULOS e KOSTAKIS, 2020).

A ISCT (International of Stem Cell Therapy) e outras sociedades profissionais relacionadas estão bem-posicionadas para promover um diálogo público para encorajar a regulação de terapias celulares seguras e eficazes em todos os países, recomendando que as partes interessadas regionais e nacionais abordem e, possivelmente, removam obstáculos científicos, técnicos e econômicos para usos clínicos e comercialização de terapias celulares. Trabalhando conjuntamente, uma coalizão de sociedades de terapia celular pode afetar significativamente as perspectivas dos setores público e privado em relação a terapias celulares, graças ao aumento da colaboração com os reguladores (Posicionando a Comunidade Científica em Relação a Terapias Celulares não Comprovadas: Perspectiva 2015 da Sociedade Internacional para Terapia Celular-International Society for Cellular Therapy – ISCT).

No Brasil, o uso potencial de células-tronco como ferramentas de Medicina e Odontologia Regenerativa foi reconhecido a partir do marco regulatório estabelecido entre 2018 e 2021, como produtos de terapia avançada (PTAs), que são produtos terapêuticos inovadores desenvolvidos para utilização humana e incluem produtos de terapia celular avançada, de engenharia tecidual e de terapia gênica. Esse e outros conceitos são definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nas três resoluções que regulamentam o uso de produtos de terapia avançada no Brasil.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 508/2021 dispõe sobre as boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, a

RDC 506/2021 dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacionais no Brasil, e a RDC 505/2021 dispõe sobre o registro de produtos de terapia avançada. Essa iniciativa começou em 2012, com inúmeras discussões e fóruns nacionais e internacionais. Inicialmente houve muitos questionamentos e debates sobre a natureza peculiar dos produtos celulares, a dificuldade de definição de critérios para controle do produto, as diferenças entre produtos autólogos e alogênicos e as questões legais de comercialização de um produto derivado do corpo humano. As discussões evoluíram com o desenvolvimento de propostas de marcos regulatórios com a participação de pesquisadores acadêmicos e do setor privado, incluindo pequenas startups e grandes empresas interessadas em contribuir para o marco regulatório. Essa interação tem sido muito positiva para a definição das diretrizes nacionais permitindo ao investidor conhecer com clareza os requisitos regulatórios. A fusão de dois modelos regulatórios no Brasil, a regulação de sangue, tecidos, células e órgãos para transplante ou transfusão e a expertise em regulação de medicamentos biológicos foi fundamental. Esses dois modelos permitiram revisar a regulação tradicional para propor um mecanismo específico e inovador. (<https://isctglobal.org/blogs/isct-head-office1/2019/01/10/brazil-rekthrough-in-advanced-therapy-regulation>).

Os produtos de terapias avançadas foram classificados em dois tipos de acordo com o risco:

Classe I (manipulação mínima, para uso não homólogo ou função biológica diferente) e Classe II (manipulação substancial - engenharia de tecidos, terapia gênica, produção de células/laboratório).

Os requisitos técnicos gerais definidos pela ANVISA através do Marco Regulatório são convergentes com os definidos pela Europa, EUA e Japão. Contudo, o modelo regulatório da ANVISA é obviamente diferente devido ao

ambiente de pesquisa distinto no Brasil. Aqui existem modelos de políticas públicas de saúde que se relacionam com os planos privados de saúde em uma realidade diferente de outros países. Para produtos de terapia avançada, são utilizados modelos regulatórios que fornecem uma avaliação do mercado com possibilidade de autorização condicional, ao mesmo tempo que foca na avaliação de monitoramento baseado em risco (RDCs ANVISA 508/2021; 506/2021; 5050/2021).

O prazo médio para avaliação quanto a aplicabilidade da terapia avançada de modo regular irá depender do produto e da fase de desenvolvimento. Para um produto de terapia gênica de alta complexidade (Classe II) foi fixado pela ANVISA prazo de até 180 dias a partir do arquivamento do processo com todos os resultados disponibilizados até a primeira decisão. Produtos de terapia avançada de menor complexidade, como os produtos Classe I, o início da pesquisa pode ser feito imediatamente após o envio da documentação à Agência, sem a necessidade de uma aguardar um parecer, enquanto o prazo de revisão é reduzido para 30 dias antes da emissão da autorização de exportação e importação, se necessário (RDCs ANVISA 508/2021; 506/2021; 5050/2021).

Espera-se que essas iniciativas promovam a pesquisa e o desenvolvimento de terapias avançadas no Brasil e, talvez, sirvam de modelo para os demais países da região. Também é importante que tal marco regulatório sirva como barreira para o uso indevido da terapia celular, ao mesmo tempo que incentiva avanços científicos e clínicos legítimos na região. A intenção final de tal iniciativa, entre outras, é mover o campo das células-tronco de um chapão médico para evidência clínica. (<https://isctglobal.org/blogs/isct-head-office1/2019/01/10/brazilbreakthrough-in-advanced-therapy-regulation>).

4 MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp. Número do CAAE: 50283321.2.0000.5505. Foi aprovado no dia 22 de novembro de 2021 sob número do parecer 5.117.269.

4.2 Desenho da pesquisa

Estudo descritivo desenvolvido no Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), dividido em duas etapas.

Na primeira etapa, realizou-se uma pesquisa bibliográfica do tema, com enfoque em artigos científicos e análise das Resoluções publicadas pela Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, vinculada ao Ministério de Saúde.

A segunda etapa constituiu na elaboração de protótipo do conteúdo e da estrutura do manual, sintetizando as informações contidas, bem como a seleção do público-alvo.

4.2 Pesquisa de anterioridade

Para identificar a existência de manuais semelhantes, foi realizada uma busca na rede mundial de computadores nas páginas da rede Google Acadêmico e PubMed, no período dos últimos cinco anos, utilizando os descritores, em português, “manual regulação terapia avançada células-tronco”, “manual resolução células-tronco requisitos” e “manual registro células-tronco legislação brasileira”.

Dos resultados obtidos, foram analisados os últimos cinco anos, a partir de janeiro de 2017 até janeiro de 2022, e as respostas encontradas foram de artigos científicos que tratam de doenças e julgamento de casos específicos.

A pesquisa de anterioridade também abrangeu o site oficial da ANVISA, no qual foram analisados as diretrizes e formulários resultantes da pesquisa, utilizando os descritores, em português, “manual regulação terapia avançada células-tronco”, “manual resolução células-tronco requisitos”, “manual registro células-tronco legislação brasileira” e “regulamentação de produtos de terapia avançada” no período compreendido entre janeiro de 2017 e janeiro de 2022.

4.3 Levantamento bibliográfico

O Doutrinador alemão Hans Kelsen defende que o Direito é um sistema de normas hierarquizadas em que cada uma tira a sua força da conformidade a uma norma superior que se encontra na Constituição.

Para Kelsen, o Direito é entendível como uma pirâmide de normas hierarquizadas e sobrepostas, conduzindo-nos a um positivismo radical, que pode ser representado por uma pirâmide hierarquizada. Este é, portanto, o modelo adotado pelo Brasil em que a legislação escalonada e hierarquizada inicia pela Constituição Federal do Brasil/Normas Fundamentais, Leis Complementares, Leis Ordinárias, Decretos e Resoluções/Portarias. Tal modelo é conhecido como a Pirâmide de Kelsen.

Dessa forma, a elaboração do conteúdo do manual iniciou a pesquisa, do período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022, acerca da regulamentação das terapias avançadas, analisando o texto constitucional brasileiro com o objetivo de encontrar o dispositivo legal regulamentador. Ocorre que a Constituição Federal Brasileira nada diz acerca do assunto, oportunidade em que passou a

ser realizada a análise das diversas previsões legais dos dispositivos pertencentes à Pirâmide de Kelsen.

Assim, foi encontrada somente nas resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA uma previsão normativa da regulamentação das terapias avançadas em células-tronco. As resoluções que regulamentaram o tratamento e requisitos no âmbito das pesquisas clínicas em terapias avançadas são as RDC 214 de 07 de fevereiro de 2018, RDC 260 de 21 de dezembro de 2018 e RDC 338 de 20 de fevereiro de 2020..

As referências bibliográficas levantadas para fundamentar o presente trabalho se deram a partir das plataformas do Google Acadêmico, utilizando como palavras-chave para as buscas os termos em inglês "mesenchymal stem cells" (células-tronco mesenquimais); "regenerative medicine" (medicina regenerativa); "advanced therapy medicinal products" (produtos de terapia avançada); "cell therapy regulations" (regulamentação de terapias celulares); e "stem cell regulations" (regulamentação de células-tronco), assim como filtrando o período compreendido entre janeiro de 2017 e janeiro de 2022. Os artigos foram selecionados conforme sua relevância para o tema abordado no presente trabalho. Foram também consultados os sites oficiais das agências regulatórias brasileira (ANVISA), americana (FDA), canadense (Health Canada) e europeia (EMA) para obter informações sobre as diretrizes regulatórias no cenário dos produtos de terapia avançada em cada uma destas regiões.

Tendo em vista ser muito limitada a produção científica no gênero, dada a recenticidade do assunto, o critério de exclusão adotado foi a ausência de menção do texto às resoluções da ANVISA. Tendo em vista que as Resoluções da ANVISA é o marco regulamentar brasileiro, o critério de não inclusão adotado foi a descrição dos trabalhos em que se dizia não haver regulamentação brasileira acerca do tema. Assim, os artigos que tratam especificamente da

regulamentação, críticas aos sistema legal e descrição dos centros de processamento celular foram selecionados, totalizando 28 artigos científicos.

4.4 Desenvolvimento do Manual

Uma vez obtidos os levantamentos bibliográficos para o manual, foram separadas as informações consideradas indispensáveis para a sua elaboração, quais sejam: o panorama global da regulamentação dos produtos de terapia avançada; os conceitos destas terapias dispostas na legislação brasileira; a origem legislativa e método de funcionamento da Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas (RENETA) no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária; a análise dos responsáveis pelas etapas de consolidação de um Produto de Terapia Avançada (PTA) no Brasil; e os atuais avanços tecnológicos na medicina regenerativa com base nos produtos de terapia avançada.

Assim, o protótipo, incluindo o conteúdo do manual, foi realizado em processador de texto *Microsoft Office Word 2016*.

Posteriormente, com o protótipo do manual finalizado, foram realizadas reuniões com os profissionais da área de publicidade para a definição das cores, imagens, fontes, viabilidade, formatos e, principalmente, a dinâmica do material.

Utilizou-se uma linguagem visual, por meio de desenhos e imagens, com o objetivo de atrair a atenção do leitor e facilitar o entendimento e aprendizado do conteúdo direcionado ao público da área de saúde. Para o processo de ilustração, foram utilizadas imagens de domínio público, gratuitas, disponíveis no site www.googleimagens.com.

4.6 Validação do Manual

Para validação do conteúdo produzido neste trabalho, escolheu-se a metodologia Delphi, que consiste em validar as informações a partir de opiniões de especialistas, ou seja, pretendeu-se a obtenção de opiniões e informações de juízes especialistas sobre tema específico, permitindo que o número de especialistas seja determinado diretamente pelo fenômeno estudado (GRANT & DAVIS, 1997; SOUZA & TURRINI, 2012).

Dessa forma, a primeira etapa da validação do conteúdo consistiu na escolha dos juízes especialistas com base nos critérios de elegibilidade, quais sejam: profissionais médicos ou atuantes da área jurídica médica formados a mais de 5 anos; vínculos em instituições de ensino (professores da graduação ou preceptores de residência médica); e publicações, incluindo artigos, capítulos de livros, resumos e trabalhos de anuais de congresso e/ou teses na área de interesse.

Assim, após análise do currículo lattes, foi definido como profissional apto a participar do processo de validação do conteúdo do material produzido o indivíduo que preenchesse ao menos um dos critérios de elegibilidade. Assim, foram escolhidos os 12 juízes especialistas atuantes na área de saúde para avaliarem o manual produzido.

O perfil dos juízes especialistas participantes caracterizou-se por cinco cirurgiões plásticos, dois peritos médicos, um cirurgião-dentista, um pediatra neonatal e três advogados especialistas em Direito Médico e Bioética. Do grupo, dois possuem título de doutorado e dois de mestres.

ESPECIALISTAS	
Cirurgia Plástica	5
Perícia Médica	2
Cirurgião-dentista	1
Pediatra Neonatal	1
Direito Médico e Bioética	3

Perfil dos juízes especialistas participantes do estudo

Os profissionais selecionados receberam, via aplicativo *WhatsApp*, carta-convite (Apêndice 3), a qual especifica o objetivo da pesquisa.

Ao aceitar participar do estudo, também receberam, via e-mail, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 4), o manual e link do Google® Formulários, que direciona para o questionário (Apêndice 5), com a finalidade de avaliar o objetivo, estrutura, apresentação e sua relevância, além de realizar sugestões.

Foi estipulado o prazo de 60 dias para o retorno das respostas dos especialistas. O questionário foi elaborado com base em estudos anteriores de validação de manual (OLIVEIRA, FERNADES, SAWADA, 2008; TELES et al., 2014).

A primeira parte apresenta perguntas de identificação do profissional. Na segunda parte, há o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Consentimento Pós-informação.

O questionário possui 19 itens e foi utilizada a classificação por escala tipo Likert de cinco pontos.

Para a busca do consenso de validação do manual, as respostas dos juízes foram analisadas por meio do índice de validade do conteúdo (IVC). O IVC emprega escala de concordância tipo Likert, com pontuação de 1 a 5, e possibilita avaliar os itens individualmente e, também, o instrumento de avaliação como um todo (ALEXANDRE & COLUCI, 2011).

Para esse estudo, o questionário contém cinco alternativas de respostas, com uma resposta para cada pergunta, assim apresentadas: 1 = Inadequada; 2 = Parcialmente Adequada; 3 = Adequada; 4 = Totalmente Adequada; e 5 = Não se Aplica.

As respostas dos juízes foram analisadas item por item e, também, para o instrumento como um todo. Nas indicações de alternativas Inadequada ou Parcialmente Adequada, solicitou-se que o avaliador descrevesse o motivo pelo qual considerou essa opção. Em todos os itens foram incluídos espaços para que os juízes pudessem inserir opiniões e sugestões próprias.

Para a validação, foi realizada a avaliação quantitativa, item por item, do questionário. O IVC foi calculado considerando-se o número de respostas “3” (Adequada) ou “4” (Totalmente Adequada), para cada item, dividido pelo número total de respostas.

O valor do IVC para a validação de questionário deve ser maior ou igual a 0,78 quando ocorre a participação de seis ou mais especialistas de validação (WIND, SCHMIDT, SCHERER, 2003; POLIT & BECK, 2006).

Para calcular o IVC de cada item presente no questionário foi utilizada a seguinte fórmula: $IVC = \frac{\text{Número de repostas "3" ou "4"}}{\text{número total de respostas}}$. Os itens classificados como inadequados (1), parcialmente adequados (2) e não aplicáveis (5) foram cuidadosamente revisados, conforme sugerido pelos especialistas. Como foram sugestões gramaticais, não houve a necessidade de devolver aos juízes especialistas.

Assim, pelo menos 90% de consenso foi alcançado em cada item. Nesse estudo foi utilizado o seguinte cálculo: a soma de todos os IVCs, de cada item calculado separadamente, dividida pelo número de itens que foram considerados na avaliação do questionário, com concordância mínima obrigatória acima de 0,90, segundo o critério sugerido por GRANT & DAVIS (1997) e POLIT & BECK (2006).

4.7 Registro do MANUAL

Após a conclusão das etapas de desenvolvimento e validação do manual, foi solicitado o registro na Câmara Brasileira do Livro (CBL) e no International Standard Book Number (ISBN), que é um sistema internacional padronizado que simplifica a busca e a atualização bibliográfica, por identificação numérica segundo o título, autor, o país e a editora. Para obter o número de registro do manual no ISBN, foi realizado o cadastro de editor pessoa física no sistema online, o preenchimento dos formulários obrigatórios e o pagamento do serviço.

Assim, o ISBN do manual é identificado pelo número 978-65-00-39981-3.

4.8 Divulgação

Foi disponibilizada a publicação do manual digital na forma e-book, como alternativa para a visualização em computadores ou dispositivos móveis, com a vantagem de custo de produção menor que o da impressão, alcançando os leitores, via *download*, em diversos sites, e-mail ou dispositivos específicos.

4.9 Financiamento

Os custos iniciais do projeto tiveram financiamento próprio do autor. A formatação e diagramação foi financiada pela empresa parceira Sociedade Brasileira de Direito Médico e Bioética, CNPJ: 03.432.472/0001-01.

5 RESULTADOS

Foi encontrado dentro do site oficial da ANVISA um conjunto de diretrizes e formulários orientativos para regulamentação de produtos de terapia avançada no Brasil. Trata-se da Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas (RENETA), que se traduz em um projeto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em cooperação com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento de Terapias Avançadas, realizado em parceria com a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). O principal objetivo da RENETA é auxiliar a ANVISA na avaliação de dossiês de ensaios clínicos e de registro de produtos, bem como em processos de monitoramento pós-mercado de produtos de terapia avançada (PTAs). Além disso, a rede também atua na capacitação de servidores da ANVISA, de modo a promover a transferência de conteúdos técnicos e regulatórios e garantir a sustentabilidade na avaliação da segurança, qualidade e eficácia de PTAs.

Além disso, foram analisados os 28 artigos científicos escolhidos no levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados do Google Acadêmico.

A leitura minuciosa dos artigos científicos subsidiou o desenvolvimento do conteúdo.

Como resultado do protótipo, o conteúdo foi distribuído na seguinte forma: apresentação seguida de 5 capítulos.

- Capítulo 1: Conceituando Produtos de Terapia Avançada (PTAs)
- Capítulo 2: Cenário Global da Regulamentação para PTAs
- Capítulo 3: Plataforma RENETA: Desenvolvimento, Validação e Registro dos Produtos de Terapia Celular Avançada

- Capítulo 4: Agentes envolvidos para consolidação das PTAs no Brasil e seus papéis

- Capítulo 5: Desafios e oportunidades para esta década

Assim, o protótipo do manual foi enviado aos juízes especialistas para validação do conteúdo, conforme o método Delphi.

Assim, pelo menos 90% de consenso entre os juízes especialistas foi alcançado em cada item de quesito.

Os quesitos foram divididos em objetivo, estrutura e apresentação, relevância e avaliação final.

No primeiro ciclo, objetivo, foi obtido IVC de 1,0.

OBJETIVO	
Quesitos	IVC
É coerente com as necessidades do público-alvo, quer seja, âmbito da saúde	1,0
É coerente do ponto de vista educacional	1,0
Pode circular no meio científico na área de pesquisa	1,0
Atende às necessidades do público-alvo quanto aos esclarecimentos acerca dos requisitos legais e sanitários para estudos e trabalhos clínicos com células-tronco	1,0

Avaliação dos especialistas para o critério objetivo do manual

No segundo ciclo, estrutura e apresentação, foi obtido IVC de 0,96.

ESTRUTURA E APRESENTAÇÃO	
Quesitos	IVC
O manual é apropriado para orientação do público-alvo	1,0
As informações estão científica e juridicamente corretas	0,91
Está apropriado ao nível sociocultural do público-alvo proposto	1,0
O conteúdo possui sequência lógica	0,91
As informações estão bem estruturadas em concordância e ortografia	0,91
A redação corresponde ao nível de conhecimento do público-alvo	1,0

Informações da capa, contracapa, agradecimentos e/ou apresentação	1,0
As ilustrações são expressivas e pertinentes com o conteúdo do material	0,91
O número de páginas está adequado	1,0

Avaliação dos especialistas para o critério de estrutura e apresentação

No terceiro ciclo, relevância, foi obtido IVC de 1,0.

RELEVÂNCIA	
Quesitos	IVC
Os temas retratam aspectos-chave que devem ser reforçados	1
O manual propõe ao público-alvo adquirir conhecimentos sobre os requisitos e exigências legais para pesquisas e registros de produtos de terapia avançada	1
O manual aborda assunto necessário para o público-alvo	1
Está adequado para ser utilizado por qualquer profissional da área de saúde em pesquisas clínicas	1

Avaliação dos especialistas para o critério de relevância

No último ciclo, avaliação final, foi obtido IVC de 1,0.

AValiação Final	
Quesitos	IVC
O manual te ajudou a entender melhor sobre o atual ambiente regulatório no Brasil concernente às terapias avançadas	1,0

Avaliação dos especialistas para o critério de avaliação final

Como produto final, foi produzido o manual acerca do ambiente regulatório das terapias avançadas, composto por 64 páginas, com imagens ilustrativas para facilitar a compreensão e torná-lo mais atrativo, conforme avaliação dos juízes especialistas.

O produto está representado a seguir.



Figura 1 - Capa do Manual Células-tronco na Medicina Regenerativa



CÉLULAS-TRONCO NA MEDICINA REGENERATIVA:

AMBIENTE REGULATÓRIO DAS TERAPIAS AVANÇADAS

Raul Canal
Lydia Masako Ferreira
Elvio Bueno Garcia

Figura 2 - Ficha catalográfica

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte.
Não é permitida a sua comercialização.

Elaboração

Raul Canal
Lydia Masako Ferreira
Elvio Bueno Garcia

Projeto Gráfico

Luana Mariz

Este manual foi desenvolvido durante o Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp

Canal, Raul.
Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório das terapias avançadas/Raul Canal. - São Paulo, 2022.

Tese (Mestrado Profissional) – Universidade Federal de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual.

Título em inglês: Stem cells in regenerative medicine: Regulatory environment of advanced therapy.

Bibliografia.
978-65-00-39981-3

1. Conceituando Produtos de Terapia Avançada (PTA)
2. Cenário Global de Regulamentação para PTAs
3. Plataformas Rensets: Desenvolvimento, Validação e Registro dos Produtos de Terapia Celular Avançada
4. Agentes envolvidos para consolidação das PTAs no Brasil e seus papéis
5. Desafios e oportunidades para essa década



MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIA,
TECNOLOGIA E GESTÃO APLICADAS À
REGENERAÇÃO TECIDUAL
UNIFESP



Figura 3 - Verso da ficha catalográfica

SUMÁRIO

06	Capítulo 1 CONCEITUANDO PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA (PTA)
14	Capítulo 2 CENÁRIO GLOBAL DA REGULAMENTAÇÃO PARA PTAs
26	Capítulo 3 PLATAFORMA RENETA: DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO E REGISTRO DOS PRODUTOS DE TERAPIA CELULAR AVANÇADA
36	Capítulo 4 AGENTES ENVOLVIDOS PARA CONSOLIDAÇÃO DAS PTAs NO BRASIL E SEUS PAPÉIS: <ul style="list-style-type: none">• Comunidade Científica• Comunidade Clínica (Profissionais, Hospitais, ANS, CONITEC)• Agentes Reguladores• Agentes de Comunicação• Indústria
50	Capítulo 5 DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA ESSA DÉCADA



Figura 4 - Sumário do Manual Células-tronco na Medicina Regenerativa

APRESENTAÇÃO

O papel das células-tronco como um importante instrumento para a Medicina e a Odontologia Regenerativa vem sendo consolidado sob diferentes perspectivas em todo o mundo. No Brasil, especialmente a partir de 2018, os avanços regulatórios em curso, capitaneados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), trouxeram grandes estímulos ao desenvolvimento e à entrega de soluções à sociedade, por meio de aplicações em terapia celular, terapia avançada e terapia genética.

Dessa maneira, este manual foi criado com intuito de orientar o profissional da área de saúde sobre o ambiente regulatório, sintetizar os requisitos tecnicossanitários relacionados ao ciclo produtivo de células e produtos da Terapia Avançada, informar sobre os procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.



Figura 5 - Apresentação do Manual Células-tronco na Medicina Regenerativa



Figura 6 - Tela do Capítulo 1 Conceituando Produtos de Terapia Avançada

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
DEFINIÇÕES ESTABELECIDAS PELA ANVISA	8
Produto de terapia celular avançada.....	8
Manipulação celular extensa.....	8
Manipulação mínima.....	8
Produto de terapia gênica.....	9
Produto de engenharia tecidual.....	9
Produto de terapia avançada classe I.....	9
Produto de terapia avançada classe II.....	9
Produto de terapia avançada final.....	9
Componente ativo.....	9
Matéria-prima.....	9
Material de partida.....	9
Excipiente.....	10
Impureza.....	10
Ensaio clínico.....	10
Boas práticas em Células Humanas.....	10
Boas Práticas Clínicas.....	10
Boas Práticas de Fabricação.....	10
Boas Práticas de Laboratório.....	10
Centro de Processamento Celular.....	11
Centro de Ensaios Clínicos.....	11
REFERÊNCIAS	12

Figura 7 - Sumário do Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Os Produtos de Terapia Avançada (PTAs) são produtos terapêuticos inovadores desenvolvidos para utilização humana e incluem produtos de terapia celular avançada, de engenharia tecidual e de terapia gênica. Esse e outros conceitos são definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nas três resoluções que regulamentam o uso de produtos de terapia avançada no Brasil. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 508/2021 dispõe sobre as boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, a RDC 506/2021 dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacionais no Brasil, e a RDC 505/2021 dispõe sobre o registro de produtos de terapia avançada.

A seguir são apresentados definições e conceitos importantes relacionados a produtos de terapia avançada, extraídos *ipsis litteris* das RDCs mencionadas.

DEFINIÇÕES ESTABELECIDAS PELA ANVISA

PRODUTO DE TERAPIA CELULAR AVANÇADA

Produto biológico constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possui a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de seu modo de ação principal de natureza metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador.

MANIPULAÇÃO CELULAR EXTENSA

Processamento das células e tecidos que altera qualquer de suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. É todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. Todo tipo de cultivo celular é considerado manipulação extensa.

MANIPULAÇÃO MÍNIMA

Processamento das células ou tecidos que não altera de forma significativa as suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, o potencial de proliferação e a atividade metabólica. São considerados Manipulação Mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros que atenderem a esta definição.

Figura 8 - Introdução do Capítulo 1



Figura 9 - Definições relacionadas aos Produtos de Terapia Avançada estabelecidas pela ANVISA I



Figura 10 - Definições relacionadas aos Produtos de Terapia Avançada estabelecidas pela ANVISA II

CENTRO DE PROCESSAMENTO CELULAR
Estabelecimento que possui infraestrutura física, equipamentos, técnicas e recursos humanos, podendo ter como atribuições a captação e seleção de doadores, incluindo a triagem clínica, social, física e laboratorial, a coleta, identificação, transporte, avaliação, processamento, acondicionamento, armazenamento e disponibilização de células de origem humana ou produtos de terapias avançadas para uso terapêutico, podendo ainda fornecer células ou produtos de terapias avançadas para pesquisa, ensino, treinamento, controle de qualidade ou validação de processos.

CENTRO DE ENSAIOS CLÍNICOS
Organização pública, privada ou filantrópica, legitimamente constituída e devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), onde são realizados ensaios clínicos.



Figura 11 - Definições relacionadas aos Produtos de Terapias Avançada estabelecidas pela ANVISA III

REFERÊNCIAS

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 508/2021 - Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_508_2021_pdf/c27bb28f-8469-4013-9bcd-4002dba9341d. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 506/2021 - Regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_506_2021_pdf/e932e631-4054-4014-9ac9-9813474e44a4. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 505/2021 - Registro de produto de terapia avançada. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_pdf/43ac298e-lade-44f0-9f98-22f0b2477255. Acesso em 13 de novembro de 2021.



Figura 12 - Referências do Capítulo 1



Figura 13 - Imagem ilustrativa do ácido desoxirribonucleico (DNA)



Figura 14 - Tela do Capítulo 2 Cenário Global da Regulamentação para PTAs

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
CENÁRIO GLOBAL DA REGULAMENTAÇÃO PARA PTAs	17
Brasil.....	17
Estados Unidos e Canadá.....	19
Europa.....	21
Coreia do Sul e Japão.....	21
REFERÊNCIAS	24

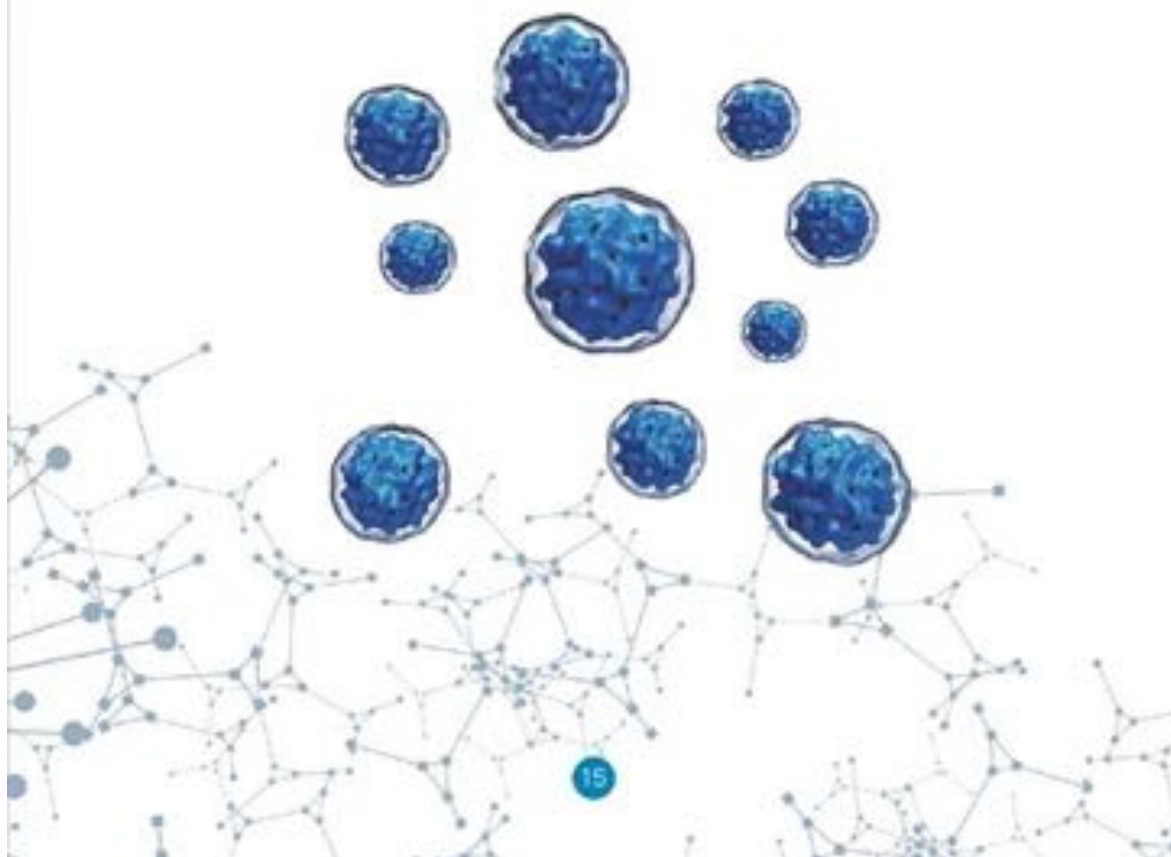


Figura 15 - Sumário do Capítulo 2

INTRODUÇÃO

Os produtos de terapia avançada, PTAs, compreendem produtos biológicos inovadores e complexos que, em geral, requerem desenvolvimentos pré-clínicos e clínicos bastante robustos. O caminho entre o conceito teórico de um PTA e os primeiros ensaios clínicos que levam à sua aprovação para comercialização pode ser longo, principalmente devido aos múltiplos desafios que surgem por conta de sua natureza complexa. Não apenas desafios científicos e técnicos são enfrentados pelos profissionais que trabalham no desenvolvimento de PTAs, mas também desafios regulatórios significativos. O cenário regulatório é variado em diferentes países, mas observa-se em geral uma tendência para a consolidação de normas que visam acelerar a introdução de PTAs comprovadamente seguros e eficazes no mercado e tornar essas terapias acessíveis a pacientes o mais rápido possível.



Figura 16 - Introdução do Capítulo 2

CENÁRIO GLOBAL DA REGULAMENTAÇÃO PARA PTAs

BRASIL

Em 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou duas resoluções que marcaram o início dos avanços para terapias celulares no Brasil: a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 214/2018, sobre boas práticas em células humanas para uso terapêutico e em pesquisa clínica, e a RDC nº 260/2018, sobre a realização de ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas. A partir da publicação da RDC nº 260/2018, qualquer pesquisa com produtos de terapias avançadas envolvendo seres humanos deve ser previamente analisada e aprovada pela Anvisa.

Os PTAs são classificados pela agência em Produtos de Terapia Avançada de Classe I, que consistem naqueles submetidos a manipulação mínima e que desempenham no receptor uma função diferente da desempenhada no doador, e Produtos de Terapia Avançada de Classe II, que consistem naqueles que são submetidos a manipulação extensa, produtos de engenharia tecidual e produtos de terapia gênica. As terapias com células-tronco se enquadram na classe II quando ocorre, por exemplo, o cultivo dessas células em meio de cultura antes da aplicação terapêutica.

Em 2019, a proposta de RDC para registro de produtos de terapias avançadas, com requisitos mínimos para o registro, condições de dispensa em casos específicos e definição de prazos para análise e priorização, foi colocada em Consulta Pública (CP 706/2019). Então, em fevereiro de 2020, a Anvisa aprovou o texto normativo sobre o registro sanitário de produtos de terapias avançadas, RDC nº 338/2020, dando sequência às medidas que já vinham sendo tomadas pela agência para estimular os estudos com produtos de terapias avançadas no Brasil e ampliar o acesso dos pacientes brasileiros a terapias inovadoras.

Em julho de 2021, entrou em vigor a consolidação das normas sobre PTAs. O processo de revisão das RDCs não contemplou alterações técnicas no conteúdo das normas, apenas aperfeiçoou a técnica legislativa e a redação, bem como organizou e consolidou os atos normativos. Com a consolidação, entraram em vigor as seguintes RDCs:

- RDC nº 505/2021 - dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada (Revogou as RDCs nº 338/2020 e nº 363/2020).
- RDC nº 506/2021 - dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências (Revogou as RDCs nº 260/2018 e nº 453/2020).
- RDC nº 508/2021 - dispõe sobre as boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências (Revogou a RDC nº 214/2018).

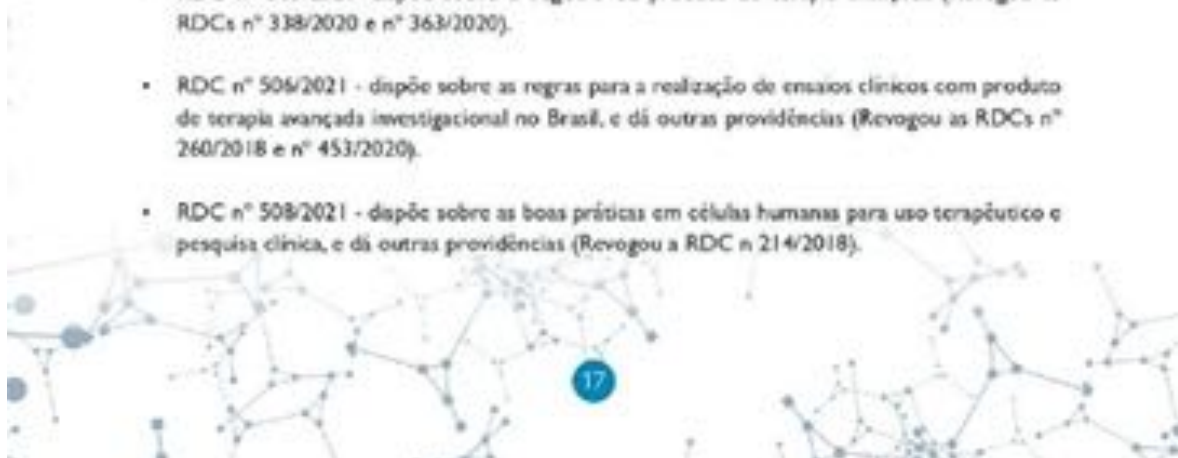
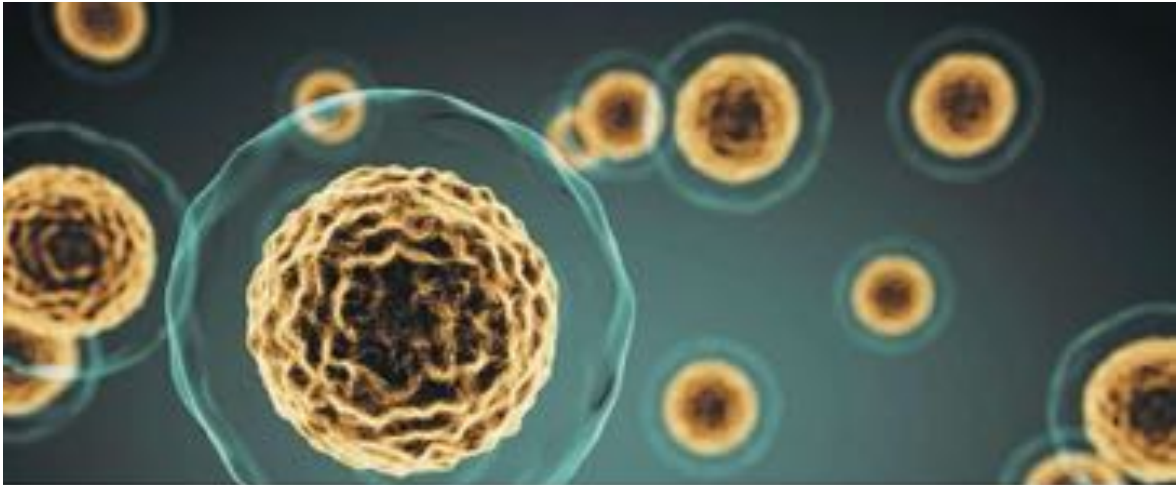


Figura 17 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs I



O primeiro caso de tratamento com terapia celular no Brasil, pioneiro em toda a América Latina, ocorreu em setembro de 2019, em um ensaio clínico realizado no Centro de Terapia Celular (CTC) da Universidade de São Paulo (USP), em Ribeirão Preto. O paciente de 64 anos apresentava um tipo de câncer agressivo no sangue, chamado linfoma difuso de grandes células B, e estava em estado terminal. Ele já havia sido submetido, sem sucesso, a vários tipos de quimioterapia por dois anos e foi atendido na modalidade de tratamento compassivo, que permite uso de terapias ainda não aprovadas no país em casos graves, sem outra opção disponível. O tratamento recebido foi a infusão de células CAR-T e menos de 20 dias após ser submetido ao tratamento feito a partir de suas próprias células, o paciente já apresentava remissão da doença.

Com a consolidação das normas da Anvisa, a realização deste tipo de tratamento será facilitada, mesmo fora de um contexto de estudo clínico. A flexibilização dos processos de liberação da Anvisa foi inspirada nas normas dos Estados Unidos, países da Europa e Japão e é uma ideia audaciosa, mas que agrada muito a comunidade científica, estimulando o investimento de esforços e recursos em novas modalidades de tratamentos para diversos tipos de doenças graves.

Atualmente, dois produtos de terapia gênica são aprovados para comercialização no Brasil, Luxturna e Zolgensma. Há também um produto de terapia avançada com registro aprovado no exterior realizando ensaio clínico de fase III no Brasil, o Kymriah.



Luxturna®, cuja substância ativa é o Voretigene neparvovec, utilizado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distrofia retiniana hereditária causada por mutações bilélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis

European Medicines Agency – Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Luxturna. Acessado 13 de novembro de 2021. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beromun-epar-summary-public_pt.pdf

Figura 18 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs II



Kymriah®, destinado para tratamento de Leucemia Linfóide Aguda em pacientes pediátricos e adultos jovens. Nele, as células T do paciente são modificadas a fim de reconhecer um antígeno específico das células B, de modo que ao serem infundidas novamente no paciente elas ataquem as células leucêmicas.

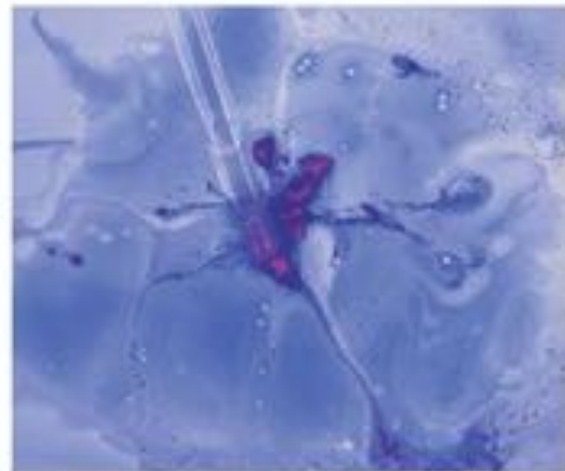
EMA, Kymriah. EPAR - Product Information. European Medicines Agency, n. Anexo I, p. 1-44, 2018o

O **Zolgensma®** é um medicamento para o tratamento de crianças com atrofia muscular espinhal (AME). É a primeira terapia gênica, que consiste na substituição de genes mutados por genes saudáveis, aprovada para a AME, sendo aplicada em uma única dose por paciente.

U.S Food & Drug Administration. Zolgensma. [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma> [Acesso em 2019 jun. 19] (US-FDA 2019b).

ESTADOS UNIDOS E CANADÁ

O órgão regulador americano, FDA, publicou quatro documentos de orientação que fazem parte de uma estrutura política abrangente para abordar como a agência planeja apoiar e acelerar o desenvolvimento de produtos de medicina regenerativa, incluindo células humanas, tecidos e produtos de terapia avançada. Esses documentos de orientação se baseiam na estrutura regulatória flexível e baseada em risco da FDA e refletem o compromisso da agência em ajudar a trazer opções de tratamento inovadoras aos pacientes.



Os dois primeiros documentos de orientação são:

- considerações regulatórias para células humanas, tecidos e produtos celulares e de tecidos: manipulação mínima e uso homólogo; e
- exceção do mesmo procedimento cirúrgico: perguntas e respostas sobre o escopo da exceção.



Figura 19 - Tela do Capítulo2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs III



A orientação final sobre manipulação mínima e uso homólogo se destina a fornecer clareza na determinação de se os produtos estão sujeitos aos requisitos de revisão pré-comercialização da FDA. A orientação final sobre a exceção do mesmo procedimento cirúrgico visa esclarecer se um estabelecimento pode se qualificar para uma exceção dos requisitos de acordo com normas prévias.

A FDA também publicou duas orientações destinadas a ajudar no esforço de trazer produtos inovadores, seguros e eficazes para os pacientes da forma mais eficiente possível:

- programas de aceleração para terapias de medicina regenerativa para doenças graves; e
- avaliação de dispositivos usados com terapias avançadas de medicina regenerativa.

A orientação final sobre programas de aceleração descreve vários programas, como as designações Fast Track e Breakthrough Therapy (Terapia Rápida e Inovadora), que estão disponíveis para patrocinadores de terapias de medicina regenerativa para acelerar a chegada dos PTAs ao mercado, bem como informações sobre os requisitos e benefícios do novo programa de designação RMAT (Medicina Regenerativa Avançada Terapia) criada pela Lei de Cuidados do Século 21 (21st Century Cures Act, em inglês). A lei, sancionada pelo Presidente Barack Obama em 2016, enfatiza um enfoque renovado no uso de dados do 'mundo real' para impulsionar as decisões por trás dos ensaios clínicos. A FDA e o congresso americano definem dados do mundo real como "dados sobre o uso, os benefícios ou riscos potenciais de um medicamento derivado de outras fontes que não os ensaios clínicos tradicionais".

Nos Estados Unidos, o primeiro PTA aprovado para comercialização, no ano de 2010, foi o Provenge®, que consiste em uma terapia celular para o tratamento de certos tipos de câncer de próstata.

No Canadá, a agência Health Canada é responsável pela aprovação de novos tratamentos. O sistema canadense se caracteriza menos por regulamentações e mais por estabelecer diretrizes e emitir recomendações, para acelerar o processo de tomada de decisão nessa área. Em 2012 foi aprovado pela agência o uso da primeira terapia com células-tronco mesenquimais, chamada Prochymal®, para o tratamento de doença enxerto-contra-hospedeiro em crianças que não respondem ao tratamento com corticoides e imunossuppressores.



Figura 20 - I Tela do Capítulo2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs IV

EUROPA

O sistema regulatório europeu é complexo e se fundamenta em uma rede de aproximadamente 50 autoridades regulatórias dos países membros da União Europeia e da Área Económica Europeia, na Comissão Europeia e na EMA (European Medicines Agency – Agência Europeia de Medicamentos).

Para que um medicamento seja aprovado na União Europeia, diferentes caminhos são possíveis. Um deles, que considera medicamentos inovadores (como tratamentos com células-tronco), é centralizado: nesses casos, a autorização da Comissão Europeia é suficiente para permitir a comercialização em toda a União Europeia. Duas comissões da EMA são responsáveis por emitir as recomendações para a Comissão Europeia: a CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) e a CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use). A regulamentação de ensaios clínicos que devem ser feitos antes da solicitação de licença para comercialização. No entanto, é de responsabilidade da Autoridade Competente Nacional (NCA, National Competent Authority) do estado membro da União Europeia em que os estudos serão realizados.

Em novembro de 2017, a EMA publicou uma série de diretrizes específicas para produção de PTA. A intenção desse documento é incentivar o desenvolvimento e garantir a qualidade desses produtos. Um programa de aceleração adotado pela EMA para apoiar a inovação nessa área é a designação de PRIME (Priority Medicine – Medicamento Prioritário), com a qual é possível obter recomendações dos especialistas da agência durante a realização dos ensaios clínicos, de modo a melhorar a qualidade científica do estudo e assegurar sua compatibilidade com as normas vigentes.

Em 2009, foi aprovado para comercialização na UE o primeiro PTA, chamado ChondroCelect®, indicado para tratamento de lesões de cartilagem e cujo princípio ativo são condrócitos do próprio paciente. Já o primeiro tratamento com células-tronco aprovado para comercialização na Europa, em 2015, foi o Holoclar®, indicado para perda de visão em casos de queimadura ocular.

COREIA DO SUL E JAPÃO

A Coreia do Sul é um dos países mais polêmicos e que mais recebe críticas de pesquisadores internacionais. Se, por um lado, o país está entre os dez primeiros considerando quantidade e qualidade de publicações científicas em pesquisas com células-tronco e tem um grande número de produtos com células-tronco aprovados, por outro lado, na avaliação de muitos especialistas, não há base científica suficiente para a aprovação e comercialização desses produtos. Muitas vezes, eles foram aprovados sem que houvesse artigos publicados em revistas com processos rigorosos de revisão por pares, tendo como informação disponível apenas press releases (comunicados de imprensa) e apresentações da agência regulatória sul coreana. Outros profissionais defendem o sistema regulatório sul coreano e argumentam que, considerando-se todos os desafios envolvidos no desenvolvimento dessa área, existe uma avaliação de riscos e benefícios feita caso a caso e dados de segurança da terapia são monitorados após aprovação. O primeiro produto com células-tronco aprovado no mundo foi



Figura 21 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs V

aprovado na Coreia do Sul em julho de 2011 pela KDCA (*Korea Disease Control and Prevention Agency*); é o Hearticelgram-AMI®, desenvolvido pela empresa Pharmicell e usado para tratar ataques cardíacos. É um tratamento autólogo, ou seja, usa as células do próprio paciente: células-tronco da medula óssea são multiplicadas em meio de cultura e injetadas na artéria coronária.

O Japão, por sua vez, é o país asiático mais discutido no ocidente pelo seu modelo regulatório para terapias celulares. A regulamentação japonesa, realizada pela agência PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*), é muitas vezes citada como radical, por prever a aprovação de terapias celulares para comercialização sem que elas tenham passado por ensaios clínicos fase 3. Esses tratamentos são, porém, monitorados de forma rigorosa por até sete anos e, após esse período, podem ou não receber a aprovação definitiva. Apesar de muito discutido, esse sistema segue tendências que são encontradas em outras jurisdições, como a americana por exemplo, que tem um processo de aprovação acelerada previsto em sua regulamentação. As principais diferenças do modelo japonês são o fato de haver uma regulamentação específica para terapias celulares com tempo determinado para que elas sejam monitoradas após aprovação para comercialização e, o que é motivo de críticas para alguns, o fato de a regulamentação japonesa não deixar claro em que condições esse caminho mais rápido de aprovação se aplicaria (como a gravidade da doença a ser tratada, por exemplo).



Figura 22 - Tela do Capítulo 2 sobre o Cenário Global da Regulamentação para PTAs VI

REFERÊNCIAS

Qiu, T. et al. Regenerative medicine regulatory policies: A systematic review and international comparison. *Health Policy* 124 (2020) 701–713. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Wilde, S. et al. EU decision-making for marketing authorization of advanced therapy medicinal products: a case study. *Drug Discovery Today* 23:7 (2018) 1328–1333. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Soane-Vazquez, E. et al. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *EMBO Molecular Medicine* 11 (2019) e9992. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Iglesias-Lopes, C. et al. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. *Frontiers in Pharmacology* 10 (2019). Acesso em 11 de novembro de 2021.

Wohls, DY. Korea okays stem cell therapies despite limited peer-reviewed data. *Nature Medicine*. 2012. Disponível em <https://www.nature.com/articles/nm0312-329a>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Jokura Y et al. Comparison of the new Japanese legislation for expedited approval of regenerative medicine products with the existing systems in the USA and European Union. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2017. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/term.2428>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Portal Tudo Sobre Células-Tronco - Regulamentação do Uso de Células-Tronco: América. Disponível em <http://tudosobrecelulastronco.com.br/regulamentacao-do-uso-de-celulas-tronco-parte1/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Europa. Disponível em <http://tudosobrecelulastronco.com.br/regulamentacao-do-uso-de-celulas-tronco-parte2/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Ásia. Disponível em <http://tudosobrecelulastronco.com.br/regulamentacao-no-uso-de-celulas-tronco-parte-3/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Portal Tudo Sobre Células-Tronco - Produtos de Terapia Avançada Aprovados: Terapia Celular. Disponível em <http://tudosobrecelulastronco.com.br/produtos-de-terapia-avancada-aprovados-parte-1-terapia-celular/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Engenharia Tecidual. Disponível em <http://tudosobrecelulastronco.com.br/produtos-de-terapia-avancada-aprovados-parte-2-engenharia-tecidual/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Terapia Gênica. Disponível em <http://tudosobrecelulastronco.com.br/produtos-de-terapia-avancada-aprovados-parte-3-terapia-genica/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.



Figura 23 - Referências do Capítulo 2 I

Imunoterapia

Disponível em <http://tudosobrecelestro.com.br/produtos-de-terapia-avancada-aprovados-parte-4-imunoterapia/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

R-Crio Centro de Processamento Celular – Blog: O que podemos esperar das terapias celulares no Brasil? (28/06/2021). Disponível em <https://www.r-crio.com/blog/terapias-celulares-no-brasil/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Alliance for Regenerative Medicine – Relatório anual 2020.

Disponível em <https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) - Biblioteca de sangue, tecidos, células e órgãos Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/sangue>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

FDA (U.S. Food and Drug Administration) - Framework for the Regulation of Regenerative Medicine Products: Disponível em <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/framework-regulation-regenerative-medicine-products>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

Health Canada - Health Canada Policy Position Paper – Autologous Cell Therapy Products: Disponível em <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/cell-therapy-policy.html>. Acesso em 11 de novembro de 2021.

EMA (European Medicines Agency) - The European regulatory system for medicines: Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf. Acesso em 11 de novembro de 2021.



Figura 24 - Referências do Capítulo 2 II

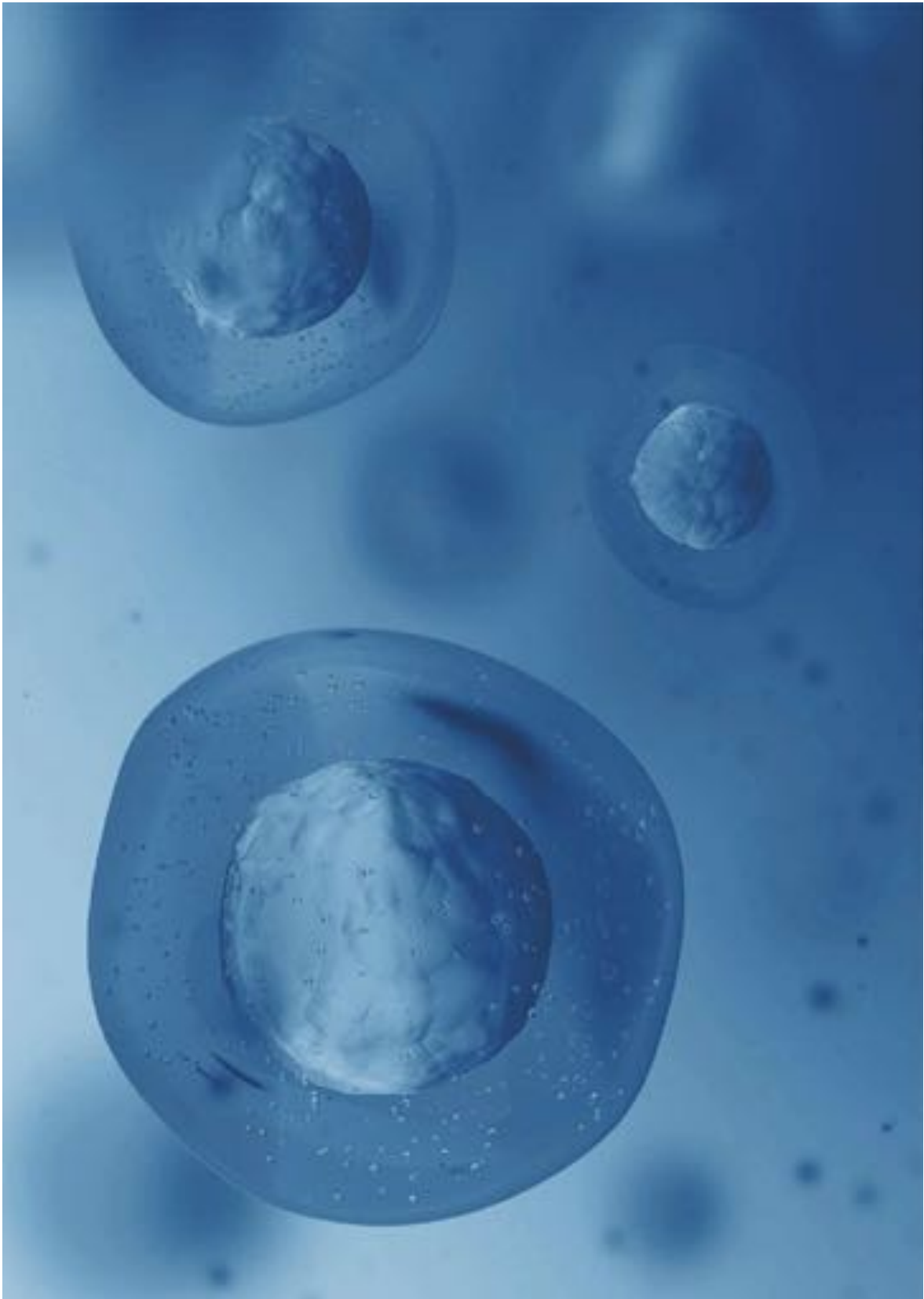


Figura 25 - Tela final do Capítulo 2

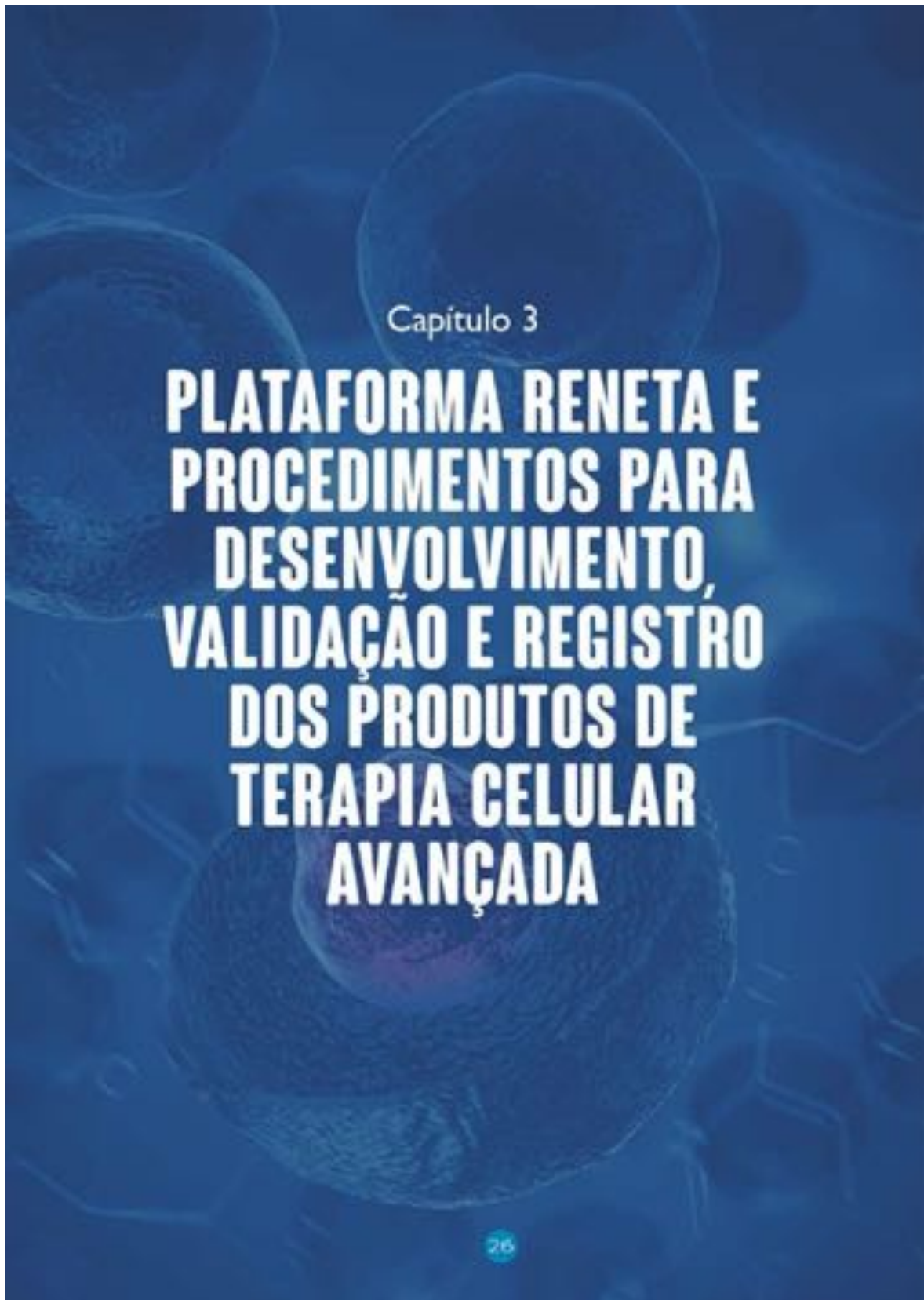


Figura 26 - Tela do Capítulo 3 Plataforma RENETA e procedimentos para desenvolvimento, validação e registro dos produtos de terapia celular avançada

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	28
ELABORAÇÃO DE DOSSIÊS DE PTAs	29
Estudos Clínicos com PTAs.....	29
MATERIAL DE SUPORTE PARA ELABORAÇÃO DE DOSSIÊS	33
AVLIAÇÃO DE DOSSIÊS DE PTAs	34
REFERÊNCIAS	35

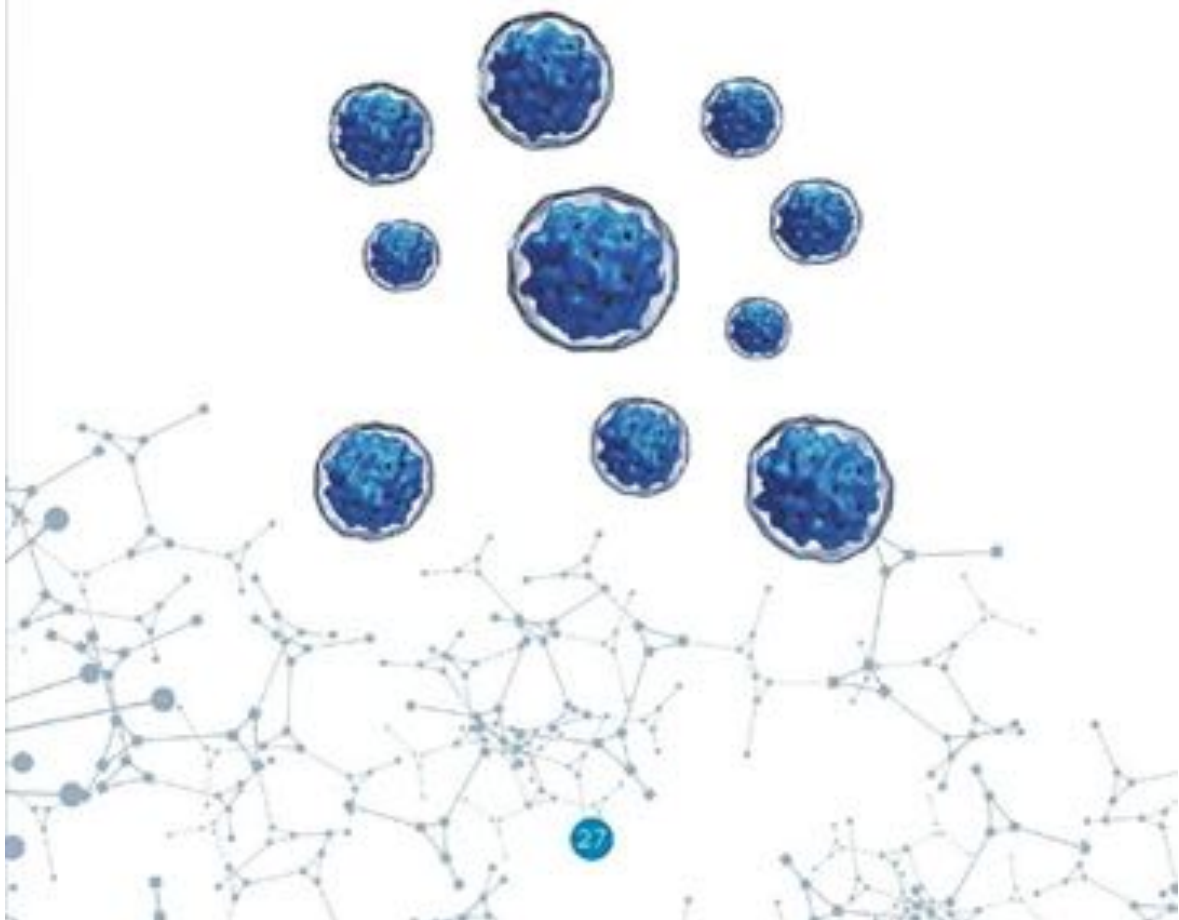


Figura 27 - Sumário do Capítulo 3

INTRODUÇÃO

A Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas (Reneta) é um projeto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em cooperação com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento e realizado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A rede é constituída por especialistas qualificados e com experiência científica ou clínica em terapias celulares, terapias gênicas e/ou engenharia tecidual.



O principal objetivo da Reneta é auxiliar a Anvisa na avaliação de dossiês de ensaios clínicos e de registro de produtos, bem como em processos de monitoramento pós-mercado de Produtos de Terapia Avançada (PTAs). Além disso, a rede também atua na capacitação de servidores da Anvisa, de modo a promover a transferência de conteúdos técnicos e regulatórios e garantir a sustentabilidade na avaliação da segurança, qualidade e eficácia de PTAs.

A base normativa sobre a qual a rede de especialistas se apoia é compreendida pelas três resoluções da Anvisa que regulamentam o uso de produtos de terapia avançada no Brasil. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 508/2021 dispõe sobre as boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, a RDC nº 506/2021 dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacionais no Brasil, e a RDC nº 505/2021 dispõe sobre o registro de produtos de terapia avançada.

Nos tópicos a seguir será apresentado o resumo dos procedimentos a serem seguidos para elaboração de dossiês de PTAs conforme as resoluções da Anvisa. Ainda, será apresentado um panorama sobre os critérios utilizados pela Reneta para avaliação de dossiês, bem como os documentos de suporte compilados e disponibilizados pela rede para auxiliar nos processos de pedido de anuência para realização de estudos clínicos e de registro de PTAs.



Figura 28 – Introdução do Capítulo 3

ELABORAÇÃO DE DOSSIÊS DE PTAs

A elaboração de dossiês de ensaios clínicos e de registro de produtos deve seguir a regulamentação estabelecida nas RDCs n° 506/2021 e 505/2021. Para a submissão do dossiê, deve-se protocolar um pedido junto à Anvisa, acompanhado de uma série de documentos, conforme descrito a seguir.

ESTUDOS CLÍNICOS COM PTAs

Todos os estudos clínicos com produtos de terapia avançada conduzidos no Brasil para fins de comprovação de segurança, eficácia ou de eficácia e segurança, necessitam de autorização prévia da Anvisa, conforme disposto na RDC n° 506/2021. Além disso, nenhum ensaio clínico pode ser iniciado no Brasil sem o parecer consubstanciado, emitido pelo **Comitê de Ética em Pesquisa e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (sistema CEP/CONEP)** ou, quando se tratar de ensaio clínico que envolva organismos geneticamente modificados (OGM), sem o parecer técnico de avaliação de risco em biossegurança, emitido pela **Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio)**.

A elaboração e submissão à Anvisa do dossiê de desenvolvimento clínico de PTAs é de responsabilidade do patrocinador ou pesquisador-patrocinador do estudo clínico. O **patrocinador** é uma pessoa física ou jurídica responsável por ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos e apoio institucional, relacionadas ao ensaio clínico. Já o **pesquisador-patrocinador** é uma pessoa física, capacitada e treinada, responsável pela coordenação e condução do protocolo de ensaio clínico, de acordo com as descrições nele contidas, com recursos financeiros e materiais próprios ou de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa. A submissão do dossiê para fins de sua regularização perante a Anvisa, para uma ou mais fases de ensaios clínicos, pode também ser realizada por uma **Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)**.

O formato e conteúdo do dossiê a ser submetido à Anvisa para pedido de anuência de ensaios clínicos de fase I, 2 ou 3 depende da classe do PTA que é objeto do estudo. Para PTAs de classe I (produtos submetidos a manipulação mínima), deve ser elaborado o **Dossiê Simplificado para Ensaio Clínico com Produto de Terapia Avançada Investigacional (DSCTA)**, enquanto para PTAs de classe II (produtos submetidos a manipulação extensa, produtos de engenharia tecidual e de terapia gênica), aplica-se o **Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Produto de Terapia Avançada Investigacional (DDCTA)**. No caso de ensaios clínicos pós-comercialização (ensaio de fase IV) com PTAs, pode ser feita a Notificação de Ensaio Clínico com PTA à Anvisa, sem a necessidade de submissão de DSCTA ou DDCTA.

O prazo estabelecido pela Anvisa para análise de dossiês de pedido de anuência para realização de estudo clínico é de 30 dias para o DSCTA e 180 dias no caso do DDCTA. Após esse período, a agência deve se manifestar quanto à anuência, não-anuência ou formulação de exigência frente ao pedido.

A qualquer tempo, a Anvisa pode solicitar aos responsáveis pelo ensaio clínico informações que julgar necessárias ao enquadramento do produto e à avaliação e ao monitoramento do desenvolvimento clínico pretendido, sob possibilidade de pena de suspensão ou cancelamento do estudo.



Figura 29 -Tela do Capítulo 3 sobre a elaboração de Dossiês de PTAs

DOCUMENTAÇÃO PARA ELABORAÇÃO DO DSCTA PARA PTAS DE CLASSE I

Comprovante de pagamento ou isenção de taxas

- Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária

Plano de investigação clínica do PTA

- Descrição do produto
- Mecanismo de ação
- Via de administração
- Indicações
- Objetivos e duração dos estados de desenvolvimento clínico
- Descrição dos ensaios clínicos planejados (desenho, desfechos, população, número de participantes, critérios de seleção, comparadores)

Dossiê específico do ensaio clínico

- Formulário de apresentação do ensaio clínico
- Protocolo do ensaio clínico
- Comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados (exemplo: base de dados da Organização Mundial da Saúde ou do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, ReBEC)

Cópia de documento de regularização perante a vigilância sanitária

- Para todos estabelecimentos envolvidos na produção do PTA investigacional, nacionais ou estrangeiros

Resumo das informações de produção do PTA

- Destacar parâmetros críticos de processos e atributos críticos de qualidade



Figura 30 - Tela do Capítulo 3 sobre a documentação para elaboração do DSCTA para PTAs de Classe I

DOCUMENTAÇÃO PARA ELABORAÇÃO DO DDCTA PARA PTAS DE CLASSE II

Comprovante de pagamento ou isenção de taxas

- Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária

Plano de investigação clínica do PTA

- Descrição do produto
- Mecanismo de ação
- Via de administração
- Indicações
- Objetivos e duração dos estudos de desenvolvimento clínico
- Descrição dos ensaios clínicos planejados (desenho, desfechos, população, número de participantes, critérios de seleção, comparadores)

Brochura do pesquisador

- Descrição e composição do produto
- Efeitos biológicos e toxicológicos do produto em animais e seres humanos
- Informações de segurança e eficácia em seres humanos, se houver
- Possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao uso do produto

Dossiê de produção do PTA

- Identificação de todos os estabelecimentos envolvidos na produção do PTA
- Cópia dos documentos de regularização perante a vigilância sanitária
- Relação dos materiais de partida usados na produção do PTA
- Relação das matérias-primas usadas na produção do PTA
- Relação dos equipamentos utilizados no processo
- Informações sobre a seleção do doador de material de partida e matéria-prima de origem humana
- Documentação referente ao controle de transmissibilidade de encefalopatias espongiformes
- Descrição geral do processo de produção do produto
- Caracterização do componente ativo (identidade, quantidade, pureza, viabilidade, potência, cariotipo e esterilidade)
- Descrição das metodologias analíticas validadas
- Descrição geral do PTA final (composição e caracterização)
- Resultados de estudos de estabilidade
- Descrição do placebo ou produto ou tratamento comparador, quando couber
- Modelo do rótulo do PTA
- Análise crítica de estudos não-clínicos que contribuam para a segurança do desenvolvimento clínico proposto

Dossiê específico do ensaio clínico

- Formulário de apresentação do ensaio clínico
- Protocolo do ensaio clínico
- Comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados (exemplo: base de dados da Organização Mundial da Saúde ou do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, ReBEC)

Figura 31 - Tela do Capítulo 3 sobre a documentação para elaboração do DDCTA para PTAs de Classe II

REGISTRO DE PTAs

Os pedidos de registro de PTA devem ser protocolados junto à Anvisa acompanhados dos documentos requisitados na RDC nº 505/2021. Assim como no caso do pedido de anuência para realização de estudo clínico, o procedimento para pedido de registro de PTA apresenta particularidades em função das diferentes classes de PTAs.

Para PTAs de classe I, a documentação é simplificada e deve incluir relatório completo de todos os estudos não-clínicos e clínicos realizados com o produto. Já no caso de PTAs de classe II, o pedido de registro deve incluir, além do relatório de estudos não-clínicos e clínicos, também o dossiê de qualidade do produto. No dossiê de qualidade devem constar informações sobre o material de partida, matéria-prima, excipientes e componente ativo; e ainda a descrição de todas as etapas de fabricação do produto e dos estudos de estabilidade realizados.

PRINCIPAIS DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA PEDIDO DE REGISTRO DE PTAs



Após a protocolização do pedido de registro de PTA, a Anvisa tem 365 dias para se manifestar no caso de requerimentos enquadrados na categoria ordinária e 120 dias para requerimentos enquadrados na categoria prioritária.

É classificada como prioritária a petição de registro de produto de terapia avançada que se encaixa em um ou mais dos seguintes critérios: I) ser utilizado para doença rara, negligenciada, emergente ou reemergente, para emergências em saúde pública ou em condições sérias debilitantes e nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível; II) ter nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinados à população pediátrica; III) ter tido a condução de ensaios clínicos fase I ou II em território nacional.



Figura 32 - Tela do Capítulo 3 sobre os principais documentos necessários para pedido de registro de PTAs

O registro do PTA tem validade de 5 anos, podendo ser renovado mediante avaliação de benefício-risco e demais exigências sanitárias vigentes. Após a primeira renovação, o registro concedido tem validade de 10 anos. Mesmo após a concessão do registro, a Anvisa pode, a qualquer momento e mediante fundamentação técnica e justificativa, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do produto de terapia avançada, ou requerer novas provas comprobatórias de eficácia e segurança clínicas, caso ocorram fatos que ensejem avaliações complementares.

PTAs NÃO PASSÍVEIS DE REGISTRO

De acordo com a RDC nº 505/2021, não é passível de registro o PTA produzido de forma não rotineira, para paciente específico, em condição de risco de vida iminente, para tratamento de doenças sem alternativa terapêutica disponível no País, sob responsabilidade de profissional legalmente habilitado. Nesse caso, o PTA está sujeito ao regime de comunicação (para produtos de terapia celular ou engenharia tecidual) ou de autorização prévia (para produtos de terapia gênica). A utilização de PTAs sujeito ao regime de comunicação não necessita de autorização prévia da Anvisa, mas permanece dependente de aprovações éticas e cumprimento de boas práticas de fabricação. A comercialização desses produtos é vedada pela agência.

MATERIAL DE SUPORTE PARA ELABORAÇÃO DE DOSSIÊS

Conforme descrito nos tópicos anteriores, a documentação necessária para protocolização de pedidos de anuência de realização de ensaios clínicos e registro de PTAs deve ser bem detalhada e robusta. A Reneta desempenha um papel fundamental de suporte aos patrocinadores e pesquisadores que visam realizar tais pedidos, disponibilizando vídeos instrucionais, checklists de análise e listas de guias e diretrizes nacionais e internacionais para elaboração dos documentos.

Em documento publicado pela rede em outubro de 2020, intitulado "Cenário de crescimento de produtos de terapia avançada no Brasil e do mundo", os especialistas realizaram uma análise crítica do cenário regulatório nacional para PTAs, concluindo que ainda é necessário expandir o arcabouço regulatório de PTAs no Brasil, principalmente no âmbito de produtos de terapia gênica. Para isso, a rede recomenda a disponibilização de guias internacionais traduzidos para o português, bem como a criação de documentos nacionais de caráter geral, como por exemplo um guia de qualidade e requisitos não-clínicos e clínicos para PTAs em estudos clínicos, a fim de facilitar a elaboração de dossiês de PTAs. Sugere-se ainda a criação de modelos de documentos fundamentais, como a brochura do investigador e o protocolo clínico, assim como dossiês de produtos fictícios.



Figura 33 - Tela do Capítulo 3 sobre o material de suporte para elaboração de Dossiês

De fato, o protocolo de ensaio clínico e a brochura do pesquisador, em conjunto com o dossiê de produção e qualidade do produto, são documentos de suma importância na elaboração dos dossiês, particularmente para PTAs de classe II. O protocolo clínico é um documento que descreve os objetivos, o contexto, a fundamentação, o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização do ensaio clínico. A brochura do pesquisador, por sua vez, consiste em um compilado de dados clínicos e não-clínicos relativos a produtos de terapia avançada investigacional, que tenham relevância para o estado do uso do produto em seres humanos. Atualmente, a recomendação é de que a elaboração desses documentos siga as diretrizes estabelecidas pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH), como por exemplo o já traduzido para o português "Guia de Boas Práticas Clínicas" (ICH E6 (R2) - Good Clinical Practice) e outros guias, como o de validação de métodos analíticos (ICH Q2 (R1) - Validation of analytical procedures: text and methodology) e o de testes de estabilidade (ICH Q5C - Stability testing of biotechnological/biological products).

AVALIAÇÃO DE DOSSIÊS DE PTAs



Os dossiês submetidos à Anvisa são avaliados: a) quanto à qualidade do produto, de forma a identificar as principais questões relativas ao desenvolvimento, manufatura e controle de qualidade dos produtos de terapia avançada; b) quanto ao desenvolvimento de ensaios não-clínicos, com o racional para escolha dos modelos animais in vivo e estudos in vitro utilizados para a avaliação da atividade biológica do produto; e c) quanto ao desenvolvimento clínico, com o objetivo de confirmar os efeitos terapêuticos do produto e identificar possíveis reações adversas.

Após a submissão, o dossiê passa por uma análise interna por especialistas da Anvisa. Caso necessário, o setor responsável pode convidar um especialista *ad hoc* para avaliar a documentação. Após a avaliação, a Anvisa pode aprovar, indeferir ou fazer exigências ao proponente, que pode reapresentar sua solicitação após o cumprimento das exigências enviadas.



Figura 34 - Tela do Capítulo 3 sobre a avaliação de Dossiês de PTAs

REFERÊNCIAS

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 508/2021 - Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_508_2021_.pdf/c27bb28f-8469-4013-9bcd-4002dba9341d. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 506/2021 - Regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil . Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_506_2021_.pdf/e932e631-4054-4014-9ac9-9813474e44a4. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 505/2021 - Registro de produto de terapia avançada. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_.pdf/43ac298c-lade-44f0-9f98-22f0b2477255. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ANVISA. Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas - RENETA. Disponível em <http://www.reneta.org.br/documents-da-rede>. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ANVISA. Informações sobre PTA. Disponível em <https://www.reneta.org.br/informa%C3%A7%C3%B5es-sobre-pta>. Acesso em 13 de novembro de 2021.



Figura 35 – Referências do Capítulo 3

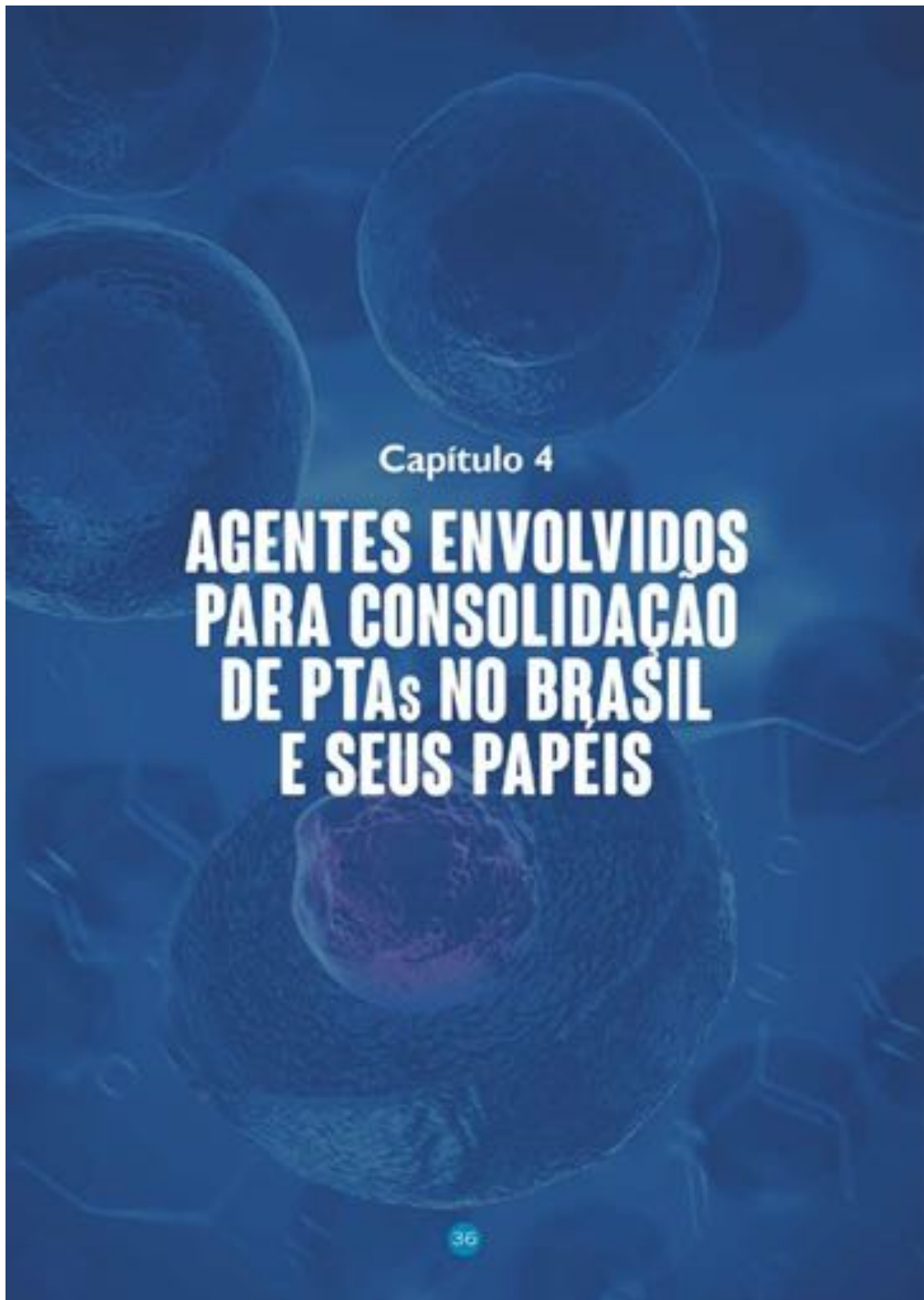


Figura 36 - Tela do Capítulo 4 sobre os agentes envolvidos para consolidação de PTAs no Brasil e seus papéis

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	38
COMUNIDADE CIENTÍFICA.....	39
COMUNIDADE CLÍNICA.....	41
INDÚSTRIA.....	44
AGENTES REGULADORES.....	46
CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS.....	48

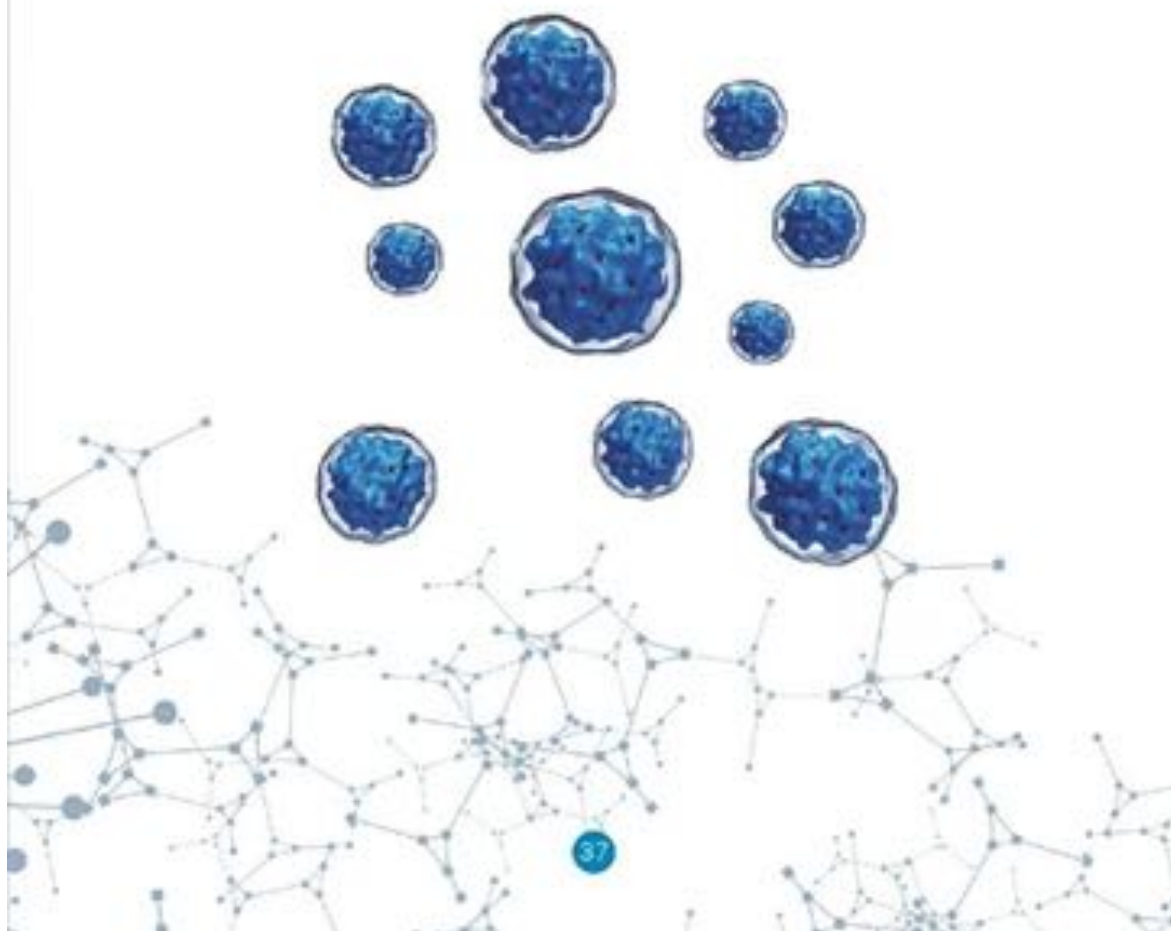


Figura 37 - Sumário do Capítulo 4

INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento/tratamento é bastante longo e custoso: demanda um tempo médio de 10 a 15 anos e um investimento financeiro de aproximadamente 2,6 bilhões de dólares na indústria farmacêutica tradicional. Ao pensarmos em terapias celulares fica ainda mais difícil fazer predições devido à complexidade dos mecanismos envolvidos e ao nosso estágio de conhecimento nesse ramo, que ainda é novo. Esse processo compreende a obtenção de conhecimento sobre a fisiologia normal e patológica dos organismos, a descoberta de novas substâncias e a avaliação dessas substâncias em ensaios pré-clínicos e clínicos. Além de serem aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa independente, os ensaios clínicos precisam ser aprovados por uma agência reguladora governamental para que possam ser realizados - no caso do Brasil, esse órgão é Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). É essa agência que também aprova os tratamentos para que eles possam ser comercializados.

Receber uma terapia que ainda não tenha sido aprovada pela agência responsável e que não faça parte de um ensaio clínico aprovado pelo órgão regulador pode ser muito arriscado. Especialistas muito experientes em uma área terapêutica podem oferecer alguns tratamentos, que são enquadrados como inovação médica, mas esses casos são raros e deve haver uma sólida base científica por detrás da terapia em questão, além de cuidados éticos. O caminho mais comum de desenvolvimento de novos fármacos passa por diferentes fases, como mostrado na Figura 1. A seguir, será detalhado o papel dos agentes responsáveis pelas etapas de consolidação de um Produto de Terapia Avançada (PTA) no Brasil.

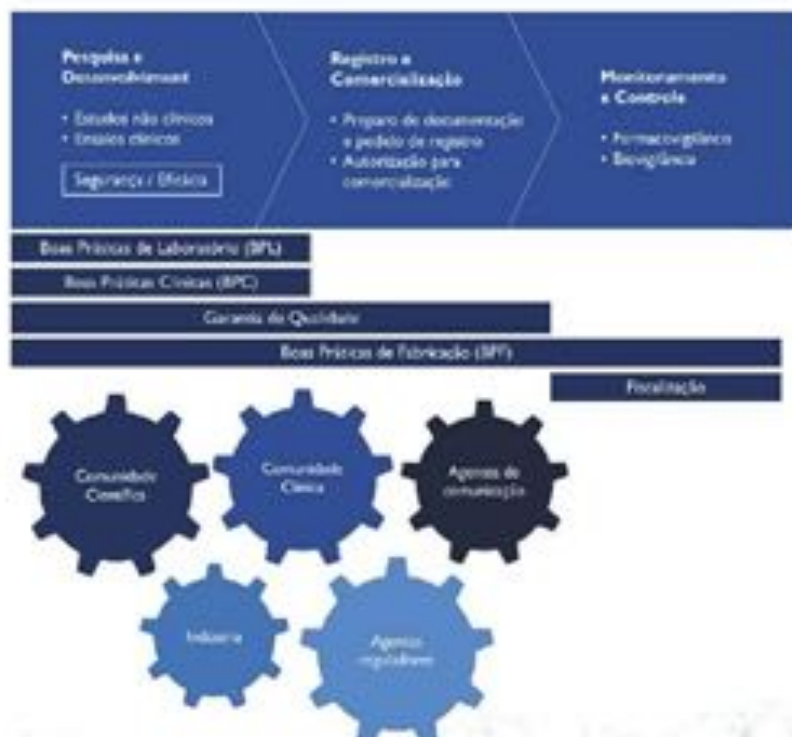


Figura 38 - Introdução do Capítulo 4



COMUNIDADE CIENTÍFICA

Antes que um grupo possa lançar um novo tratamento, ele precisa fazer uma série de estudos que são, por sua vez, baseados no conhecimento atual acumulado sobre fisiologia e farmacologia. Boa parte dos dados dos quais depende a pesquisa clínica vem da ciência básica, pela aquisição de novos conhecimentos e desenvolvimento de teorias. Esse conhecimento é aceito pela comunidade científica conforme resultados semelhantes são replicados em diferentes laboratórios. Não há, necessariamente, um interesse dos pesquisadores em possíveis utilidades do conhecimento gerado. A ciência básica é interessante pois explora e avança as fronteiras do conhecimento científico. Enquanto na pesquisa básica o foco é gerar conhecimento sem necessariamente ter uma finalidade imediata, a pesquisa aplicada tem por objetivo criar e desenvolver novas tecnologias com aplicação prática e dirigida à solução de problemas que contenham objetivos anteriormente definidos.

Nos campos da medicina, biotecnologia e farmacologia, a descoberta de medicamentos é o processo pelo qual novas substâncias com potencial para se tornarem tratamentos são descobertas. Historicamente, muitas drogas foram descobertas identificando o ingrediente ativo de remédios tradicionais, ou por descoberta ao acaso, como no caso da penicilina. Mais recentemente, bibliotecas químicas de produtos naturais e pequenas moléculas sintéticas começaram a ser pesquisadas em células intactas ou organismos inteiros para identificar substâncias que tivessem um efeito terapêutico desejável. Depois que o sequenciamento do genoma humano permitiu a rápida clonagem e síntese de grandes quantidades de proteínas purificadas, tornou-se prática comum usar a triagem de alto rendimento (high throughput screening) de grandes bibliotecas de compostos contra alvos biológicos isolados para inferir a ação biológica de uma substância.

A descoberta de medicamentos modernos envolve grandes investimentos por empresas da indústria farmacêutica bem como pelos governos nacionais, que compreendem a identificação de resultados de triagem e otimização desses resultados para aumentar a afinidade, seletividade, eficácia/potência, estabilidade metabólica e biodisponibilidade. Depois que um composto que atende a todos esses requisitos é identificado, o processo de desenvolvimento do medicamento pode continuar.



Figura 39 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade científica I

Com base no processo de descoberta de fármacos, novos compostos emergem. Eles são denominados novas entidades químicas (NECs). Eles possuem atividade promissora contra um alvo biológico particular, que é importante em determinada doença. Mas antes que esses compostos possam ser testados em seres humanos, nos ensaios clínicos, é necessário que se tenha mais informações acerca de sua segurança, toxicidade, farmacocinética e metabolismo. Para isso são realizados os ensaios pré-clínicos, que compreendem experimentos *in vitro* (em cultura de células) e *in vivo* (em modelos animais). Geralmente nessa etapa são recomendadas também a dose e o cronograma para o primeiro uso em um ensaio clínico.

Cada tipo de produto a ser testado nessa fase pode ser submetido a diferentes testes. Os medicamentos podem passar por testes de farmacodinâmica (analisar o que o fármaco faz ao organismo), de farmacocinética (analisar o que o organismo faz ao medicamento), de ADME (acrônimo para absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e de toxicologia (teste que inclui quais órgãos serão afetados pela droga e também se há efeitos carcinogênicos e tóxicos de longo prazo). Com base nesses dados, os pesquisadores conseguem ter uma melhor estimativa de uma dose inicial segura para ser aplicada nos ensaios clínicos posteriores. Já os dispositivos médicos, que não têm um medicamento anexado, como por exemplo os biomateriais, podem ser submetidos a testes de biocompatibilidade, os quais avaliam se os componentes do produto são sustentáveis em um modelo vivo. Além disso, esses dispositivos precisam passar também por testes de segurança. A maioria dos ensaios pré-clínicos deve seguir as Boas Práticas de Laboratório (BPL) presentes no Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), pois a Anvisa faz essa exigência.

Os testes pré-clínicos *in vitro* podem ser realizados em culturas celulares 2D, culturas celulares 3D, organoides e/ou *organ-on-a-chip*. Já os testes pré-clínicos *in vivo* são realizados normalmente em ratos, camundongos, cachorros, porcos e primatas (discutiremos sobre modelos animais no próximo capítulo). A escolha da espécie é baseada em qual contém a melhor correlação com testes em



40

Figura 40 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade científica II



humanos. Diferenças no intestino, atividade enzimática, sistema circulatório ou outras considerações tornam certos modelos mais apropriados com base na forma de dosagem, local de atividade ou metabólitos nocivos. Por exemplo, dependendo dos grupos funcionais de um medicamento, ele pode ser metabolizado de maneiras semelhantes ou diferentes entre as espécies, o que afetará a eficácia e a toxicologia. Os estudos não clínicos devem estar em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório (BPL) – também conhecidas pelo acrônimo GLP, do inglês Good Laboratory Practices – que são um conjunto de diretrizes que foram criadas com a intenção básica de promover a boa ciência e melhorar a qualidade dos estudos e processos de avaliação de riscos para a segurança dos seres humanos e do meio ambiente. A conformidade com as BPL garante a transparência do trabalho laboratorial e designa explicitamente as atividades de cada colaborador na execução de várias etapas de um estudo, aumentando assim a responsabilidade dos envolvidos, a confiabilidade de dados experimentais e reduzindo práticas desonestas. Caso o medicamento passe com sucesso pela etapa pré-clínica, o desenvolvimento passa para a fase clínica.

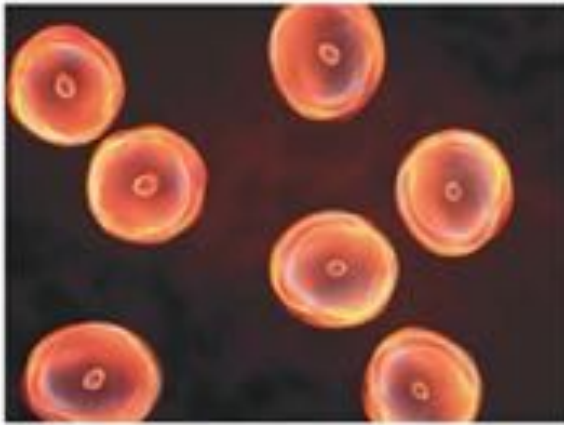
COMUNIDADE CLÍNICA

Os ensaios clínicos geralmente são divididos em 4 fases: Fase 0, Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV, as quais serão detalhadas a seguir:

A fase 0 é uma designação recente para testes preliminares e opcionais que visam acelerar o desenvolvimento de fármacos promissores. Eles incluem a administração de doses subterapêuticas do medicamento de estudo a um grupo pequeno de indivíduos - 10 a 15 - para determinar se ele se comporta conforme o esperado nos testes pré-clínicos com relação à farmacocinética. Como a dose aplicada do fármaco é muito baixa, nessa fase não podem ser inferidos dados sobre eficácia ou segurança. As empresas que optam por realizar essa fase de testes fazem isso para classificar os candidatos a medicamentos a fim de decidir qual tem os melhores parâmetros farmacocinéticos em humanos. Assim, a decisão sobre se os testes devem prosseguir pode ser baseada em modelos humanos relevantes e não somente em dados obtidos de animais.



Figura 41 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade clínica I



Na fase I são testados: segurança, efeitos colaterais, melhor dose e o método de formulação do medicamento. Como os ensaios desta fase não são randomizados, eles são vulneráveis a vies de seleção. Geralmente, um pequeno grupo de 20 a 100 voluntários saudáveis é recrutado e os estudos são conduzidos em uma clínica, onde os indivíduos podem ser observados em tempo integral. A avaliação é feita até que várias meias-vidas da droga tenham passado, assim são analisados segurança (farmacovigilância), tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento. Normalmente são incluídos também testes de variação de dose (estudos de escalonamento de dose), para que possa ser selecionada a melhor e mais segura dose e para que se possa determinar também qual dose do composto é muito tóxica para ser utilizada. Geralmente os voluntários selecionados para essa etapa são indivíduos saudáveis, mas há duas exceções: pacientes com câncer terminal ou HIV e pacientes que normalmente já tentaram e não conseguiram melhorar com as terapias padrão existentes. Cerca de 70% dos medicamentos candidatos avançam para a Fase II.

Uma vez que uma dose ou intervalo de doses é determinado pela Fase I, o próximo passo é avaliar a eficácia do medicamento, na Fase II. Para isso, são realizados testes que visam determinar o quão bem o fármaco funciona, bem como continuar as avaliações de segurança da fase anterior em um grupo maior de pessoas (50-300 indivíduos). Nessa fase são feitos estudos de "prova de conceito", que tem por objetivo demonstrar a eficácia clínica ou atividade biológica. São feitos também estudos de "determinação de dose definitiva", os quais determinam a dose ideal na qual a droga mostra atividade biológica com efeitos colaterais mínimos. Normalmente os estudos nessa fase são duplo-cegos (nem o examinado nem o examinador sabem o que está sendo utilizado como variável em um dado momento), randomizados (grupos utilizados no experimento têm seus integrantes escolhidos de forma aleatória) e controlados por placebo (alguns pacientes recebem o medicamento/dispositivo a ser testado e outros recebem placebo/tratamento padrão). Cerca de dois terços dos medicamentos candidatos falham nos ensaios clínicos dessa fase pois descobre-se que o fármaco não funciona conforme planejado ou tem efeitos tóxicos.

A fase III é projetada para avaliar a eficácia da nova intervenção em um número maior de indivíduos (de 300 a 3.000 ou mais, dependendo da doença/condição médica estudada). Os estudos dessa fase também são duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo e, além disso, são ensaios multicêntricos permitindo, portanto, a avaliação de como o medicamento atua em indivíduos com

A fase III é projetada para avaliar a eficácia da nova intervenção em um número maior de indivíduos (de 300 a 3.000 ou mais, dependendo da doença/condição médica estudada). Os estudos dessa fase também são duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo e, além disso, são ensaios multicêntricos permitindo, portanto, a avaliação de como o medicamento atua em indivíduos com



Figura 42 - Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade clínica II

diferentes backgrounds genéticos. Esses testes visam ser a avaliação definitiva de qual é o medicamento em comparação com o atual tratamento "padrão ouro". Por causa de seu tamanho e duração comparativamente longa, os ensaios desta fase são os mais caros, demorados e difíceis de projetar e executar.

Caso o medicamento seja aprovado nesta fase, os dados dos testes são geralmente combinados em um grande documento contendo uma descrição abrangente dos métodos e resultados de estudos *in vivo*, em animais e em humanos, procedimentos de fabricação, detalhes de formulação e prazo de validade. Esta coleção de informações constitui a "submissão regulatória" que é fornecida para revisão às autoridades regulatórias apropriadas de cada país - nos Estados Unidos, esse processo é denominado New Drug Application (NDA). Caso o órgão regulatório aprove essa documentação, é cedida ao patrocinador a aprovação para comercializar o medicamento. No caso de qualquer efeito adverso ser relatado em qualquer lugar, os medicamentos devem ser retirados imediatamente do mercado.

Os ensaios de fase IV também são conhecidos como vigilância pós-comercialização ou monitoramento de medicamentos e visam garantir a segurança e eficácia do medicamento, vacina, dispositivo ou teste diagnóstico a longo prazo. Esses ensaios envolvem a vigilância de segurança (farmacovigilância) e o suporte técnico contínuo de um medicamento após ele receber a aprovação regulatória para ser vendido. Os estudos de fase IV podem ser exigidos pelas autoridades regulatórias ou podem ser realizados pela empresa patrocinadora para fins competitivos (encontrar um novo mercado para o medicamento). Esses estudos também permitem testar as interações do produto com outros



Figura 43 – Tela do Capítulo 4 sobre a comunidade clínica III

medicamentos e avaliar os efeitos em certos grupos populacionais específicos, como mulheres grávidas, por exemplo. A vigilância de segurança é projetada para detectar quaisquer efeitos adversos raros ou de longo prazo em uma população de pacientes muito maior e em um período de tempo mais longo do que o possível durante os ensaios clínicos de Fase I-III. Caso algum efeito nocivo seja descoberto pelos testes de Fase IV, o medicamento pode ser retirado do mercado ou pode ter restrições em determinados usos. Alguns exemplos de medicamentos retirados nessa fase são: cerivastatina (nomes comerciais: Baycol e Lipobay), troglitazona (Rezulin) e rofecoxib (Vioxx).

Assim como os estudos pré-clínicos precisam seguir as Boas Práticas de Laboratório, os ensaios clínicos precisam seguir as Boas Práticas Clínicas (BPC) ou Good Clinical Practices (GCP), que são os procedimentos realizados na preparação, desenvolvimento e documentação dos estudos clínicos para assegurar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos pacientes sejam respeitados.

Além da importância dos padrões estabelecidos para os ensaios clínicos, há também dois órgãos nacionais muito importantes na comunidade clínica brasileira: a CONITEC e a ANS. A CONITEC, sigla para Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, é um órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Já a sigla ANS corresponde às iniciais do nome da Agência Nacional de Saúde Suplementar, órgão governamental responsável por regular, normatizar e fiscalizar o setor de assistência privada à saúde no Brasil. Criada através da Lei nº 9.961/2000, a ANS é uma autarquia vinculada ao Ministério da Saúde e possui total autonomia administrativa, financeira, patrimonial e de gestão de recursos humanos. Sua função e missão é "promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regular as operadoras setoriais – inclusive quanto às suas relações com prestadores e consumidores – e contribuir para o desenvolvimento das ações de saúde no país".

INDÚSTRIA

Toda a fabricação de produtos exige o cumprimento dos padrões de boas práticas de fabricação (BPF) para garantir sua qualidade, segurança e eficácia. As instalações acadêmicas com BPF são os principais contribuintes para o desenvolvimento dos PTAs. Elas respondem às necessidades clínicas e fornecem medicamentos em um ambiente que, embora em conformidade com os padrões industriais, é por definição não industrial. Elas se encontram em uma posição desafiadora entre vários interesses, às vezes conflitantes, na transição dos PTAs dos laboratórios para as clínicas. Existe uma forte associação entre as características/comportamento das instalações e o sucesso do PTA; o desenvolvimento, a produção e a comunicação com as autoridades são inquestionavelmente fatores-



Figura 44 - Tela do Capítulo 4 sobre a indústria I

chave para o sucesso. No entanto, é difícil para novos centros entrarem no campo de acordo com as regulamentações existentes, e ainda faltam instalações na academia que possam participar no campo da pesquisa translacional. As universidades sem esses recursos ficarão para trás na entrega e comercialização neste campo da medicina. Produzir PTAs compatíveis com BPF para uso clínico em ensaios ou como tratamento compassivo é caro em capital e recursos humanos, e as necessidades contínuas de mão de obra são frequentemente negligenciadas por centros acadêmicos sem histórico de fabricação de terapia celular.

Os centros acadêmicos bem-sucedidos são predominantemente aqueles com um histórico de fornecimento de terapia celular não medicinal (produtos para transplantes) que possuam sistemas de gestão de qualidade preexistentes e a equipe para mantê-los. O estabelecimento de colaborações entre grupos de pesquisa também é extremamente importante - as instalações que fabricam PTAs em uma universidade/escola de medicina se beneficiam da cooperação com outros centros acadêmicos e/ou clínicos. As inconsistências na implementação do regulamento são uma barreira considerável ao desenvolvimento de PTAs em todo o Brasil, mas como esse campo ainda é muito novo no País, a legislação ainda está sendo aperfeiçoada.

Ao longo das últimas décadas, tem ocorrido uma expansão natural das parcerias acadêmico-industriais, especialmente no que diz respeito à inovação biomédica. Alguns dos motivos para essas colaborações são:

(1) empresas terceirizam suas atividades de pesquisa e desenvolvimento para instituições acadêmicas como uma oportunidade de reduzir custos - normalmente, as empresas buscam universidades que realizam pesquisa de alta qualidade para as parcerias;

(2) empresas têm acesso a grupos de especialistas de diferentes áreas, o que representa uma vantagem competitiva para as universidades com estas parcerias;

(3) muitos pesquisadores têm interesse em se envolver e buscam participar de atividades empresariais.

A interação universidade-indústria/empresas deve ser estimulada, pois tende a cumprir um papel fundamental para que o desenvolvimento tecnológico chegue aos setores produtivos, fornecendo maior visibilidade ao cenário da produção científica e tecnológica no Brasil e contribuindo para que este conhecimento seja transferido à sociedade, desencadeando, assim, o processo inovativo no país.

A fim de facilitar as interações do meio acadêmico com a indústria, foi instituída em 2016 no Brasil a Lei nº 13.243, conhecida como Marco Legal da Ciência, Tecnologia e Inovação, que foi regulamentada



Figura 45 - Tela do Capítulo 4 sobre a Indústria II

no início do ano de 2018 pelo Decreto Federal nº 9.283 e tem por objetivo estabelecer medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação tecnológica, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional do país.

AGENTES REGULADORES

Como descrito acima, os requisitos para aprovação da comercialização de um PTA incluem a conformidade com boas práticas de fabricação e a realização de estudos clínicos robustos, com populações de pacientes grandes o suficiente para investigação de eficácia e segurança. Estes requisitos são muitas vezes difíceis de cumprir no caso de PTAs, pois não consideram suas características únicas.

Os pesquisadores que trabalham no desenvolvimento desses produtos enfrentam vários desafios científicos e tecnológicos, desde questões de fabricação e qualidade, a eficácia pré-clínica e clínica e questões de segurança. Além disso, pesquisadores acadêmicos enfrentam dificuldades adicionais na trajetória em direção à aprovação de PTAs, como a falta de conhecimento regulatório, suporte financeiro insuficiente e problemas relacionados a ensaios clínicos, como recrutamento de pacientes. Embora as agências reguladoras estejam elevando o rigor e incluindo requisitos de alto nível para aprovação, a padronização dos requisitos regulamentares para aprovação de PTAs para comercialização é difícil e, talvez, até indesejável. Durante o processo de tomada de decisão, os reguladores precisam lidar com questões novas que não foram discutidas anteriormente em outros procedimentos regulatórios.



Figura 46 - Tela do Capítulo 4 sobre os agentes reguladores

Dadas essas complexidades de desenvolvimento, as incertezas científicas durante as avaliações de risco-benefício são muito comuns. Em contraste ao lento processo de aprovação da maior parte dos PTA, o uso de produtos não autorizados preparados em clínicas privadas tem aumentado continuamente em alguns países, levantando preocupações significativas em torno de seu potencial risco de segurança.

Entanto, as agências reguladoras perceberam a importância de criar normas para padronização dos processos de aprovação de PTAs para evitar que os pacientes sofram com os possíveis riscos de tratamentos não testados e/ou não aprovados. Desde 2007, a legislação delineando os requisitos regulatórios para aprovação de PTAs para comercialização começou a ser estabelecida em vários países. No Brasil contamos com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que é uma agência reguladora, sob a forma de autarquia de regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde. E, para dar suporte à Anvisa na avaliação de dossiês de ensaios clínicos e de registro de produtos, bem como em processos de monitoramento pós mercado de produtos de terapia avançada, constituiu-se um grupo de profissionais com expertise em produtos de terapia avançada denominado Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas (Renetas). A Rede atua na capacitação de servidores da Anvisa, promovendo a transferência de conteúdos técnicos que permitem o controle dos produtos de terapia avançada pela Agência.

CONCLUSÃO

A pesquisa no Brasil é realizada em sua maior parte nas universidades públicas e, apesar de diversos entraves, que incluem problemas de infraestrutura e burocráticos, vem apresentando bons resultados. O investimento de recursos públicos nas universidades é fundamental para garantir não só a realização das atividades de pesquisa como sua boa qualidade. A transferência da produção intelectual gerada nas universidades ao setor produtivo e consequentemente à sociedade depende fortemente de parcerias acadêmico-industriais e, por isso, tais parcerias devem ser estimuladas. Mas deve-se lembrar que o tripé universidade-empresa-governo é a verdadeira força motriz para a produção científica de alta qualidade e alta relevância no País.



Figura 47 - Conclusão do Capítulo 4

REFERÊNCIAS

A Closer Look at Stem Cells: How Science becomes Medicine. Disponível em: <<https://www.closerlookatstemcells.org/from-lab-to-you/how-science-becomes-medicine/>>. Acesso em 25/10/2021

American Cancer Society: Types and Phases of Clinical Trials. Disponível em: <<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html>>. Acesso em 25/10/2021

Burt, Tal, et al. "Phase 0/microdosing Approaches: Time for Mainstream Application in Drug Development!" *Nature Reviews. Drug Discovery*, vol. 19, no. 11 (2020) pp. 801–18.

Madorran, Eneko, et al. "In Vitro Toxicity Model: Upgrades to Bridge the Gap between Preclinical and Clinical Research." *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences / Udruženje Basicnih Medicinskih Znanosti = Association of Basic Medical Sciences*, vol. 20, no. 2 (2020) pp. 157–68.

US Food and Drug Administration: The drug development process. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>>. Acesso em 25/10/2021

Pearce, K. F., Hildebrandt, M., Greinix, H., Schoding, S., Koehl, U., Worel, N., ... Lowdell, M. W. (2014). Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy*, 16(3), 289–297.

Alageel S.K., Hildebrandt M., de Andrade A.V.G. (2019) The Regulatory Landscape of Cell- and Tissue-Based Regenerative Medicine: Current Challenges and Emerging Issues. In: Duscher D., Shiffman M.A. (eds) *Regenerative Medicine and Plastic Surgery*. Springer, Cham.

Silva Junior, J. B., Takao, M. R. M., & Parca, R. M. (2018). Produtos de Terapias Avançadas: uma introdução ao gerenciamento de riscos. *Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology) – Visa Em Debate*, 6(1), 23-31.



Figura 48 - Referências do Capítulo 4

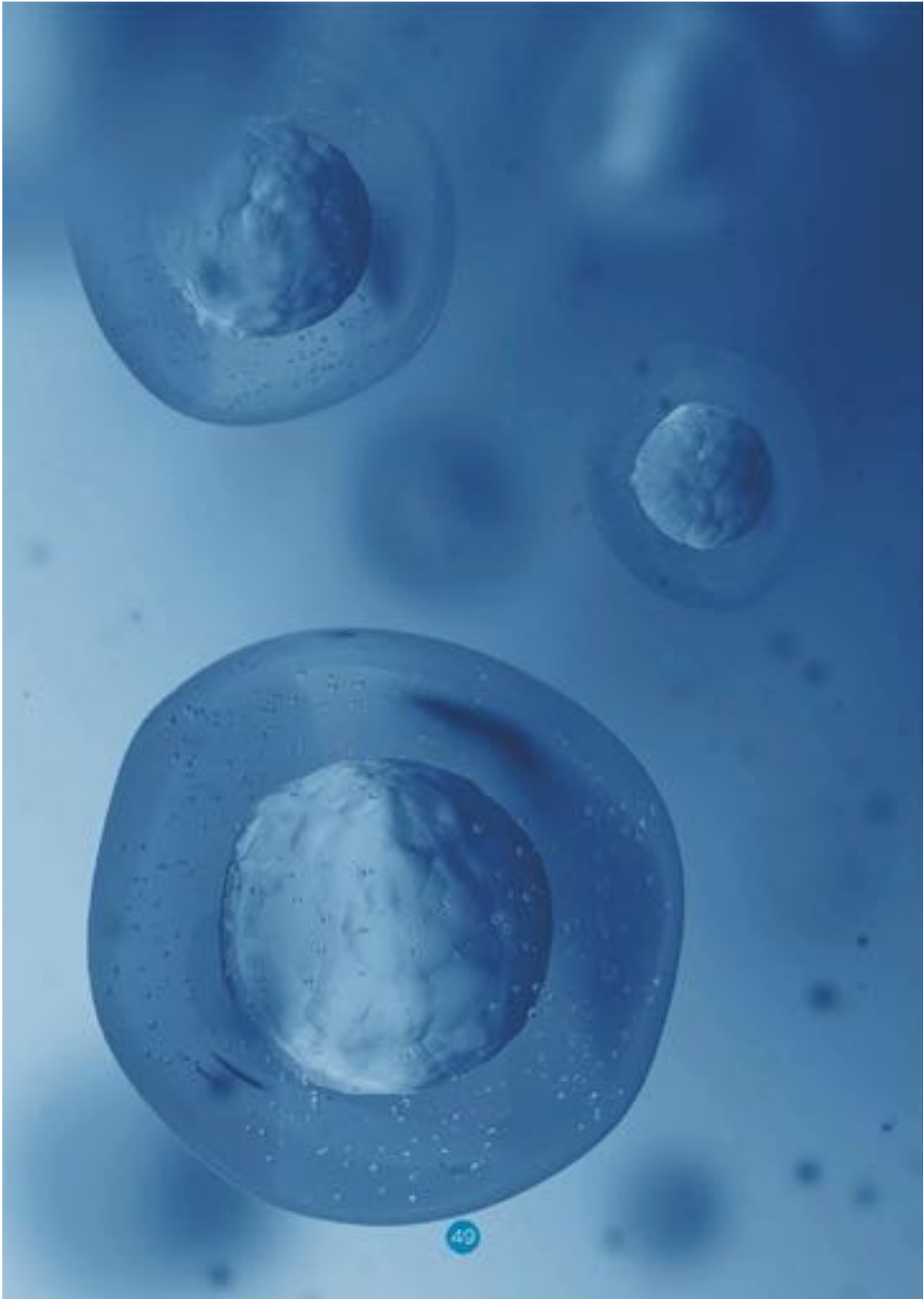


Figura 49 - Tela final do Capítulo 4

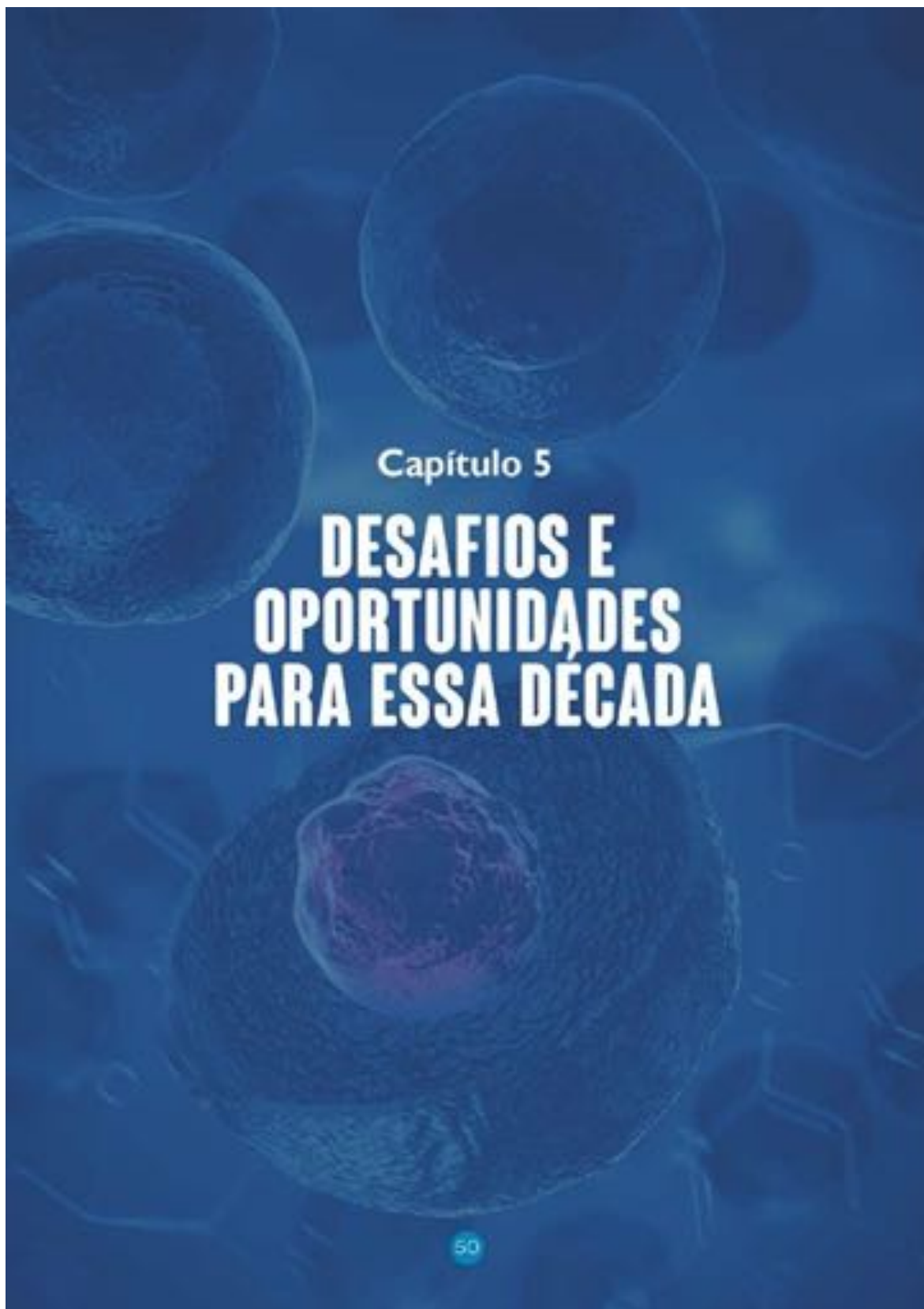


Figura 50 - Tela do Capítulo 5 Desafios e oportunidades para essa década

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	52
AVANÇOS TECNOLÓGICOS ATUAIS	52
Recapitulação da Estrutura do Tecido e do Órgão.....	52
Integração de Tecido do Enxerto por Indução da Vascularização e da Inervação.....	56
Alteração do Ambiente do Hospedeiro: Infusões Celulares e Modulação do Sistema Imunológico.....	57
Fontes de Células Existentes e Novas.....	59
CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62

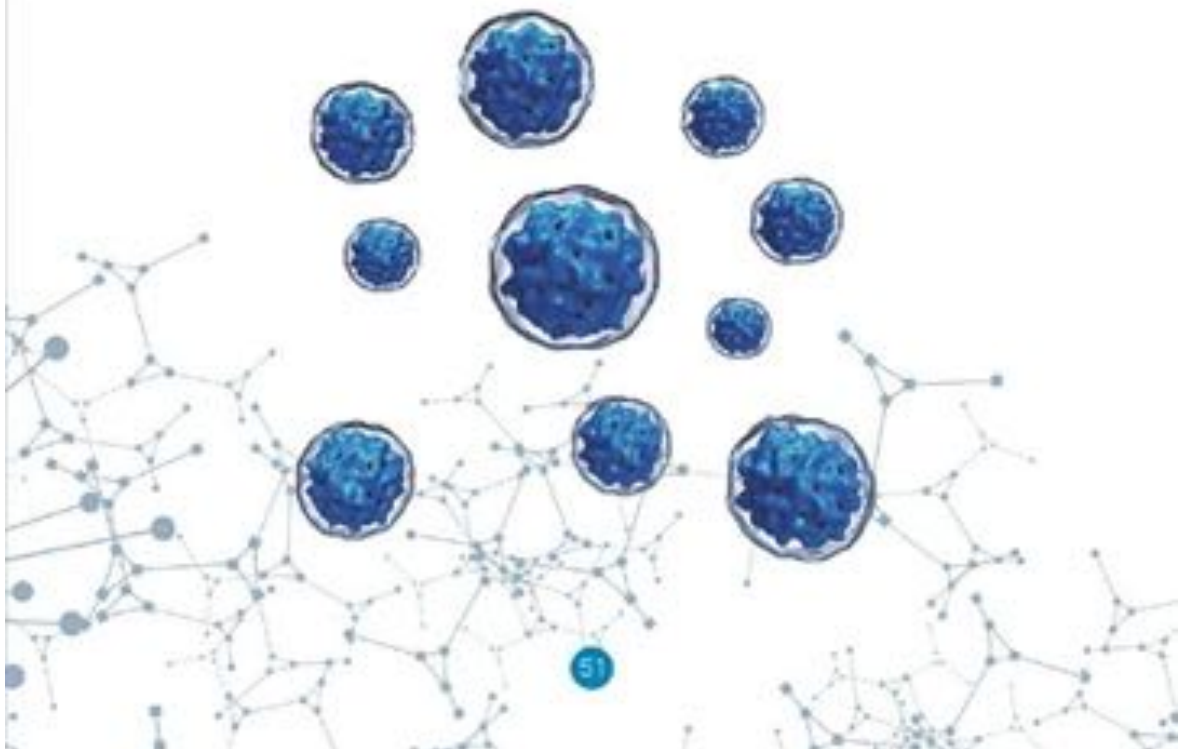


Figura 51 – Sumário do Capítulo 5

INTRODUÇÃO

A medicina regenerativa é uma área de pesquisa que tem por objetivo promover a regeneração de sistemas degenerados ou com falhas para restabelecer seu funcionamento normal. Nos últimos anos essa área tem crescido muito, uma vez que possui um grande potencial para o tratamento de inúmeras doenças. Como visto nos capítulos anteriores, as terapias avançadas englobam a terapia celular avançada, engenharia tecidual e a terapia gênica. Muitos produtos de terapia avançada estão sendo aprovados no mundo todo, sendo que uma ampla gama de estratégias nos estágios pré-clínicos e clínicos de investigação está sendo explorada atualmente. A seguir estas estratégias serão abordadas visando oferecer um panorama geral dos avanços tecnológicos atuais, bem como dos desafios que ainda precisam ser superados.

AVANÇOS TECNOLÓGICOS ATUAIS

RECAPITULAÇÃO DA ESTRUTURA DO TECIDO E DO ÓRGÃO

Como a arquitetura dos tecidos e órgãos está profundamente conectada com a função, a capacidade de recriar a estrutura é tipicamente considerada essencial para o sucesso da recapitulação de tecido saudável. Uma estratégia para capturar a estrutura do órgão e a composição do material em tecidos modificados é descelularizar os tecidos ou órgãos e recellularizá-los antes do transplante.

A descelularização remove células e moléculas imunogênicas, enquanto teoricamente retém a estrutura, bem como as propriedades mecânicas e a composição do material da matriz extracelular nativa. Esta abordagem foi executada em conjunto com biorreatores e usada em modelos animais de doenças com pulmões, rins, fígado, pâncreas e coração. Os tecidos descelularizados, sem a etapa de recellularização, também chegaram ao mercado como dispositivos médicos e têm sido usados para reparar grandes defeitos musculares em um paciente humano. Uma variação dessa abordagem envolve a engenharia de vasos sanguíneos *in vitro* e sua subsequente descelularização antes da colocação em pacientes que requerem diálise renal. Apesar desses sucessos, vários desafios permanecem.

As propriedades mecânicas dos tecidos e órgãos podem ser afetadas pelo processo de descelularização, o processo pode remover vários tipos e quantidades de moléculas de sinalização associadas à ECM e o tecido processado pode se degradar ao longo do tempo após o transplante sem substituição proporcional pelas células hospedeiras. Os detergentes e procedimentos usados para retirar células e outros componentes imunogênicos dos órgãos doadores e técnicas para recellularizar o tecido removido antes da implantação estão sendo ativamente otimizados.



Figura 52 - Tela do Capítulo 5 sobre os avanços tecnológicos atuais I

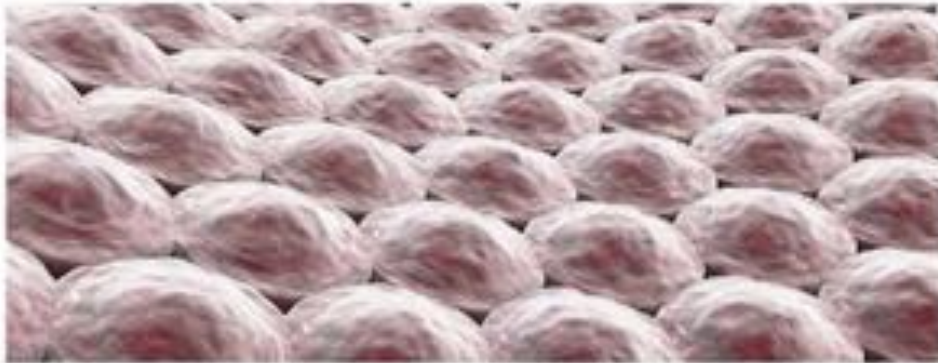
Os scaffolds sintéticos também podem ser fabricados possuindo pelo menos alguns aspectos das propriedades do material e da estrutura do tecido alvo. Os scaffolds podem ser fabricados a partir de materiais derivados naturalmente, tais como componentes da matriz extracelular purificados ou alginato derivado de algas, ou a partir de polímeros sintéticos, tais como poli (ácido-coágulo) e poli (etileno-glicol); os hidrogéis são compostos principalmente de água e são frequentemente usados para formar scaffolds devido à sua semelhança de composição com o tecido. Esses polímeros podem ser projetados para serem biodegradáveis, permitindo a substituição gradual do scaffold pelas células semeadas no enxerto, bem como pelas células hospedeiras. Por exemplo, esta abordagem foi usada para fabricar enxertos vasculares de engenharia de tecidos (TEVGs), que entraram em ensaios clínicos para o tratamento de defeitos cardíacos congênitos em pacientes pediátricos e adultos. Foi descoberto, usando modelos animais, que as células semeadas em TEVGs não contribuíram estruturalmente para o enxerto uma vez no hospedeiro, mas sim orquestraram a resposta inflamatória que ajudou nas células vasculares



do hospedeiro que povoam o enxerto para formar o novo vaso sanguíneo. Enxertos vasculares biodegradáveis semeados com células, cultivados de forma que as células produzissem matriz extracelular e posteriormente descelularizadas, estão sendo submetidos a ensaios clínicos no contexto de insuficiência renal terminal (Humacyte). Os scaffolds que abrangem um amplo espectro de propriedades mecânicas foram projetados tanto para fornecer suporte mecânico em massa para o tecido em formação quanto para fornecer pistas instrutivas para células aderentes. Por exemplo, hidrogéis moles de fibrina-colágeno foram explorados como simuladores de linfonodos, enquanto os hidrogéis de alginato de degradação mais rápida melhoraram a regeneração de defeitos críticos no osso.

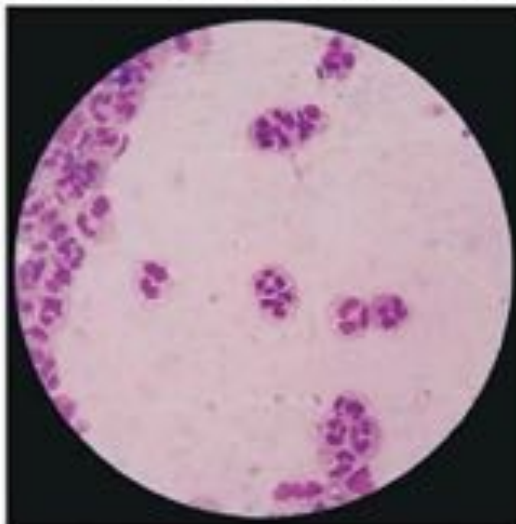
Em alguns casos, acredita-se que as propriedades mecânicas do polímero por si só produzem um efeito terapêutico. Por exemplo, a injeção de hidrogéis de alginato no ventrículo esquerdo reduziu a progressão da insuficiência cardíaca em modelos de cardiomiopatia dilatada e atualmente está passando por ensaios clínicos (Algisy). A combinação de materiais com propriedades diferentes pode melhorar o desempenho do scaffold, como foi o caso dos scaffolds compostos de poliglicólido e colágeno que foram semeados com células e serviram como substitutos

Figura 53 - Tela do Capítulo 5 sobre os avanços tecnológicos atuais II



da bexiga para pacientes humanos. Em outro exemplo, uma malha de nanofibra eletrofiada combinada com hidrogel de alginato modificado com peptídeo e carregado com proteína morfogênica óssea 2 melhorou a formação óssea em defeitos de tamanho crítico. As tecnologias de imagem médica, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (MRI), podem ser usadas para criar imagens 3D de tecidos de reposição, às vezes com base no próprio corpo do paciente. Essas imagens 3D podem então ser usadas como moldes para fabricar scaffolds feitos sob medida para o paciente. Por exemplo, imagens de TC de um paciente foram usadas para a fabricação de traqueia sintética à base de poliuretano e polietileno, que foram então semeadas com células. Pequenos blocos de construção, muitas vezes consistindo de células incorporadas em um pequeno volume de hidrogel, também podem ser montados em estruturas semelhantes a tecido com arquiteturas definidas e padronização celular usando uma variedade de técnicas desenvolvidas recentemente.

Embora a colocação de células dentro de scaffolds seja geralmente mal controlada, a bioimpressão 3D pode criar estruturas que combinam o controle de alta resolução sobre o material e a colocação de células



dentro de construções projetadas. Duas das estratégias de bioimpressão mais comumente usadas são jato de tinta e microextrusão. A bioimpressão a jato de tinta usa pulsos de pressão, criados por um breve aquecimento elétrico ou ondas acústicas, para criar gotículas de tinta que contêm células no bico. A bioimpressão por microextrusão distribui um fluxo contínuo de tinta em um estilete. Ambos estão sendo ativamente usados para fabricar uma ampla variedade de tecidos. Por exemplo, a bioimpressão a jato de tinta tem sido usada para projetar a cartilagem, alternando as deposições camada por camada de fibras de policaprolactona eletrofiadas e condrócitos suspensos em uma matriz de fibrina-colágeno. Descobriu-se que as células depositadas cres-



Figura 54 - Tela do Capítulo 5 sobre os avanços tecnológicos atuais III

maneira produzem colágeno II e glicosaminoglicanos após a implantação. A impressão por microextrusão tem sido usada para fabricar substituições de válvula aórtica usando células incorporadas em uma mistura de hidrogel de alginato / gelatina. Dois tipos de células, células musculares lisas e células intersticiais, foram impressas em duas regiões distintas, compreendendo a raiz e os folhetos da válvula, respectivamente.

A impressão por microextrusão de tintas com diferentes temperaturas de gelificação tem sido usada para imprimir redes tubulares 3D complexas, que foram então semeadas com células endoteliais para simular a vasculatura. Várias máquinas de bioimpressão 3D estão disponíveis comercialmente e oferecem diferentes recursos e estratégias de bioimpressão. Embora extremamente promissoras, as estratégias de bioimpressão muitas vezes sofrem compensações em termos de resolução de recursos, viabilidade celular e resolução de impressão, e o desenvolvimento de tecnologias de bioimpressão que se destacam em todos os três aspectos é uma área importante de pesquisa neste campo.



Em algumas situações, pode ser possível criar novos tecidos com abordagens sem scaffolds. A tecnologia de folha celular se baseia na recuperação de uma folha confluyente de células de um substrato responsivo à temperatura, que permite a adesão célula-célula e moléculas de sinalização, bem como moléculas de

ECM depositadas pelas próprias células, para permanecer intactas. Folhas sucessivas podem ser colocadas em camadas para produzir construções mais espessas. Essa abordagem foi explorada em uma variedade de contextos, incluindo a reconstrução de córnea. Células autólogas da mucosa oral foram cultivadas em lâminas, colhidas e implantadas, resultando na recépitelização de córneas humanas.

A automontagem celular autônoma também pode ser usada para criar tecidos e ser usada para complementar a bioimpressão. Por exemplo, células vasculares agregadas em esferóides multicelulares foram impressas camada por camada, usando microextrusão, ao lado de biostirantes de agarose; estruturas ocas e ramificadas que se assemelham a uma rede vascular resultaram após a remoção física da agarose, uma vez que as células formaram uma estrutura contínua. Dadas as pistas apropriadas e a composição celular inicial, mesmo estruturas complexas podem se formar de forma autônoma. Por exemplo, estruturas semelhantes a criptas intestinais podem ser cultivadas a partir de uma única célula-tronco colunar de base de cripta em cultura



3D em conjunto com a sinalização Wnt aumentada. Compreender os processos biológicos que impulsionam

nam e dirigem a automontagem ajudará a tirar total vantagem dessa abordagem. A capacidade de induzir a automontagem autônoma dos componentes modulares dos órgãos, como criptas intestinais, néfrons renais e alvéolos pulmonares, pode ser especialmente poderosa para a construção de órgãos com estruturas complexas.

INTEGRAÇÃO DE TECIDO DO ENXERTO POR INDUÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO E DA INERVAÇÃO

Para contribuir funcional e estruturalmente com o corpo, os órgãos implantados precisam estar devidamente integrados ao corpo. Para implantes baseados em células, a integração com a vasculatura do hospedeiro é de importância primária para o sucesso do enxerto. A maioria das células do corpo está localizada a 100 µm do capilar mais próximo, distância dentro da qual a troca de nutrientes e a difusão do oxigênio da corrente sanguínea podem efetivamente ocorrer. Para vascularizar os tecidos projetados, a resposta angiogênica do próprio corpo pode ser explorada por meio da apresentação de fatores de crescimento angiogênicos.

Uma variedade de fatores de crescimento têm sido implicados na angiogênese, incluindo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), angiopoietina (Ang), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF). No entanto, a aplicação de fatores de crescimento pode não ser eficaz sem a modalidade de entrega adequada, devido à sua meia-vida curta in vivo e à toxicidade potencial e efeitos sistêmicos da entrega em bolus. A liberação sustentada de VEGF, bFGF, Ang e PDGF leva a respostas angiogênicas robustas e pode resgatar membros isquêmicos de necrose. Fornecer uma sequência de fatores angiogênicos que primeiro iniciam e, em seguida, promovem a maturação de vasos recém-formados pode produzir redes mais funcionais, e imitar o desmolvimento por meio da entrega de ambos os promotores e inibidores da angiogênese a partir de locais espaciais distintos pode criar zonas angiogênicas bem definidas.



Outra abordagem para promover a vascularização do enxerto no local alvo é pré-vascularizar o enxerto ou local alvo antes da implantação. As células endoteliais e seus progenitores podem se auto-organizar em redes vasculares quando transplantados em uma estrutura apropriada. A combinação de células endoteliais com células específicas de tecido em um arcabouço antes do transplante pode produzir tecidos que são melhor vascularizados e possuem função específica de tecido. Também é possível criar um pedículo vascular para um tecido de engenharia que facilite o transplante subsequente; esta abordagem foi demonstrada no contexto de patches ósseos e cardíacos, primeiro colocando uma estrutura em torno de um grande vaso hospedeiro ou em tecido ricamente vascularizado e, em seguida, movendo o tecido projetado para sua locali-

Figura 56 - Tela do Capítulo 5 sobre a integração de tecido do enxerto por indução da vascularização e da inervação



zação anatômica final, uma vez que se torna vascularizado no local original. Essa estratégia foi usada com sucesso para vascularizar uma substituição de mandíbula inteira, que mais tarde foi enxertada em um paciente humano. Técnicas microfluidicas e de micropadrões estão sendo exploradas ativamente para projetar redes vasculares que podem ser anastomozadas à artéria femoral. O local para distribuição de células também pode ser pré-vascularizado para aumentar a sobrevivência e função celular, como em um relatório recente que demonstra que a colocação de um dispositivo de cateter permitiu que o local se tornasse vascularizado devido à resposta de corpo estranho do hospedeiro ao material; este dispositivo melhorou significativamente a eficácia das células pancreáticas subsequentemente injetadas no dispositivo. A inervação pelo hospedeiro também será necessária para a função adequada e integração total de muitos tecidos, e é particularmente importante em tecidos onde o controle motor, como no tecido esquelético, ou sensação, como na epiderme, fornece uma função chave.

A inervação de tecidos modificados pode ser induzida por fatores de crescimento, como foi demonstrado na indução do crescimento do nervo de gânglios da raiz dorsal embrionários de camundongo para o tecido epitelial em um modelo *in vitro*. Hidrogéis padronizados com canais que são subsequentemente carregados com matrizes extracelulares apropriadas e fatores de crescimento podem guiar o crescimento do nervo após a implantação, e esta abordagem tem sido usada para apoiar a regeneração do nervo após a lesão. A angiogênese e o crescimento do nervo são conhecidos por compartilhar certas vias de sinalização, e esta conexão foi explorada por meio da distribuição controlada de VEGF usando biomateriais para promover o re-crescimento de axônios no músculo esquelético em regeneração.

A inervação de tecidos modificados pode ser induzida por fatores de crescimento, como foi demonstrado na indução do crescimento do nervo de gânglios da raiz dorsal embrionários de camundongo para o tecido epitelial em um modelo *in vitro*. Hidrogéis padronizados com canais que são subsequentemente carregados com matrizes extracelulares apropriadas e fatores de crescimento podem guiar o crescimento do nervo após a implantação, e esta abordagem tem sido usada para apoiar a regeneração do nervo após a lesão. A angiogênese e o crescimento do nervo são conhecidos por compartilhar certas vias de sinalização, e esta conexão foi explorada por meio da distribuição controlada de VEGF usando biomateriais para promover o re-crescimento de axônios no músculo esquelético em regeneração.

ALTERAÇÃO DO AMBIENTE DO HOSPEDEIRO: INFUSÕES CELULARES E MODULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A administração de células pode induzir respostas terapêuticas por meios indiretos, como secreção de fatores de crescimento e interação com células hospedeiras, sem incorporação significativa das células no hospedeiro ou tendo as células transplantadas formando um tecido volumoso. Por exemplo, a infusão de células do sangue do cordão umbilical humano pode auxiliar na recuperação do derrame devido à angiogênese intensificada, que por sua vez pode ter induzido a migração de neuroblastos para o local da lesão. Da mesma forma, os macrófagos transplantados podem promover o reparo do fígado, ativando as células progenitoras hepáticas. As células transplantadas também podem normalizar o ambiente lesado ou doente, alterando a ECM, e melhorar a regeneração do tecido por meio desse mecanismo. Por exemplo, alguns tipos de epidermólise



Figura 57 - Tela do Capítulo 5 sobre a alteração do ambiente do hospedeiro I



bolhosa (EB), um raro distúrbio genético de formação de bolhas na pele, estão associados a uma falha na deposição de colágeno tipo VII na membrana basal. Verificou-se que fibroblastos alógenos injetados depositam deposição de colágeno tipo VII, corrigindo temporariamente a morfologia da doença. Um exemplo prototípico de células transplantadas que induzem um

efeito regenerativo é a administração de células-tronco mesenquimais (MSCs), que estão sendo amplamente exploradas tanto pré-clinicamente quanto clinicamente para melhorar a regeneração cardíaca após o infarto e para tratar doença do enxerto contra o hospedeiro, esclerose múltipla e cérebro trauma. Os efeitos positivos da terapia com MSCs são observados, apesar dessas células serem concentradas com alguns métodos de aplicação nos pulmões. Esse achado sugere que uma modalidade parâtrica sistêmica é suficiente para produzir uma resposta terapêutica em algumas situações.

Em outras situações, o contato célula-célula pode ser necessário. Por exemplo, as MSCs podem inibir a proliferação de células T e amortecer a inflamação, e acredita-se que esse efeito dependa pelo menos parcialmente do contato direto das MSCs transplantadas com as células imunes do hospedeiro. As células são frequentemente infundidas, normalmente por via intravenosa, em estudos clínicos atuais, mas as células administradas dessa maneira geralmente experimentam uma depuração rápida, o que pode explicar sua eficácia limitada. Estratégias de imunomarcação, como encapsulação de hidrogel de ambas as superfícies de células e pequenos agrupamentos de células e camuflagem de hidrogel de órgãos inteiros, podem levar ao aumento do tempo de residência celular e rejeição de aloenxerto retardada. Foi demonstrado que o revestimento das células infundidas com anticorpos e peptídeos de direcionamento, às vezes em conjunto com estratégias de lipidação, conhecidas como "pintura celular", melhora o tempo de residência no local do tecido alvo. As células infundidas também podem ser modificadas geneticamente para expressar um ligante de direcionamento para controlar sua biodistribuição.

Embora o objetivo da medicina regenerativa tenha sido evitar a rejeição do novo tecido pelo sistema imunológico do hospedeiro, está se tornando cada vez mais claro que o sistema imunológico também desempenha um papel importante na regulação da regeneração, tanto prejudicando quanto contribuindo para o processo de cura e enxerto. No extremo das reações imunológicas está a rejeição imunológica, que é um sério obstáculo à integração de enxertos criados com células alógenas. Abordagens de engenharia imunológica têm se mostrado promissoras na indução de tolerância a aloenxertos por exemplo, pela engenharia das respostas de células imunes, como células dendríticas e células T reguladoras. Alterar as propriedades dos scaffolds implantados também pode reduzir a inflamação que acompanha a implantação de um objeto estranho. Por exemplo, a diminuição da hidrofobicidade do scaffold e a disponibilidade de ligantes de adesão pode reduzir as respostas inflamatórias, e os scaffolds com topografia fibrosa alinhada experimentam menos encapsulamento fibroso após a implantação. As células imunes adaptativas podem inibir ativamente até mesmo a regeneração endógena, como mostrado quando a depleção das células T CD8 melhorou a cura de fratura óssea em um modelo pré-clínico. A engenha-



Figura 58 - Tela do Capítulo 5 sobre a alteração do ambiente do hospedeiro II

ria da resposta imune local pode, portanto, permitir a promoção ativa da regeneração. Por exemplo, a liberação de citocinas para polarizar macrófagos para fenótipos M2, que são considerados anti-inflamatórios e pró-regeneração, mostrou aumentar a infiltração de células de Schwann e o crescimento axonal em um modelo de lesão nervosa.

FONTES DE CÉLULAS EXISTENTES E NOVAS

A maioria das estratégias de medicina regenerativa depende de uma ampla fonte de células, mas identificar e obter um número suficiente de células terapêuticas costuma ser um desafio. Células-tronco, progenitoras e diferenciadas derivadas de tecidos adultos e embrionários estão sendo amplamente exploradas na medicina regenerativa, embora as células derivadas de tecidos adultos sejam o tipo de célula dominante usado clinicamente até o momento devido à sua pronta disponibilidade e segurança percebida. Todas as terapias de medicina regenerativa aprovadas pelo FDA até o momento e a grande maioria das estratégias exploradas na clínica usam células derivadas de tecidos adultos. Há grande interesse na obtenção de um maior número de células-tronco de tecidos adultos e na identificação de populações de células-tronco adequadas para uso terapêutico em tecidos que historicamente se acreditava não abrigar células-tronco.

Estudos básicos com o objetivo de compreender os processos que controlam a renovação das células-tronco estão sendo potencializados para ambos os fins, sendo o exemplo prototípico os estudos com células-tronco hematopoéticas (HSCs). Por exemplo, a exposição de HSCs *in vitro* a citocinas que estão presentes no nicho de HSCs leva a uma expansão significativa dessas células, mas esse aumento no número é acompanhado por uma perda do potencial de repovoamento. A cocultura de HSCs com células implicadas no nicho de HSCs e em microambientes projetados para imitar a medula óssea nativa pode melhorar a manutenção da potência dessas células durante a expansão, aumentando o número de células-tronco para transplante. Por exemplo, o contato direto de HSCs com MSCs cultivadas em um ambiente 3D induz maior expansão de CD34⁺ do que com MSCs cultivadas em substrato 2D. Outro exemplo é que a cultura de células-tronco do músculo esquelético em substratos com propriedades mecânicas semelhantes ao músculo normal leva a uma maior expansão das células-tronco e pode até resgatar a capacidade proliferativa prejudicada em células-tronco de animais idosos.

Células-tronco embrionárias (ES) e células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) representam fontes potencialmente infinitas de células para regeneração e estão se movendo em direção ao uso clínico. As células ES são derivadas de embriões em estágio de blastocisto e demonstraram ser pluripotentes, dando origem a tecidos de todas as três camadas germinativas. Vários ensaios clínicos de fase I usando células ES foram concluídos, sem relatos de problemas de segurança (Geron, Advanced Cell Technology, Viacyte). As células iPS são formadas a partir de células somáticas diferenciadas expostas



Figura 59 - Tela do Capítulo 5 sobre as fontes de células existentes e novas I

a um conjunto adequado de fatores de transcrição que induzem a pluripotência. Essas células são interessantes porque podem ser geradas a partir das próprias células de um paciente, contornando potencialmente as questões éticas de ES e rejeição das células transplantadas. Embora as células iPS sejam normalmente criadas primeiro pela desdiferenciação de células adultas para um estado semelhante a ES, estratégias que induzem a reprogramação sem entrar em um estágio pluripotente têm chamado a atenção devido à sua ação mais rápida e antecipação de um risco reduzido de formação de tumor.

Foi relatado que a reprogramação direta *in vivo* por injeção retroviral resulta em maior eficiência de conversão, em comparação com a manipulação *ex vivo*, e permite que a cultura *in vitro* e o transplante sejam contornados. Estratégias desenvolvidas para liberação controlada de morfógenos que regeneram diretamente poderiam ser adaptadas para controlar a entrega de novas informações genéticas para células-alvo *in vivo*, para melhorar a reprogramação direta. As células resultantes de ambos os métodos de reprogramação direta e diferenciação de células iPS foram exploradas para gerar células relevantes para uma variedade de tecidos, incluindo cardiomiócitos, células vasculares e hematopoéticas, hepatócitos, células pancreáticas e células neurais.

Como as células ES e iPS podem formar tumores, um alto nível de controle sobre o destino de cada célula é crucial para sua aplicação segura. Triagem de alto rendimento de células iPS podem determinar as dosagens ideais de fatores de desenvolvimento para atingir a especificação de linhagem e minimizar a persistência de células pluripotentes. Essa técnica também tem sido útil para descobrir materiais sintéticos para cultura iPS, o que permitiria a cultura em condições definidas e livres de componentes animais (xeno-free). Além disso, os mesmos princípios usados para projetar exatos celulares de células diferenciadas estão sendo aproveitados para criar microambientes apropriados para reprogramação. Por exemplo, a cultura em substratos de gel de poliacrilamida com módulos elásticos semelhantes ao coração foi encontrada para permitir a sobrevi-



Figura 59 - Tela do Capítulo 5 sobre as fontes de células existentes e novas II

CONCLUSÃO

vência de longo prazo de cardiomiócitos derivados de iPS, em comparação com outros módulos. Em outro estudo, a cultura de tecido cardíaco derivado de células iPS em hidrogéis com fibras alinhadas e, na presença de estimulação elétrica, aumentou a expressão de genes associados à maturação cardíaca.

Até o momento, a medicina regenerativa levou ao uso de novas terapias aprovadas pelo FDA para tratar uma série de patologias. Uma pesquisa considerável permitiu a fabricação de enxertos sofisticados que exploram as propriedades dos materiais de suporte e tecnologias de manipulação de células para controlar o comportamento celular e reparar o tecido. Estes scaffolds podem ser moldados para se ajustar à anatomia do paciente e ser fabricados com controle substancial sobre o posicionamento espacial das células. Estratégias estão sendo desenvolvidas para melhorar a integração do enxerto com a vasculatura e sistema nervoso do hospedeiro, particularmente por meio da liberação controlada de fatores de crescimento e semeadura de células vasculares, e a resposta de cura do corpo pode ser induzida e aumentada de uma variedade de maneiras, incluindo modulação do sistema imunológico. Também estão sendo desenvolvidas novas fontes de células para transplante que abordam o suprimento limitado de células que dificultou muitos esforços anteriores.

Uma série de questões será importante para o avanço da medicina regenerativa como um campo. Em primeiro lugar, as células-tronco, isoladas de tecido adulto ou induzidas, muitas vezes exigem um controle rígido sobre seu comportamento para aumentar seu perfil de segurança e eficácia após o transplante. A criação de microambientes, muitas vezes modelados em vários nichos de células-tronco que fornecem pistas específicas, incluindo morfógenos e propriedades físicas, ou têm a capacidade de manipular geneticamente células-alvo, provavelmente será a chave para promover respostas regenerativas ideais de células terapêuticas. Em segundo lugar, a criação de grandes tecidos de substituição projetados exigirá tecnologias que permitam que enxertos totalmente vascularizados sejam anastomosados com os vasos hospedeiros no momento do transplante, permitindo a sobrevivência do enxerto. Em terceiro lugar, a criação de um ambiente de pré-regeneração dentro do paciente pode melhorar dramaticamente os resultados das estratégias de medicina regenerativa em geral. Uma melhor compreensão do papel do sistema imunológico na regeneração pode ajudar neste objetivo, assim como as tecnologias que promovem uma resposta imunológica desejável.

Uma melhor compreensão de como a idade, o estado da doença e o microbioma do paciente afetam a regeneração provavelmente também será importante para o avanço do campo em muitas situações. Finalmente, os modelos 3D de cultura de tecidos humanos de doenças podem permitir o teste de abordagens de medicina regenerativa em biologia humana, em contraste com os modelos animais usados atualmente em estudos pré-clínicos. O aumento da precisão dos modelos de doenças pode melhorar a eficácia das estratégias de medicina regenerativa e melhorar a tradução para a clínica de abordagens promissoras.



Figura 60 – Conclusão do Capítulo 5

REFERÊNCIAS

- Crago PM, Gilbert TW, Badylak SF (2011) An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials* 32(12): 3233–3243.
- Macchiarini P, et al. (2008) Clinical transplantation of a tissue engineered airway. *Lancet* 372(9655):2023–2030.
- Dahl SL, et al. (2011) Readily available tissue-engineered vascular grafts. *Sci Transl Med* 3(68): 68ra9.
- Badylak SF, Taylor D, Uygun K. (2011) Whole-organ tissue engineering: Decellularization and recellularization of three dimensional matrix scaffolds. *Annu Rev Biomed Eng* 13:27–53
- Patterson JT, et al. (2012) Tissue-engineered vascular grafts for use in the treatment of congenital heart disease: From the bench to the clinic and back again. *Regen Med* 7(3):409–419.
- Appel AA, Anastasio MA, Larson JC, Brey EM (2013) Imaging challenges in biomaterials and tissue engineering. *Biomaterials* 34(26):6615–6630
- Oubolot IT (2015) Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation. *Trends Biotechnol* 33(7):395–400
- Okano T, Yamada N, Sakai H, Sakurai Y (1993) A novel recovery system for cultured cells using plasma-treated polystyrene dishes grafted with poly(N-isopropylacrylamide). *J Biomed Mater Res* 27(10):1243–1251.
- Lovett M, Lee K, Edwards A, Kaplan DL (2009) Vascularization strategies for tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev* 15(3): 353–370.
- Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, Mooney DJ (2001) Polymeric system for dual growth factor delivery. *Nat Biotechnol* 19(11):1029–1034.
- Chen X, et al. (2009) Prevascularization of a fibrin-based tissue construct accelerates the formation of functional anastomosis with host vasculature. *Tissue Eng Part A* 15(6):1363–1371.
- Warrick PH, et al. (2004) Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet* 364(9436): 766–770
- Hasan A, et al. (2014) Microfluidic techniques for development of 3D vascularized tissue. *Biomaterials* 35(26):7308–7325.
- Tuszynski MH, Steward O (2012) Concepts and methods for the study of axonal regeneration in the CNS. *Neuron* 74(5):777–791.
- Suuronen E, et al. (2004) Functional innervation in tissue engineered models for in vitro study and testing purposes. *Toxicol Sci* 82(2):525–533
- Carmeliet P (2005) Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438(7070):932–936.
- Murphy MB, Monchal K, Caplan AJ (2013) Mesenchymal stem cells: Environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med* 45:e54



Figura 61 - Referências do Capítulo 5

- Zakrzewski JL, van den Brink MR, Hubbell JA (2014) Overcoming immunological barriers in regenerative medicine. *Nat Biotechnol* 32(8):786–794.
- Walasek MA, van Os R, de Haan G (2012) Hematopoietic stem cell expansion: Challenges and opportunities. *Ann NY Acad Sci* 1266:138–150.
- Kim BS, Mooney DJ (2000) Scaffolds for engineering smooth muscle under cyclic mechanical strain conditions. *J Biomech Eng* 122(3):210–215
- Evans M (2011) Discovering pluripotency: 30 years of mouse embryonic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12(10):680–686.
- Harrison RJ, St-Pierre JR, Stevens MM (2014) Tissue engineering and regenerative medicine: A year in review. *Tissue Eng Part B Rev* 20(1):1–16
- Takahashi K, Yamanaka S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126(4):663–676.
- Hirschi KK, Li S, Roy K (2014) Induced pluripotent stem cells for regenerative medicine. *Annu Rev Biomed Eng* 16:277–294.
- Sancho-Martinez I, Baik SH, Izpisua Belmonte JC (2012) Lineage conversion methodologies meet the reprogramming toolbox. *Nat Cell Biol* 14(9):892–899
- Oh J, Lee YD, Wagers AJ (2014) Stem cell aging: Mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nat Med* 20(8):870–880.
- Erning SA, Martin P, Tomic-Canic M (2014) Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 6(265):265sr6.
- Bhatia SN, Ingber DE (2014) Microfluidic organs-on-chips. *Nat Biotechnol* 32(8):760–772.
- Mao AS, Mooney DJ. Regenerative medicine: Current therapies and future directions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Nov 24;112(47):14452–9. doi: 10.1073/pnas.1508520112. PMID: 26598661; PMCID: PMC4664309.



Figura 62 - Referências do Capítulo 5

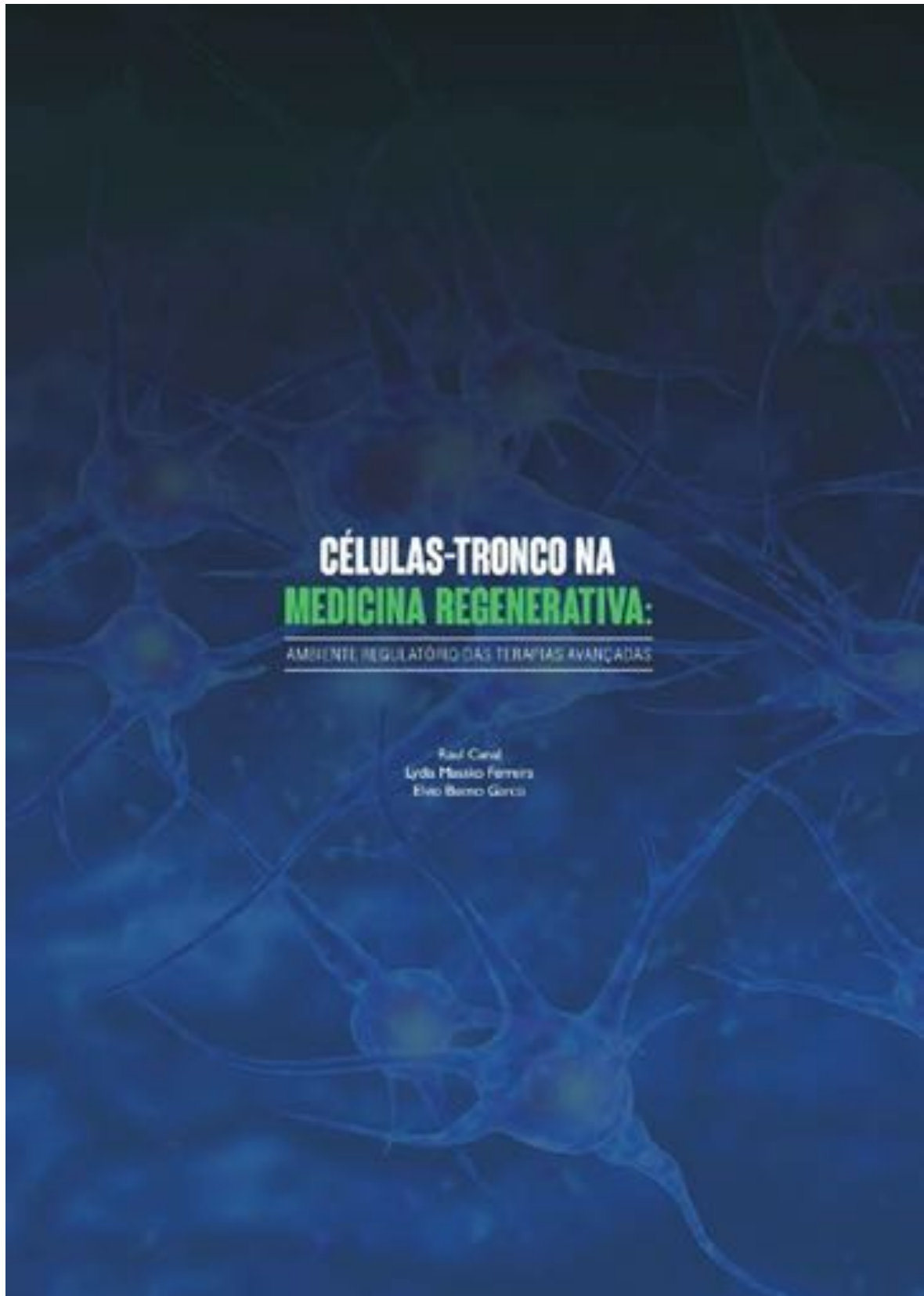


Figura 63 - Tela final do Manual Células-tronco na Medicina Regenerativa

6 DISCUSSÃO

Em 2006 e 2008, respectivamente, a INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH (ISSCR) publicou as diretrizes/recomendações para a Condução de Pesquisas com Células-Tronco Embrionárias Humanas (ISSCR, 2006) e as Diretrizes para a Tradução Clínica de Células-Tronco (ISSCR, 2008). O trabalho foi revisado em 2016 a partir de uma força-tarefa que envolveu um grupo de 25 cientistas, especialistas em ética e especialistas em políticas de saúde de nove países e foi presidida pelo bioeticista Jonathan Kimmelman. George Daley e Insoo Hyun presidiram as forças-tarefa de diretrizes de 2006 e 2008, respectivamente. A ISCT buscou, através desse documento, promover uma abordagem cooperativa para facilitar o desenvolvimento de terapias seguras e eficazes, minimizando e ponderando os riscos para os pacientes, para finalmente estabelecer uma coalizão envolvendo todas as partes interessadas para cumprir a visão de uma aliança de terapia celular ampla e voltada para o paciente (ISSCR, 2016).

Com tantos países envolvidos, promover globalmente a segurança dos pacientes e responder ao seu interesse em acessar terapias celulares não comprovadas tornou-se fundamental. É importante definir claramente “terapias celulares comprovadas”. A definição legal de terapia celular autorizada está nas mãos dos órgãos regulatórios de cada país. No entanto, espera-se a promoção do diálogo dentro da comunidade de terapia celular, propondo uma lista de critérios que definam terapias celulares comprovadas. As diretrizes não substituem as leis e regulamentos locais. No entanto, aquelas podem informar a interpretação e o desenvolvimento das leis locais e fornecer orientação para práticas de pesquisa não cobertas pela legislação (Posicionando a Comunidade Científica em Relação a Terapias Celulares

não Comprovadas: Perspectiva 2015 da Sociedade Internacional para Terapia Celular - International Society for Cellular Therapy – ISCT).

As diretrizes da ISSCR baseiam-se em um conjunto de princípios éticos amplamente compartilhados em ciência, pesquisa com seres humanos e medicina (Código de Nuremberg, 1949; Departamento de Saúde, Educação e Bem-Estar, 1979; Fundação Europeia de Ciências, 2000; Projeto de Profissionalismo Médico, 2002; Instituto de Medicina, 2009; Associação Médica Mundial, 2013). Algumas das diretrizes a seguir se aplicam a qualquer pesquisa básica e esforços de tradução clínica, já outras diretrizes respondem a desafios que são especialmente aplicáveis à pesquisa baseada em células-tronco. Estes incluem sensibilidades em torno das atividades de pesquisa que envolvem o uso de embriões e gametas humanos, riscos irreversíveis associados a algumas intervenções baseadas em células, a vulnerabilidade e as necessidades médicas prementes de pacientes com doenças graves que atualmente carecem de tratamentos eficazes, expectativas públicas sobre o avanço e o acesso à medicina, e a competitividade dentro desta arena de pesquisa (12 may, 2016, minor updates incorporated 17 may, 2016. www.isscr.org).

Os princípios científicos e normas necessários para definir e implementar terapias celulares “comprovadas” seguras e eficazes já foram amplamente compartilhados (SCADDEN e SRIVASTAVA, 2012). Os pontos iniciais são um teste de prova de conceito com base em pesquisas *in vitro* seguido de experimentos em modelos animais pré-clínicos apropriados. Essa evidência inicial define células e estudos mecanísticos para possivelmente validar mecanismos celulares de ação em uma determinada doença (BRAVERY, CARMEN e FONG, 2013). Subsequentemente, estudos clínicos controlados e bem desenhados devem ser completados com terapias celulares e produzidas utilizando métodos reprodutíveis e sob condições cuidadosamente controladas. A

documentação clara de resultados clínicos mensuráveis e prospectivamente definidos deve estabelecer a segurança e eficácia dessas terapias.

A ISCT (International of Stem Cell Therapy) e outras sociedades profissionais relacionadas estão bem posicionadas para promover um diálogo público para encorajar a regulação de terapias celulares seguras e eficazes em todos os países, recomendando que as partes interessadas regionais e nacionais abordem e, possivelmente, removam obstáculos científicos, técnicos e econômicos para usos clínicos e comercialização de terapias celulares. Trabalhando conjuntamente, uma coalizão de sociedades de terapia celular pode afetar significativamente as perspectivas dos setores público e privado em relação a terapias celulares, graças ao aumento da colaboração com os reguladores (Posicionando a Comunidade Científica em Relação a Terapias Celulares não Comprovadas: Perspectiva 2015 da Sociedade Internacional para Terapia Celular - International Society for Cellular Therapy – ISCT).

No Brasil, o uso potencial de células-tronco como ferramentas de Medicina e Odontologia Regenerativa foi reconhecido a partir do marco regulatório estabelecido entre 2018 e 2021, como produtos de terapia avançada (PTAs), que são produtos terapêuticos inovadores desenvolvidos para utilização humana e incluem produtos de terapia celular avançada, de engenharia tecidual e de terapia gênica. Esse e outros conceitos são definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nas três resoluções que regulamentam o uso de produtos de terapia avançada no Brasil. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 508/2021 dispõe sobre as boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, a RDC 506/2021 dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacionais no Brasil e a RDC 505/2021 dispõe sobre o registro de produtos de terapia avançada. Essa iniciativa começou em 2012, com inúmeras discussões e fóruns nacionais e

internacionais. Inicialmente, houve muitos questionamentos e debates sobre a natureza peculiar dos produtos celulares, a dificuldade de definição de critérios para controle do produto final, as diferenças entre produtos autólogos e alogênicos e as questões legais de comercialização de um produto derivado do corpo humano. As discussões evoluíram com o desenvolvimento de propostas de marcos regulatórios com a participação de pesquisadores acadêmicos e do setor privado, incluindo pequenas startups e grandes empresas interessadas em contribuir para o marco regulatório. Essa interação tem sido muito positiva para a definição das diretrizes nacionais, permitindo ao investidor conhecer com clareza os requisitos regulatórios. A fusão de dois modelos regulatórios no Brasil, a regulação de sangue, tecidos, células e órgãos para transplante ou transfusão e a expertise em regulação de medicamentos biológicos foram fundamentais. Esses dois modelos permitiram revisitar a regulação tradicional para propor um mecanismo específico e inovador. (<https://isctglobal.org/blogs/isct-head-office1/2019/01/10/brazil-breakthrough-in-advanced-therapy-regulation>).

Os produtos de terapias avançadas foram classificados em dois tipos de acordo com o risco:

Classe I (manipulação mínima, para uso não homólogo ou função biológica diferente) e Classe II (manipulação substancial - engenharia de tecidos, terapia gênica, produção de células/laboratório).

Os requisitos técnicos gerais definidos pela ANVISA através do Marco Regulatório são convergentes com os definidos pela Europa, EUA e Japão. Contudo, o modelo regulatório da ANVISA é obviamente diferente devido ao ambiente de pesquisa distinto no Brasil. Aqui, existem modelos de políticas públicas de saúde que se relacionam com os planos privados de saúde em uma realidade diferente de outros países. Para produtos de terapia avançada, utilizamos um modelo regulatório que fornece uma avaliação pré-mercado com

possibilidade de autorização condicional, ao mesmo tempo que foca na avaliação de monitoramento baseado em risco.

O prazo médio para avaliação quanto à aplicabilidade da terapia avançada de modo regular irá depender do produto e da fase de desenvolvimento. Para um produto de terapia gênica de alta complexidade (Classe II), foi fixado pela ANVISA prazo de até 180 dias a partir do arquivamento do processo com todos os resultados disponibilizados até a primeira decisão. Produtos de terapia avançada de menor complexidade, como os produtos Classe I, o início da pesquisa pode ser feito imediatamente após o envio da documentação à Agência, sem a necessidade de aguardar um parecer, enquanto o prazo de revisão é reduzido para 30 dias antes da emissão da autorização de exportação e importação, se necessário.

Espera-se que essas iniciativas promovam a pesquisa e o desenvolvimento de terapias avançadas no Brasil e, talvez, sirvam de modelo para os demais países da região. Também é importante que tal marco regulatório sirva como barreira para o uso indevido da terapia celular, ao mesmo tempo que incentive avanços científicos e clínicos legítimos na região. A intenção final de tal iniciativa, entre outras, é mover o campo das células-tronco de um chavão médico para evidência clínica. (<https://isctglobal.org/blogs/isct-head-office1/2019/01/10/brazilbreakthrough-in-advanced-therapy-regulation>).

O manual acerca do ambiente regulatório das terapias avançadas, notadamente quanto às células-tronco na medicina regenerativa, foi elaborado para profissionais que atuem ou possuam interesse em pesquisas clínicas. Além disso, a regulamentação no Brasil desta área somente se efetivou em 2018, razão pela qual diversos setores, seja o da saúde, seja o do direito, possuem dúvidas sobre o procedimento ou possibilidades práticas de pesquisa.

Definiu-se não restringir o acesso a outros grupos de pessoas leigas, estudantes de direito ou medicina, pelo contexto de importânciada

regulamentação da matéria, cuja informação pode ser útil para definição de carreira profissional do indivíduo.

O objetivo foi desenvolver e validar um manual que sintetize as normas legais, de forma legível, agradável, ilustrada, com linguagem simples e evitando termos técnicos.

O interesse nesta pesquisa ocorreu pelo fato da regulamentação das pesquisas com terapias avançadas no Brasil ter ocorrido recentemente. Em 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou duas resoluções que marcaram o início dos avanços para terapias celulares no Brasil: a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 214/2018, sobre boas práticas em células humanas para uso terapêutico e em pesquisa clínica, e a RDC nº 260/2018, sobre a realização de ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas. A partir da publicação da RDC nº 260/2018, qualquer pesquisa com produtos de terapias avançadas envolvendo seres humanos deve ser previamente analisada e aprovada pela ANVISA.

Desse modo, destaca-se a importância de orientações e sintetização das normas regulamentadoras das pesquisas com células-tronco, com o fulcro de facilitar o entendimento e adequação às normas pelos profissionais que atuam nesta área. Assim, o desenvolvimento e a implementação de orientações, dentre elas o manual, apesar de simples, pode favorecer mudanças comportamentais frente aos pesquisadores clínicos.

Assim, fica evidente a importância deste manual, direcionado a profissionais pesquisadores, como estratégia de fonte de informação acessível ao público para prevenção e importância de adequação às normas regulamentadoras exigidas pelos órgãos governamentais competentes. Pois, um material bem elaborado e de fácil entendimento melhora o conhecimento e a satisfação do público (TELLES, 2014).

Assim, será disponibilizada a publicação do manual digital na forma e-book como alternativa para visualização em computadores ou dispositivos móveis, com a vantagem de custo de produção menor que o da impressão, alcançando os leitores, via *download*, em diversos sites, e-mail ou dispositivos específicos.

Trata-se de produto que pode ser usado por profissionais da saúde como medida que reforça as orientações e o aconselhamento quanto às pesquisas clínicas.

Espera-se, portanto, que esse manual seja um incentivo para novas pesquisas e desenvolvimento de produtos oriundos das células-tronco, estimulando outras formas de exploração e aplicação prática no setor da medicina regenerativa.

7 CONCLUSÃO

Foi desenvolvido e validado um manual sobre o ambiente regulatório das terapias avançadas em células-tronco na medicina regenerativa com o objetivo de sintetizar as obrigações legais para as pesquisas baseadas nesta terapia celular avançada.

8 REFERÊNCIAS

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 508/2021 - Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica. Disponível em http://antigo.ANVISA.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_508_2021_.pdf/c27bb28f-8469-4013-9bcd-4002dba9341d. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 506/2021 - Regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil. Disponível em http://antigo.ANVISA.gov.br/documents/10181/627867/RDC_506_2021_.pdf/e932e631-4054-4014-9ac9-9813474e44a4. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada 505/2021 - Registro de produto de terapia avançada. Disponível em http://antigo.ANVISA.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ALEXANDRE NMC, Coluci MZO. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(7):3061-8.

APPLIED CLINICAL TRIALS ONLINE. SOMATIC CELL THERAPY—NAVIGATING THE REGULATORY LANDSCAPE. Disponível em: <https://>

[//www.appliedclinicaltrials.com/view/somatic-cell-therapy-navigating-the-regulatory-landscape](http://www.appliedclinicaltrials.com/view/somatic-cell-therapy-navigating-the-regulatory-landscape). Acesso em 13 de novembro de 2021.

BIANCO P, Gehron Robey P. Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1663-8.

BRASIL. Lei N° 11.105, de 24 de Março De 2005. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/111105.html. Acesso em 05 de maio. 2021.

BRÉVIGNON-DODIN, L.; LIVESEY, F. *Regulation of tissue-engineered products in the European Union: Where are we heading?* *Regen. Med*. 2006, 1, 709–714.

BUENO, D. F., I. Kerkis, et al. *New Source of Muscle - Derived Stem Cells with Potential for Alveolar Bone Reconstruction in Cleft Lip and/or Palate Patients*. *Tissue Eng Part A*, v.15, n.2, Feb, p.427 - 35. 2009.

C.A. BRAVERY, J. CARMEN, T. FONG, ET AL. *Potency assay development for cellular therapy products: an ISCT review of the requirements and experiences in the industry*. *Cytotherapy*, 15 (2013), pp. 9–19

CHEEVER, M.A.; HIGANO, C.S. PROVENGE (Sipuleucel-T) in Prostate Cancer: The First FDA-Approved Therapeutic Cancer Vaccine. *Clin. Cancer Res*. 2011, 17, 3520–3526.

D. SCADDEN, A. Srivastava. *Advancing stem cell biology toward stem cell therapeutics*. *Cell Stem Cell*, 10(2012), pp. 149–150

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS: OVERVIEW. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>. Acesso em 13 de novembro de 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES (CAT). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>. Acesso em 13 de novembro de 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. SCIENTIFIC RECOMMENDATIONS ON CLASSIFICATION OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapyclassification/scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>. Acesso em 13 de novembro de 2021.

FDA. FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT (FD&C ACT). Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/lawsenforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>. Acesso em 13 de novembro de 2021.

FERREIRA FK, SONG EH, GOMES H, GARCIA EB, FERREIRA LM. *New mindset in scientific method in the health field: design thinking.* Clinics (São Paulo) 2015;70(12):770-2. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(12\)01](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(12)01)

FERREIRA, J.R.M.; GRECK, A.P. *Adult mesenchymal stem cells and their possibilities for Dentistry: what to expect? Dental Press Journal of Orthodontics*, v.25, 2020;

FRERICH, B., N. Lindemann, et al. *In vitro model of a vascular stroma for the engineering of vascularized tissues. Int J Oral Maxillofac Surg*, v.30, n.5, Oct, p.414-20. 2001.

GAIBA, S., FRANÇA, L. P. D., FRANÇA, J. P. D., & FERREIRA, L. M. (2012). Characterization of human adipose-derived stem cells. *Acta cirurgica brasileira*, 27, 471-476.

GARCIA, LUISA ABREU OBICI; TAKAO, MARÍLIA RODRIGUES MENDES; PARCA, RENATA MIRANDA; JUNIOR, JOÃO BATISTA. Possibilidade jurídica de registro e comercialização de produtos de terapias avançadas no Brasil *Legal. Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology) – Visa Em Debate*, 6(1), 6-14. Disponível em <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01075>. Acesso em 12 de maio. 2021.

GOULA A, GKIOKA V, MICHALOPOULOS E, et al. *Advanced Therapy Medicinal Products Challenges and Perspectives in Regenerative Medicine. J Clin Med Res*. 2020;12(12):780-786

GRANT JS, DAVIS LL. *Selection and use of content experts for instrument development. Res Nurs Health*. 1997 Jun;20(3):269-74.

GRONTHOS, S., M. Mankani, et al. *Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo*. Proc Natl Acad Sci U S A, v.97, n.25, Dec 5, p.13625-30. 2000.

GUASTALI, Midyan Daroz. Cultivo e caracterização de células-tronco embrionárias de bovinos. Dissertação. Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Celular Estrutural e Funcional. Botucatu/ São Paulo. 86 Páginas. 2012

HEINONEN, M.; OILA, O.; NORDSTRÖM, K. *Current Issues in the Regulation of Human Tissue-Engineering Products in the European Union*. Tissue Eng. 2005, 11, 1905–1911.

IGLESIAS-LOPEZ, C.; AGUSTÍ, A.; OBACH, M.; VALLANO, A. *Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States*. Front. Pharmacol. 2019, 10, 921.

KELSEN, Hans; Teoria Pura do Direito; 1ª Edição de 1934; Reine Rechtslehre, 1º Auflage, Viena de Áustria; reeditada pela Editorial Trotta; Viena de Áustria; 2011.

KELSEN, Hans; A Justiça e o Direito Natural; Editora Almedina; Coimbra; 2001. Marques da Silva, Germano; Introdução ao Estudo do Direito; 3ª Ed.; Universidade Católica; Lisboa; 2009

LÓPEZ-BEAS, J.; GUADIX, J.A.; CLARES, B.; SORIANO-RUIZ, J.L.; ZUGAZA, J.; GÁLVEZ-MARTÍN, P. *An overview of international regulatory*

frameworks for mesenchymal stromal cell-based medicinal products: From laboratory to patient. Med. Res. Rev. 2020, 40, 1315–1334.

MARQUES, Marília Bernardes. O que é célula-tronco. Ebook. Editora Brasiliense, 2008. 1ª Edição.

NOTH, U., R. Tuli, et al. *In vitro engineered cartilage constructs produced by press - coating biodegradable polymer with human mesenchymal stem cells.* Tissue Eng, v.8, n.1, Feb, p.131-44. 2002.

OLIVEIRA MS, Fernandes AFC, Sawada NO. Manual educativo para o autocuidado da mulher mastectomizada: um estudo de validação. Texto Contexto Enferm. 2008 Jan-Mar;17(1):115-23.

POLIT DF, Beck CT. *The content validity index: are you sure you know what's being reported? Critique and recommendations.* Res Nurs Health. 2006 Oct; 29(5):489-97.

REGULATION (EC) NO 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL OF 31 MARCH 2004 LAYING DOWN UNION PROCEDURES FOR THE AUTHORISATION AND SUPERVISION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN AND VETERINARY USE AND ESTABLISHING A EUROPEAN MEDICINES AGENCY (TEXT WITH EEA RELEVANCE). Disponível em: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/eu-exit/https://eur-lex.europa.eu/legal-ontent/EN/TXT/?uri=CELEX:02004R0726-20190330>. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ROBITZSKI, Dan. *Futurism: Robots Can Grow Humanoid Mini-Organs From Stem Cells Faster And Better Than People*. 2018

SIMON, H. A. *The Sciences of the Artificial*. Cambridge, MA. 1969.

TOMA, J. G., M. Akhavan, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol*, v.3, n.9, Sep, p.778-84. 2001.

LMR, Teles. AS, Oliveira. Campos FC, Lima TM, Costa CC, Gomes LFS, et al. Construção e validação de manual educativo para acompanhamento durante o trabalho de parto e parto. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(6):977- 84.

THOMAS, J.R.; Nelson, J.K. *Métodos de pesquisa em educação física*, 3.ed. São Paulo: Artmed, 2002.

THE BIOLOGICS LICENSE APPLICATION (BLA) PROCESS EXPLAINED. Disponível em: <https://www.thefdagroup.com/blog/2014/07/test-the-biologics-license-application-bla-process/>. Acesso em 13 de novembro de 2021.

ULLAH, I.; SUBBARAO, R.B.; RHO, G.J. *Human mesenchymal stem cells-current trends and future prospective*. *Biosci. Rep*. 2015, 35, e00191.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Center for Biologics Evaluation and Research - CBER. Cellular & Gene Therapy Guidance Documents. Disponível em <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceReg>

ulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/default.htm. Acesso em 12 de maio. 2021.

U.S. Food and Drug Administration. Classification of Products as Drugs and Devices and Additional Product Classification Issues. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/classification-products-drugsand-devices-and-additional-product-classification-issues>

ZORZANELLI, Rafaela Teixeira et al. Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.24, n.1, jan.-mar. 2017, p.129-144.

ZUK, P. A., M. Zhu, et al. *Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells.* *Mol Biol Cell*, v.13, n.12, Dec, p.4279-95. 2002.

9 APÊNDICES

I. Carta convite



CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIA, TECNOLOGIA E GESTÃO APLICADAS À
REGENERAÇÃO TECIDUAL



CARTA CONVITE AOS JUIZES ESPECIALISTAS

Eu, Raul Canal, aluno do Programa de Pós Graduação em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicada à Regeneração Tecidual (Mestrado Profissional), da Universidade Federal de São Paulo, venho convidá-lo (a) a participar como avaliador na validação de aparência e conteúdo de um manual intitulado de Células-tronco na medicina regenerativa: Ambiente regulatório das terapias avançadas que estou desenvolvendo em dissertação de mestrado profissional de minha autoria sob a orientação do Prof. Dr. Elvio Bueno Garcia e coorientação da Prof. Dra. Lydia Masako Ferreira.

Trata-se de um manual uniformizador dos requisitos e exigências legais para que o profissional de saúde, dentro dos centros de processamento celular, possa pesquisar as terapias avançadas. Para participar da pesquisa como avaliador, solicito que responda este e-mail de maneira positiva. Após o recebimento de confirmação de sua participação, receberá via e-mail o Termo de Consentimento Livre Esclarecido, o manual e um questionário do Google Formulários que deverá ser avaliado no prazo máximo de 15 dias.

Agradeço desde já pela sua participação.

Atenciosamente

Brasília, __ de janeiro de 2021.

Raul Canal

II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIA, TECNOLOGIA E GESTÃO APLICADAS À
REGENERAÇÃO TECIDUAL**



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DIRECIONADO AOS JUÍZES ESPECIALISTAS

Prezado (a) Senhor (a), Eu, Raul Canal, aluno do Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à regeneração tecidual, da Universidade Federal de São Paulo, venho por meio deste, respeitosamente, convidar Vossa Senhoria a participar de um estudo intitulado de "Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada".

Os objetivos da pesquisa são desenvolver e validar um manual acerca da regulação do estudo e aplicação clínica das células-tronco, direcionado a trabalhadores que exercem suas atividades neste setor como medida de informação e conhecimento sobre os requisitos e exigências legais do poder público.

Sua participação será no processo de validação visual e de conteúdo do manual produzido no programa de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à regeneração tecidual.

Ao todo, foram escolhidos 15 profissionais da área de saúde para participarem da pesquisa com o intuito de avaliarem o manual produzido.

Ao aceitar participar do estudo, sua contribuição será ler o manual e opinar sobre ele antes da sua divulgação para todo o público alvo. Oriento que o manual será enviado por email ou via aplicativo de WhatsApp contendo um link do Google Formulários, o qual direcionará para este questionário, com a finalidade de avaliar o objetivo, estrutura, apresentação e sua relevância, além de sugestões.

O prazo máximo para ler, analisar o manual e responder o questionário será até o dia 04/03/2022. Não haverá outros procedimentos e o risco à sua saúde é mínimo, podendo causar ansiedade, podendo sentir-se constrangido e/ou desconfortável ao responder os quesitos.

É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos: desconforto ou constrangimento ao responder o questionário e risco de quebra de sigilo dos dados dos participantes. Desta forma, caso ocorra algum problema decorrente de sua participação na pesquisa, você terá acompanhamento e assistência jurídica e psicológica de forma gratuita. Fica, também, garantido o seu direito de requerer indenização em caso de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa.

Dessa forma, possuirá plena liberdade de interromper a análise a qualquer momento. Além disso, o (a) senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento sem prejuízo algum. Não haverá remuneração financeira, bem como não será necessário o (a) senhor (a) arcar com nenhum valor. Também não será possível receber qualquer outro benefício para participar deste estudo.

Ressalto que será garantido o anonimato dos participantes na pesquisa, seus dados pessoais e suas respostas serão mantidos em sigilo e os dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

O(a) senhor(a) poderá ter acesso ao registro do consentimento sempre que solicitado, caso seja de seu interesse, poderá ter acesso aos resultados obtidos e em caso de eventuais dúvidas poderá entrar em contato pelo telefone pessoal (61)991573796 ou comercial (61)32132121, via e-mail juliana.souza@raulcanal.com.br ou presidencia@raulcanal.com.br, endereço comercial SHS QD 02 bloco J SLS 101 102 - Bonaparte Hotel, Mezanino – Brasília/DF, 70322-901.

Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 740, sala 557, Vila Clementino, São Paulo – telefone (11) 5571-1062; (11) 5539-7162 – e-mail: cep@unifesp.br. Horário de atendimento telefônico e presencial: segundas, terças, quintas e sextas, das 09:00 às 12:00 horas.

Consentimento Pós-Informação

Declaro que compreendi as informações contidas neste termo, entendo que sou participante da pesquisa e posso me retirar a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum.

Autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

Declaro ainda que comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Declaro, por fim, que recebi uma via do Termo De Consentimento Livre e Esclarecido Direcionado Aos Juizes Especialistas e do Termo de Consentimento Pós-informação.

Brasília, ____ de _____ de 2022.

.XXX

III. Formulário de resposta

23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

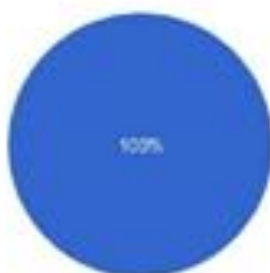
23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

Declaro que compreendi as informações contidas no TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

 Copiar

10 respostas

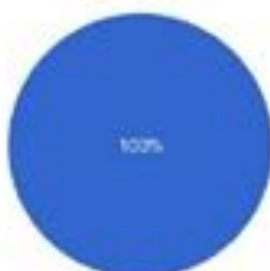


● SIM
● NÃO

Entendo que sou participante da pesquisa e posso me retirar a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum.

 Copiar

10 respostas



● SIM
● NÃO



23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

Autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

 Copiar

10 respostas



Declaro, por fim, que posso solicitar a qualquer tempo a via do Termo De Consentimento Livre e Esclarecido Direcionado Aos Juizes Especialistas e o Termo de Consentimento Pós-informação.

 Copiar

10 respostas



INFORMAÇÕES PESSOAIS



23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

Especialidade:

10 respostas

Cirurgia Plástica

Cirurgia Plástica

pediatria/neonatologia

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA. MEDICINA DO TRABALHO. PERÍCIA MÉDICA, AUDITORIA EM SAÚDE. MEDICINA DE TRÁFEGO

Cirurgiã Dentista, Mestre em Patologia Bucal, Doutora em Genética, Pós doutora em células tronco e engenharia de tecidos

Cirurgia plástica

Pericia

Direito Médico e Bioética

Titulação:

10 respostas

 Copiar



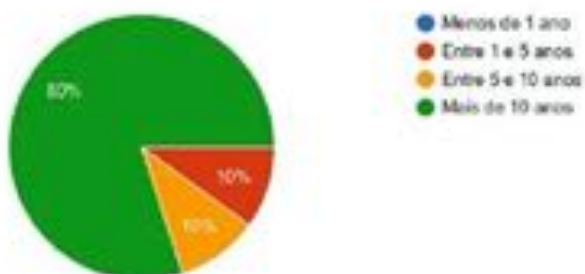
23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

Tempo de formação (experiência clínica) em anos:

Copiar

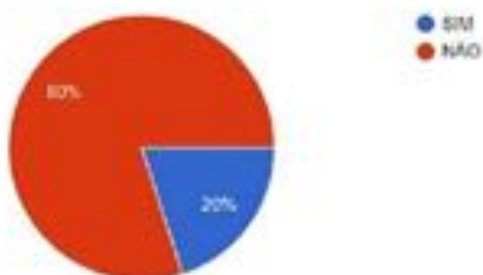
10 respostas



Possui publicações ou teses que envolvem o tema de células-tronco?

Copiar

10 respostas



OBJETIVO



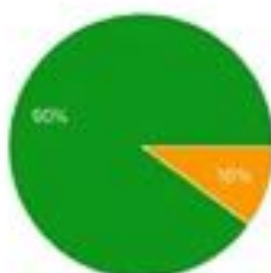
23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

É coerente com as necessidades do público-alvo, quer seja, âmbito da saúde:

 Copiar

10 respostas

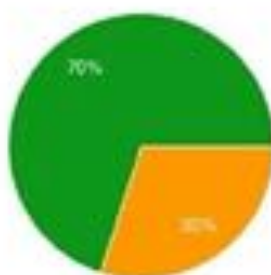


- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

É coerente do ponto de vista educacional:

 Copiar

10 respostas

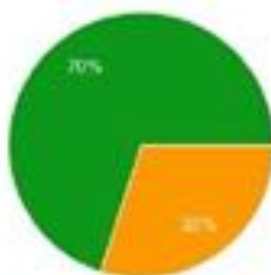


- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

Podem circular no meio científico na área de pesquisa:

 Copiar

10 respostas



- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

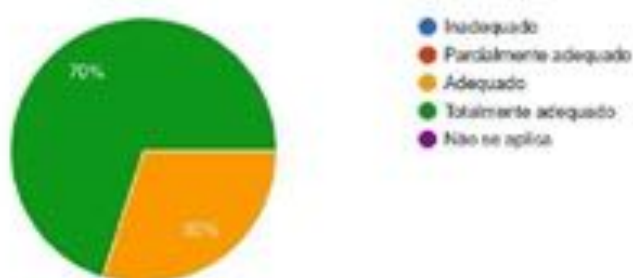
23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

Atende as necessidades do público-alvo quanto aos esclarecimentos acerca dos requisitos legais e sanitários para estudos e trabalhos clínicos com células tronco:

 Copiar

10 respostas



Sugestão de melhoria para os quesitos OBJETIVO:

4 respostas

Maior divulgação da necessidade de estudos desse Tema.

Está muito adequado

Os objetivos estão totalmente adequados.

No entanto, como sugestão, antes da edição desta importante monografia sugiro que as referências bibliográficas sejam citadas no decorrer do texto, com identificação de citação nos parágrafos, porque este foi o motivo de eu ter considerado apenas "adequada" a circulação desta obra no meio científico na área de pesquisa. A falta desta identificação das referências bibliográficas no decorrer dos parágrafos torna esta linda monografia cientificamente mais frágil.

Sob o ponto de vista educacional a depender do nível de conhecimento do público alvo o texto está complexo. Deste manual poderia ser gerado um manual para acadêmicos de saúde com leitura mais fluida e escrita menos rebuscada, em especial, no que tange as RDCS.

ESTRUTURA E APRESENTAÇÃO



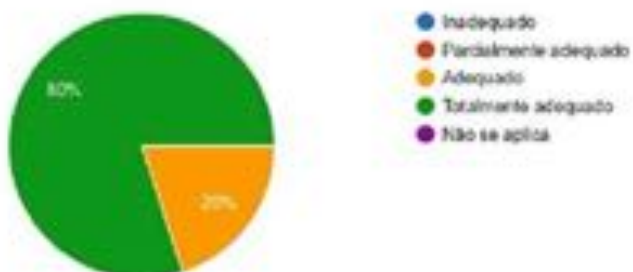
23/03/2022 10:18

Colútes: teoria na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

O Manual é apropriado para orientação do público alvo:

Copiar

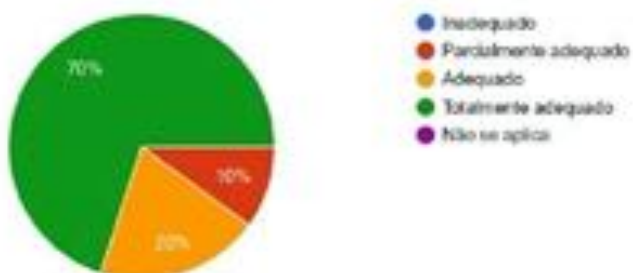
10 respostas



As informações estão científica e juridicamente correta:

Copiar

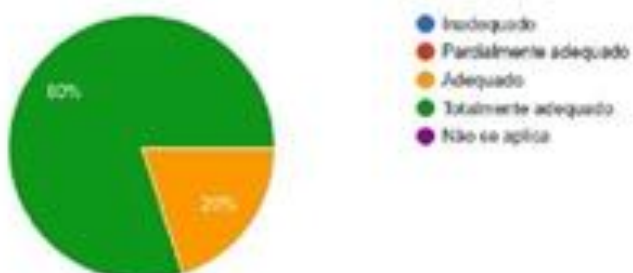
10 respostas



A linguagem é clara e objetiva:

Copiar

10 respostas



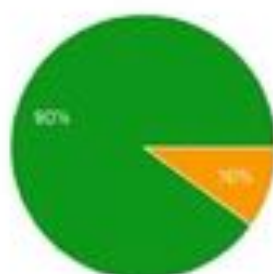
23/03/2022 10:18

Cálculos: teoria na medicina regenerativa; ambiente regulatório na medicina avançada

Está apropriado ao nível sociocultural ao público-alvo proposto:

 Copiar

10 respostas

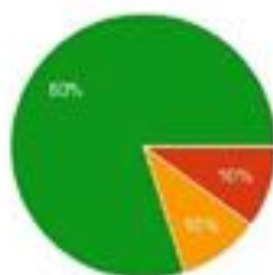


- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

O conteúdo possui sequência lógica:

 Copiar

10 respostas

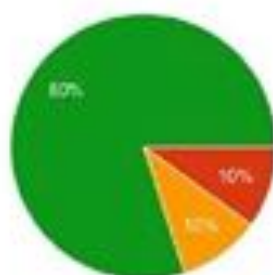


- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

As informações estão bem estruturadas em concordância e ortografia:

 Copiar

10 respostas



- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

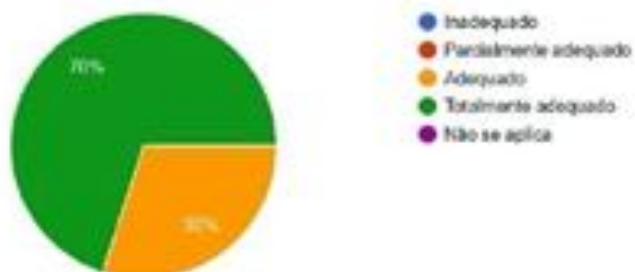
23/03/2022 10:18

Cálculo força na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

A redação corresponde ao nível de conhecimento do público-alvo:

 Copiar

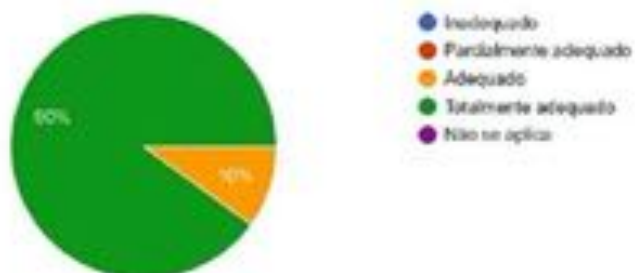
10 respostas



Informações da capa, contracapa, agradecimentos e/ou apresentação :

 Copiar

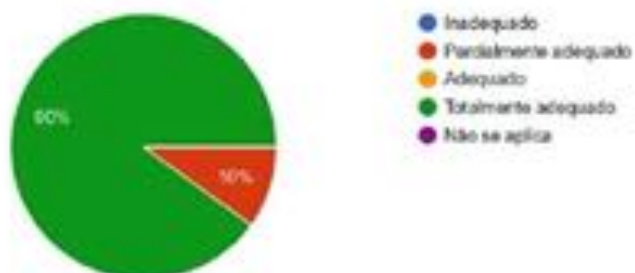
10 respostas



As ilustrações são expressivas e pertinentes com o conteúdo do material:

 Copiar

10 respostas



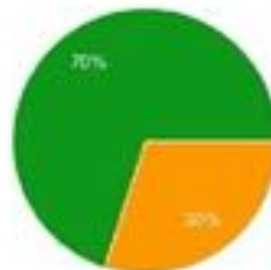
23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

O número de páginas está adequado:

Copiar

10 respostas



- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

Sugestão de melhoria para os quesitos ESTRUTURA E APRESENTAÇÃO:

3 respostas

Está totalmente adequado

Novamente, no item : "As informações estão científica e juridicamente corretas" no quesito cientificamente corretas em termos de conteúdo sim estão corretas, no entanto, no que diz respeito as citações bibliográficas novamente, como sugestão, antes da edição desta importante monografia sugiro que as referencias bibliográficas sejam citadas no decorrer do texto, com identificação de citação de cada referência nos respectivos parágrafos, Obs: este foi o motivo de eu ter considerado apenas "parcialmente adequada" as informações científicas. Gostaria de ressaltar que o texto está ótimo e elucidativo para nós que atuamos nesta área de pesquisa e ensino, mas seria ideal realizar o link dos parágrafos com as referências bibliográficas. No que diz respeito a "concordância e ortografia" o texto está ótimo, eu só faria uma alteração em alguns locais do texto aparece a sigla ECM (Extra Celular Matrix) eu substituiria por MEC (matriz extra celular) porque o texto todo está em português.

Sobre a sequência: o primeiro capítulo poderia ser o que convidaria o leitor a continuar lendo o manual até o fim. Desta forma o futuro já no primeiro capítulo criando este poder de visualização faria mais sentido (capítulo 5) desta forma o leitor

RELEVÂNCIA



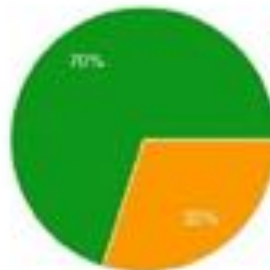
23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

Os temas retratam aspectos-chave que devem ser reforçados:

 Copiar

10 respostas

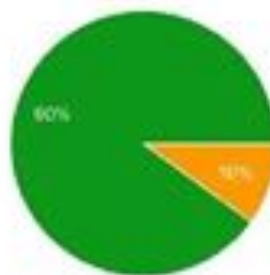


- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

O Manual propõe ao público-alvo adquirir conhecimentos sobre os requisitos e exigências legais para pesquisas e registros de produtos de terapia avançada:

 Copiar

10 respostas

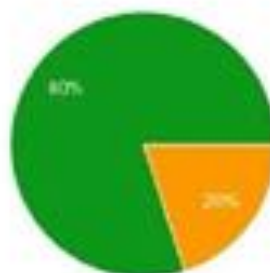


- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

O Manual aborda assunto necessário para o público-alvo:

 Copiar

10 respostas



- Inadequado
- Parcialmente adequado
- Adequado
- Totalmente adequado
- Não se aplica

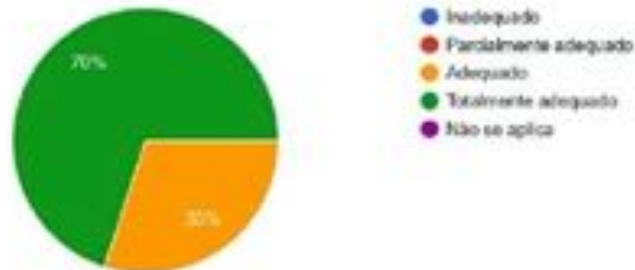
23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

Está adequado para ser utilizado por qualquer profissional da área de saúde em pesquisas clínicas:

 Copiar

10 respostas



Sugestão de melhoria para os quesitos RELEVÂNCIA:

3 respostas

Sem sugestões

novamente : apenas fazer o link entre referências e parágrafos no texto que está excelente

Muita relevância, levando no mínimo ao segundo nível do aprendizado ; a tomada de consciência que o público alvo em geral DESCONHECE este incrível avanço na medicina e seus aspectos regulatórios, em especial os alunos de saúde que estudam no presente, o passado.

AVALIAÇÃO FINAL



23/03/2022 10:18

Células-tronco na medicina regenerativa: ambiente regulatório na medicina avançada

O manual te ajudou a entender melhor sobre o atual ambiente regulatório no Brasil concernente as terapias avançadas

 Copiar

10 respostas



Sugestão de melhoria para o Manual intitulado de "Células-tronco na medicina regenerativa: Ambiente regulatório das terapias avançadas"

4 respostas

Está adequado

Talvez a citacao de testes com enhanced green fluorescent protein (EGFP) em associacao a célula tronco mesenquimal (CTM) que apresentam avancas no entendimento do comportamento das CTM no organismo

Apenas as sugestões citadas anteriormente que dizem respeito as citações bibliográficas e a sugestão para que esta importante monografia seja publicada e que seja de fácil acesso para a comunidade científica. Parabéns e muito sucesso sempre!

Gratidão pela honraria de ter sido selecionado, tema instigante e desafiador. Futuro da medicina no presente. Que remete ao leitor coletar e criopreservar sua própria célula-tronco para poder viver plenamente a oportunidade da longevidade com qualidade de vida.

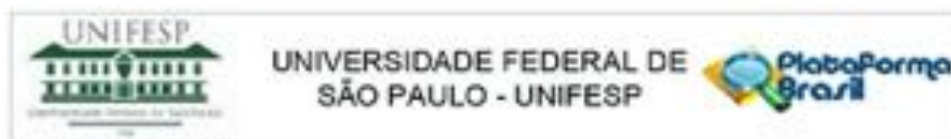
Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google. [Denunciar abuso](#) - [Termos de Serviço](#) - [Política de Privacidade](#)

Google Formulários



IV. Plataforma Brasil

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Células-tronco na medicina regenerativa: Da terapia à estética		
Pesquisador: Elvio Bueno Garcia		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 50283321 2.0000.5505		
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 4.933.043		
Apresentação do Projeto:		
-Projeto CEP/UNIFESP n. 0664P/2021		
-Trata-se de Projeto de Mestrado de RAUL CANAL (Programa de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual, UNIFESP)		
-Orientador: Prof. Dr. Elvio Bueno Garcia;		
-Coorientadores: Profs. Dra. Lydia Masako Ferreira e Prof. José Carvalho da Conceição Junior;		
-Projeto vinculado ao Departamento de Cirurgia, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.		
-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" e "Comentários e Considerações Sobre a Pesquisa" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1796840.pdf, gerado em 26/7/2021) e do Projeto detalhado (Projeto.pdf, postado em 26/07/2021).		
APRESENTAÇÃO: o projeto proposto nesta dissertação é elaborar um manual com intuito de orientar o profissional da área de saúde sobre o ambiente regulatório deste setor no Brasil, ou seja, sintetizar os requisitos técnicos sanitários relacionados ao ciclo produtivo de células e produtos desta Terapia Avançada, assim como informar sobre os procedimentos obrigatórios para		
Endereço: Rua Botucatu, 749 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-600 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br		



Continuação do Parecer: 4.913.043

a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Atualmente, tanto na odontologia quanto na medicina, é atribuído um grande potencial ao uso de células-tronco, pois há a possibilidade desta se desenvolver em outras células. Portanto, as células-tronco são a promessa do futuro pela capacidade de fazer com que órgãos e tecidos se regenerem através delas. A normalização para boas práticas em células humanas para pesquisas clínicas e uso terapêutico, procedimentos legais para ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacional e requisitos para o registro de produto desta terapia avançada, com vistas a comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade para uso e comercialização no Brasil somente foram reguladas a partir de 2018, através das publicações das Resoluções da Diretora Colegiada da ANVISA n. RDC 214/2018, RDC 260/2018 e a RDC 338/2020.

-HIPÓTESE: Tendo em vista a recentíssima regulamentação do estudo e aplicação clínica das células-tronco, pretendem-se elaborar um manual uniformizador dos requisitos e exigências legais para que o profissional de saúde, dentro dos centros de processamento celular, possa pesquisar as terapias avançadas.

Objetivo da Pesquisa:

-OBJETIVO PRIMÁRIO: Realizar uma revisão bibliográfica sobre o assunto, notadamente quanto a legislação vigente no Brasil, artigos publicação, periódicos médicos e bases de artigos científicos com o intuito de elaborar um manual com as orientações compiladas sobre os procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

-RISCOS: Não se aplica

-BENEFÍCIOS: Sintetizar os requisitos legais acerca dos procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

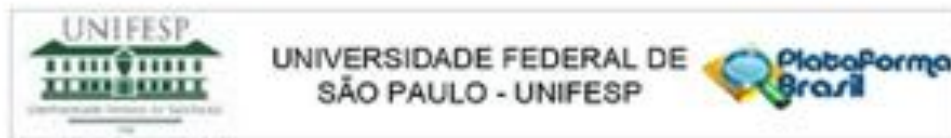
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TIPO DE ESTUDO: Estudo descritivo para o desenvolvimento do manual;

LOCAL: o estudo será desenvolvido no Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uco@unifesp.br

Página 10 de 10



Continuação do Parecer: 4.913.043

Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

PARTICIPANTES: Participarão 15 profissionais da área de pesquisas clínicas;

PROCEDIMENTOS:

-Estudo dividido em duas etapas:

1- Na primeira etapa, a pesquisa bibliográfica do tema terá enfoque em artigos científicos pesquisados no Google Acadêmico e Medline, utilizando os descritores, em português, "manual regulação terapia avançada células tronco", "manual resolução células tronco requisitos" e "manual registro células tronco legislação brasileira", assim como será analisado as Resoluções publicadas pela Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, vinculada ao Ministério de Saúde.

2-A segunda etapa constitui na elaboração de protótipo do conteúdo e da estrutura do manual, sintetizando as informações que deverão conter, bem como a seleção do público-alvo.

Será utilizado a metodologia do Design Thinking para a elaboração do manual, que é uma abordagem à resolução de problemas que se baseia em: empatia, colaboração e experimentação.

-Validação do Manual: Para validação do conteúdo produzido neste trabalho, escolheu-se a metodologia Delphi, que consiste em validar as informações a partir de opiniões de especialistas, ou seja, um processo de avaliação da realidade contextual. O público alvo do conteúdo desenvolvido neste projeto são os profissionais de saúde. Dessa forma, serão escolhidos 15 indivíduos que atuam na área de pesquisas clínicas das células-tronco na medicina regenerativa para avaliarem o Manual produzido. Para tanto, será disponibilizado o questionário conjuntamente.

(mas informações, ver projeto detalhado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

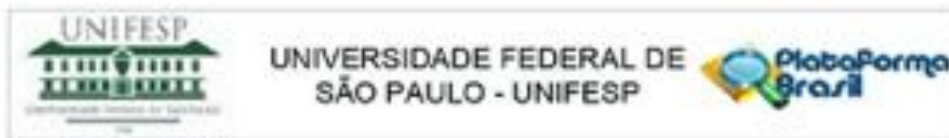
1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados. Projeto completo.

2- TCLE a ser aplicado aos participantes.

Recomendações:

Sem recomendações

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uio@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.911.043

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Foram identificadas as pendências listadas abaixo que conflitam com as normas éticas atuais, embora possam ser justificáveis de acordo com as características específicas de cada projeto e área. Favor responder cada pendência, com justificativas detalhadas em caso de discordância ou impossibilidade de alteração do projeto. Suas respostas serão analisadas pelo relator/colegiado. Veja no site do CEP/Unifesp (<https://cep.unifesp.br/resposta-de-pendencias>) como responder estas pendências na Plataforma Brasil.

Para elaborar a carta resposta siga as instruções:

- Utilize o Modelo de Respostas de Pendências (disponível em: https://cep.unifesp.br/images/documentos/Modelo_Respostas_de_Pendencias.doc). Neste documento, copie todas as pendências abaixo, e abaixo de cada uma delas justifique a alteração realizada e adicione ao final da resposta a cópia do texto modificado.

- Faça as correções necessárias em todos os locais em que a informação a ser corrigida esteja citada (no formulário de submissão, no projeto e/ou no TCLE/TALE), destacando essas alterações com LETRAS MAIÚSCULAS (no formulário de submissão) e cor de fonte diferente ou realce (no projeto e/ou no TCLE/TALE) e anexe todos estes documentos corrigidos na Plataforma Brasil (renomeados, com denominação da nova versão e a data, exemplo: "Projeto v2_3abr10.pdf"), além de anexar a CARTA RESPOSTA, e se for o caso, outro novo documento qualquer que tenha sido solicitado.

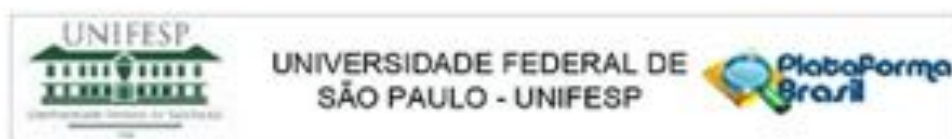
- Se após a avaliação das respostas de pendências o colegiado do CEP Unifesp emitir novas pendências, mantenha as pendências e respostas já atendidas na nova carta-resposta, e inclua no final de cada pendência as novas respostas (e novas pendências, se houver). Ou seja, A CARTA RESPOSTA DEVE CONTER TODO O HISTÓRICO DE PENDÊNCIAS DO SEU PROJETO.

- Verifique com atenção se todas as pendências foram adequadamente respondidas e se todos os documentos foram alterados e anexados, caso contrário, será emitida uma pendência documental do seu projeto e/ou pendenciado novamente.

ATENÇÃO: Respostas de pendências enviadas em PDF serão recusadas.

EVITE QUE SEU PROJETO SEJA REPROVADO: lembre-se o prazo para responder estas pendências é de 30 dias.

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.913.043

PENDÊNCIA 1 - Incluir na metodologia do projeto, qual será a procedência dos profissionais participantes. De que modo e onde serão recrutados/convidados? Se forem utilizados cartazes, mídias sociais ou enviado e-mail ou mensagem de whatsapp será necessário anexar na Plataforma Brasil os modelos dos textos que serão utilizados para análise do CEP.

ORIENTAÇÃO: O convite para participação na pesquisa não deve ser feito com a utilização de listas que permitam a identificação dos convidados nem a visualização dos seus dados de contato (e-mail, telefone, etc.) por terceiros. Qualquer convite individual enviado por e-mail só poderá ter um remetente e um destinatário, ou ser enviado na forma de lista oculta. (OFÍCIO CIRCULAR Nº 2/2021/CONEP/SECSMS, disponível em: http://conselho.saude.gov.br/images/Oficio_Circular_2_24fev2021.pdf).

PENDÊNCIA 2: Devem ser dadas mais informações, na metodologia do projeto, sobre a validação do Manual: de que forma os profissionais terão acesso ao manual e de que forma será aplicado o questionário de avaliação?

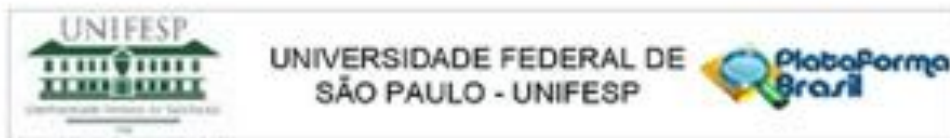
PENDÊNCIA 3: De que forma será aplicado o TCLE? Essa informação deve constar na metodologia do projeto.

PENDÊNCIA 4: Na metodologia do projeto, pg.17, lê-se: "Para tanto, será disponibilizado o questionário conjuntamente". Será necessário anexar na Plataforma Brasil, o questionário que será aplicado, ou uma justificativa para a falta de apresentação deste documento (conforme orientação da CONEP, qualquer teor de entrevista ou questionário utilizado em uma pesquisa deve ser analisado pelo CEP e deve ficar anexado na Plataforma Brasil, e fazer parte dos documentos referentes a esta submissão).

PENDÊNCIA 5: Adequar, no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil, o campo "Riscos", no qual foi informado que não são esperados riscos. Conforme orientação da CONEP, lembramos que qualquer pesquisa com seres humanos pode causar algum risco, por mínimo que seja. No que diz respeito a esta pesquisa, por exemplo, a análise do manual e aplicação do questionário podem causar desconforto ou constrangimento para os participantes, além de existir

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: ceo@unifesp.br

Página 05 de 07



Continuação do Parecer: 4.911.043

o risco de quebra de sigilo em relação aos dados do participante.

PENDÊNCIA 6- Solicita-se que o nome dos coorientadores, Profa. Dra. Lygia Masako Ferreira e Prof. José Carvalho da Conceição Junior (citados na folha de capa do projeto detalhado), sejam incluídos no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil, nos campos "Assistente" ou "Equipe de Pesquisa".

PENDÊNCIA 7 - Em relação ao cronograma informado no formulário de informações básicas, em virtude de que o projeto ainda está em tramitação, solicitamos que as/os pesquisadoras/es verifiquem a necessidade de alterar a data de início da "Coleta / Produção de Dados" e etapas posteriores, para que haja tempo hábil entre as respostas e a aprovação pelo CEP/UNIFESP. Lembramos que nenhum estudo pode ser iniciado antes da aprovação pelo CEP/UNIFESP (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

PENDÊNCIA 8 – Em relação ao TCLE:

- o documento não está em formato adequado: o TCLE não é uma declaração de autorização do participante, mas sim um convite por parte do pesquisador. Favor redigir novamente, dirigindo-se sempre ao participante (exemplos corretos: "Você está sendo convidado a participar desta pesquisa que tem como objetivo..."); o termo "cópia" também deve ser substituído pelo termo "via".

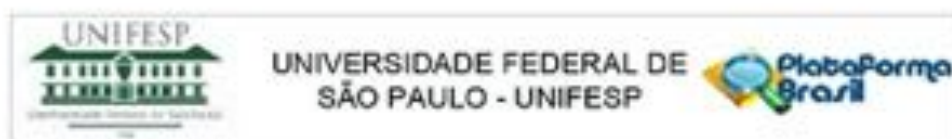
ATENÇÃO: Para evitar novas pendências, ao elaborar o TCLE novamente, não deixe de consultar o modelo de TCLE na página da CEP/UNIFESP, link: UNIFESP - Pesquisa - Comitê de Ética em Pesquisa – Projeto envolvendo seres humanos -Plataforma Brasil: Modelo de TCLE, ou em: <https://cep.unifesp.br/modelos>.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP/UNIFESP/HSP de acordo com as atribuições definidas na resolução CNS 466/12, manifesta-se por aguardar o atendimento às questões acima para a emissão de seu parecer final. De acordo com a resolução 466/12, as pendências devem ser respondidas no prazo de 30 dias, a partir da data de envio do parecer do CEP. Após esse prazo o protocolo será arquivado. Solicita-se ainda que as respostas sejam enviadas de forma ordenada, conforme os itens de considerações deste parecer, destacando a localização das possíveis alterações realizadas nos documentos do protocolo, inclusive no TCLE, se houver. Fazer as modificações necessárias também no projeto e na Plataforma Brasil. Apresentar as respostas num documento Word ou

Endereço:	Rua Botucatu, 713	CEP:	04.075-900
Bairro:	VILA CLEMENTINO		
UF:	SP	Município:	SÃO PAULO
Telefone:	(11)5571-1362	Fax:	(11)5539-7162
		E-mail:	ceo@unifesp.br

Página 06 de 07



Continuação do Parecer: 4.911.043

editor de texto semelhante que permita a função copiar e colar. Em caso de dúvidas sobre como responder pendências, acessar: <https://cep.unifesp.br/resposta-de-pendencias>.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1726840.pdf	26/07/2021 15:53:37		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	26/07/2021 15:53:18	Elvio Bueno Garcia	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	26/07/2021 15:53:00	Elvio Bueno Garcia	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	documento.pdf	26/07/2021 15:51:35	Elvio Bueno Garcia	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCE.pdf	26/07/2021 15:49:15	Elvio Bueno Garcia	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 26 de Agosto de 2021

Assinado por:
Paula Midori Castelo Ferraz
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 743
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-600
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Células-tronco na medicina regenerativa. Da terapia à estética

Pesquisador: Elvio Bueno Garcia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00283321.2.0000.5505

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.038.848

Apresentação do Projeto:

-Projeto CEP/UNIFESP n.008NP/2021 (projeto ainda pendente)

-Trata-se de Projeto de Mestrado de RAUL CANAL (Programa de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual, UNIFESP)

-Orientador: Prof. Dr. Elvio Bueno Garcia;

-Coorientadores: Profa. Dra. Lydia Masako Ferreira e Prof. José Carvalho da Conceição Junior;

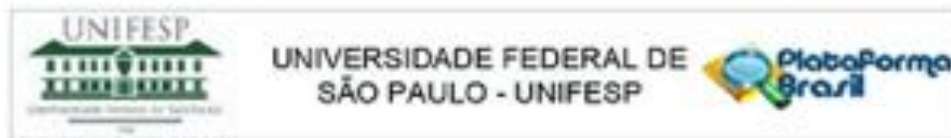
-Projeto vinculado ao Departamento de Cirurgia, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" e "Comentários e Considerações Sobre a Pesquisa" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa

(PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1795840.pdf, gerado em 26/7/2021) e do Projeto detalhado (Projeto.pdf, postado em 26/07/2021).

APRESENTAÇÃO: o projeto proposto nesta dissertação é elaborar um manual com intuito de orientar o profissional da área de saúde sobre o ambiente regulatório deste setor no Brasil, ou seja, sintetizar os requisitos técnicos sanitários relacionados ao ciclo produtivo de células e produtos desta Terapia Avançada, assim como informar sobre os procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Endereço: Rua Botucatu, 763
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.029-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5529-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 5.016.148

Atualmente, tanto na odontologia quanto na medicina, é atribuído um grande potencial ao uso de células tronco, pois há a possibilidade desta se desenvolver em outras células. Portanto, as células-tronco são a promessa do futuro pela capacidade de fazer com que órgãos e tecidos se regenerem através delas. A normalização para boas práticas em células humanas para pesquisas clínicas e uso terapêutico, procedimentos legais para ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacional e requisitos para o registro de produto desta terapia avançada, com vistas a comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade para uso e comercialização no Brasil somente foram reguladas a partir de 2018, através das publicações das Resoluções da Diretoria Colegiada da ANVISA n. RDC 214/2018, RDC 265/2018 e a RDC 338/2020.

-HIPÓTESE: Tendo em vista a recentíssima regulamentação do estudo e aplicação clínica das células tronco, pretendem-se elaborar um manual uniformizador dos requisitos e exigências legais para que o profissional de saúde, dentro dos centros de processamento celular, possa pesquisar as terapias avançadas.

Objetivo da Pesquisa:

-OBJETIVO PRIMÁRIO: Realizar uma revisão bibliográfica sobre o assunto, notadamente quanto a legislação vigente no Brasil, artigos publicação, periódicos médicos e bases de artigos científicos com o intuito de elaborar um manual com as orientações compiladas sobre os procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

-RISCOS: Não se aplica.

-BENEFÍCIOS: Sintetizar os requisitos legais acerca dos procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

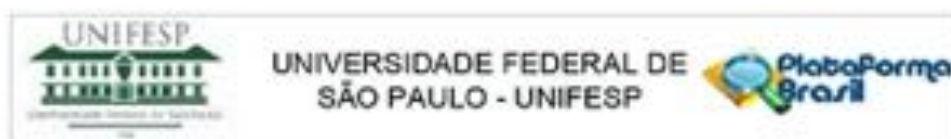
TIPO DE ESTUDO: Estudo descritivo para o desenvolvimento do manual.

LOCAL: o estudo será desenvolvido no Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

PARTICIPANTES: Participarão 15 profissionais da área de pesquisas clínicas;

PROCEDIMENTOS:

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uo@unifesp.br



Continuação do Parecer: 5.016.148

-Estudo dividido em duas etapas:

1- Na primeira etapa, a pesquisa bibliográfica do tema terá enfoque em artigos científicos pesquisados no Google Acadêmico e Medline, utilizando os descritores, em português, "manual regulação terapia avançada células tronco", "manual resolução células tronco requisitos" e "manual registro células tronco legislação brasileira", assim como será analisado as Resoluções publicadas pela Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, vinculada ao Ministério de Saúde.

2- A segunda etapa constitui na elaboração de protótipo do conteúdo e da estrutura do manual, sintetizando as informações que deverão conter, bem como a seleção do público-alvo.

Será utilizado a metodologia do Design Thinking para a elaboração do manual, que é uma abordagem a resolução de problemas que se baseia em: empatia, colaboração e experimentação.

-Validação do Manual: Para validação do conteúdo produzido neste trabalho, escolheu-se a metodologia Delphi, que consiste em validar as informações a partir de opiniões de especialistas, ou seja, um processo de avaliação da realidade contextual. O público alvo do conteúdo desenvolvido neste projeto são os profissionais de saúde. Dessa forma, serão escolhidos 15 indivíduos que atuam na área de pesquisas clínicas das células-tronco na medicina regenerativa para avaliarem o Manual produzido. Para tanto, será disponibilizado o questionário conjuntamente.

(mais informações, ver projeto detalhado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados. Projeto completo.

2- TCLE a ser aplicado aos participantes.

Recomendações:

Sem recomendações

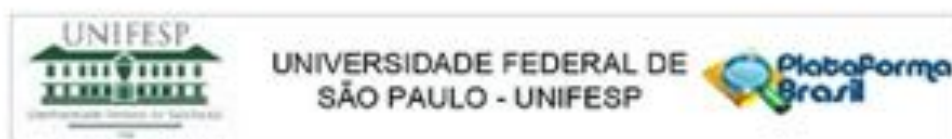
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer nº 4933043 de 26 de Agosto de 2021. PROJETO PENDENTE.

RESPOSTA DE PENDÊNCIA

PENDÊNCIA 1. Incluir na metodologia do projeto, qual será a procedência dos profissionais participantes. De que modo e onde serão recrutados/convidados? Se forem utilizados cartazes,

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uio@unifesp.br



Continuação de Parecer: 5.010.148

mídias sociais ou enviado e-mail ou mensagem de whatsapp será necessário anexar na Plataforma Brasil os modelos dos textos que serão utilizados para análise do CEP.

RESPOSTA: Incluído no projeto o detalhamento acerca das procedências dos profissionais participantes. Em síntese, serão escolhidos profissionais pesquisadores da empresa R'Crío, o qual é um centro de processamento celular.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA – no convite é o pesquisador responsável Prof Dr Elvino Bueno Garcia quem efetua o comite oficial, assim como no TCLE.

PENDÊNCIA 2. Devem ser dadas mais informações, na metodologia do projeto, sobre a validação do Manual: de que forma os profissionais terão acesso ao manual e de que forma será aplicado o questionário de avaliação?

RESPOSTA: Os profissionais terão acesso ao manual a partir do email enviado individualmente com o link para responder os quesitos formulados na plataforma Google Formulários.

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 3. De que forma será aplicado o TCLE? Essa informação deve constar na metodologia do projeto.

RESPOSTA: O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será enviado por email aos participantes.

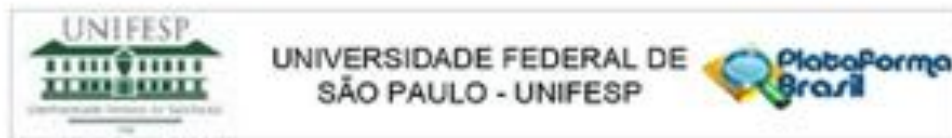
PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 4. Na metodologia do projeto, pg.17, lê-se: "Para tanto, será disponibilizado o questionário conjuntamente". Será necessário anexar na Plataforma Brasil, o questionário que será aplicado, ou uma justificativa para a falta de apresentação deste documento (conforme orientação da CONEP, qualquer teor de entrevista ou questionário utilizado em uma pesquisa deve ser analisado pelo CEP e deve ficar anexado na Plataforma Brasil, e fazer parte dos documentos referentes a esta submissão).

RESPOSTA: Foi anexo o questionário na aba de "outros".

PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-600
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5533-7162 E-mail: uo@unifesp.br



Continuação do Parecer: 5.010.148

PENDÊNCIA 5. Adequar, no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil, o campo "Riscos", no qual foi informado que não são esperados riscos. Conforme orientação da CONEP, lembramos que qualquer pesquisa com seres humanos pode causar algum risco, por mínimo que seja. No que diz respeito a esta pesquisa, por exemplo, a análise do manual e aplicação do questionário podem causar desconforto ou constrangimento para os participantes, além de existir o risco de quebra de sigilo em relação aos dados do participante.

RESPOSTA: Foi incluído as informações acerca dos riscos.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

PENDÊNCIA 6. Solicita-se que o nome dos coordenadores, Profa. Dra. Lydia Masako Ferreira e Prof. José Carvalho da Conceição Junior (citados na folha de capa do projeto detalhado), sejam incluídos no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil, nos campos "Assistente" ou "Equipe de Pesquisa".

RESPOSTA: Incluído o nome da Dra. Lydia Masako no campo "equipe de pesquisa". Por uma questão de logística na turma, somente esta será a coordenadora do projeto.

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 7. Em relação ao cronograma informado no formulário de informações básicas, em virtude de que o projeto ainda está em tramitação, solicitamos que as/os pesquisadoras/es verifiquem a necessidade de alterar a data de início da "Coleta / Produção de Dados" e etapas posteriores, para que haja tempo hábil entre as respostas e a aprovação pelo CEP/UNIFESP. Lembramos que nenhum estudo pode ser iniciado antes da aprovação pelo CEP/UNIFESP (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

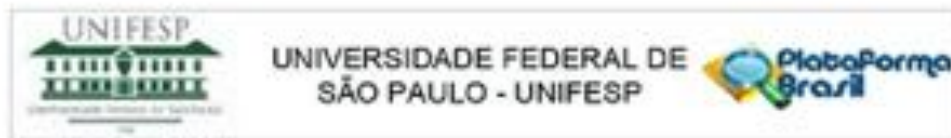
RESPOSTA: Foi alterado o cronograma de acordo com as exigências destacada no parecer consubstanciado do CEP.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA – readequar cronograma em função das pendências. Solicitamos avaliar e readequar com margem de forma a não gerar nova pendência.

PENDÊNCIA 8. Em relação ao TCLE:

Endereço:	Rua Botucatu, 743		
Bairro:	VILA CLEMENTINO	CEP:	04.075-600
UF:	SP	Município:	SÃO PAULO
Telefone:	(11)5571-1362	Fax:	(11)5539-7162
		E-mail:	uo@unifesp.br

Página 05 de 07



Continuação do Parecer: 5.016.148

- o documento não está em formato adequado: o TCLE não é uma declaração de autorização do participante, mas sim um convite por parte do pesquisador. Favor redigir novamente, dirigindo-se sempre ao participante (exemplos corretos: "Você está sendo convidado a participar desta pesquisa que tem como objetivo..."); o termo "cópia" também deve ser substituído pelo termo "via".

RESPOSTA: Foi elaborado um novo TCLE de acordo com as exigências destacada no parecer consubstanciado do CEP.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA - a) o pesquisador responsável Prof Dr Élvio Bueno Garcia deve constar como o sujeito que faz o convite e também nos contatos (aqui juntamente ao orientando).

b) Estão faltando no TCLE os itens relativos a: População da pesquisa, Danos e indenizações.

c) Na sessão "Consentimento Pós-informação" deve constar que o participante de pesquisa está recebendo um "VIA" do documento, assinada e com as páginas rubricadas pelo pesquisador responsável. Obs: não é aceito o termo "cópia"

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP/UNIFESP/HSF de acordo com as atribuições definidas na resolução CNS 466/12, manifesta-se por aguardar o atendimento às questões acima para a emissão de seu parecer final. De acordo com a resolução 466/12, as pendências devem ser respondidas no prazo de 30 dias, a partir da data de envio do parecer do CEP. Após esse prazo o protocolo será arquivado. Solicita-se ainda que as respostas sejam enviadas de forma ordenada, conforme os itens de considerações deste parecer, destacando a localização das possíveis alterações realizadas nos documentos do protocolo, inclusive no TCLE, se houver. Fazer as modificações necessárias também no projeto e na Plataforma Brasil. Apresentar as respostas num documento Word ou editor de texto semelhante que permita a função copiar e colar. Em caso de dúvidas sobre como responder pendências, acessar: <https://cep.unifesp.br/resposta-de-pendencias>

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_00_P PROJETO_1736942.pdf	14/09/2021 16:24:00		Aceto
Outros	cartacomvite.docx	14/09/2021 16:12:51	Élvio Bueno Garcia	Aceto
Projeto Detalhado	Projeto.docx	14/09/2021	Élvio Bueno Garcia	Aceto

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 0.016.948

Brochura Investigador	Projeto.docx	16:11:44	Elvio Bueno Garcia	Acelo
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	14/09/2021 16:09:31	Elvio Bueno Garcia	Acelo
Outros	CARTAREPOSTA.doc	14/09/2021 15:58:29	Elvio Bueno Garcia	Acelo
Outros	Questionario.docx	14/09/2021 11:38:10	Elvio Bueno Garcia	Acelo
Folha de Rosto	folha.pdf	26/07/2021 15:53:09	Elvio Bueno Garcia	Acelo
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	documento.pdf	26/07/2021 15:51:35	Elvio Bueno Garcia	Acelo

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SÃO PAULO, 15 de Outubro de 2021

Assinado por:
Paula Midori Castelo Ferraz
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 763
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.029-900
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5529-7162 E-mail: cnp@unifesp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Células-tronco na medicina regenerativa. Da terapia à estética

Pesquisador: Elvio Bueno Garcia

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 00283321.2.0000.5505

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.117.289

Apresentação do Projeto:

-Projeto CEP/UNIFESP n.058NP/2021 (parecer final)

-Trata-se de Projeto de Mestrado de RAUL CANAL (Programa de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual, UNIFESP)

-Orientador: Prof. Dr. Elvio Bueno Garcia;

-Coorientadores: Profa. Dra. Lydja Masako Ferreira e Prof. José Carvalho da Conceição Junior;

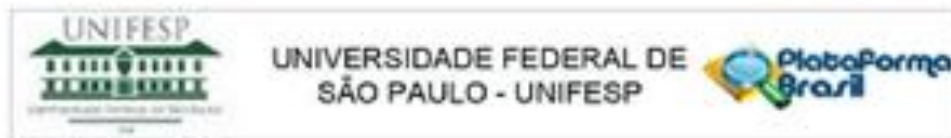
-Projeto vinculado ao Departamento de Cirurgia, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" e "Comentários e Considerações Sobre a Pesquisa" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa

(PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_178840.pdf, gerado em 26/7/2021) e do Projeto detalhado (Projeto.pdf, postado em 26/07/2021).

APRESENTAÇÃO: o projeto proposto nesta dissertação é elaborar um manual com intuito de orientar o profissional da área de saúde sobre o ambiente regulatório deste setor no Brasil, ou seja, sintetizar os requisitos técnicos-sanitários relacionados ao ciclo produtivo de células e produtos desta Terapia Avançada, assim como informar sobre os procedimentos obrigatórios para

Endereço: Rua Botucatu, 763
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.029-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5529-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 5.117.209

a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Atualmente, tanto na odontologia quanto na medicina, é atribuído um grande potencial ao uso de células-tronco, pois há a possibilidade desta se desenvolver em outras células. Portanto, as células-tronco são a promessa do futuro pela capacidade de fazer com que órgãos e tecidos se regenerem através delas. A normatização para boas práticas em células humanas para pesquisas clínicas e uso terapêutico, procedimentos legais para ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacional e requisitos para o registro de produto desta terapia avançada, com vistas a comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade para uso e comercialização no Brasil somente foram reguladas a partir de 2018, através das publicações das Resoluções da Diretora Colegiada da ANVISA n. RDC 214/2018, RDC 260/2018 e a RDC 338/2020.

-HIPÓTESE: Tendo em vista a recentíssima regulamentação do estudo e aplicação clínica das células-tronco, pretendem-se elaborar um manual uniformizador dos requisitos e exigências legais para que o profissional de saúde, dentro dos centros de processamento celular, possa pesquisar as terapias avançadas.

Objetivo da Pesquisa:

-OBJETIVO PRIMÁRIO: Realizar uma revisão bibliográfica sobre o assunto, notadamente quanto a legislação vigente no Brasil, artigos publicação, periódicos médicos e bases de artigos científicos com o intuito de elaborar um manual com as orientações compiladas sobre os procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

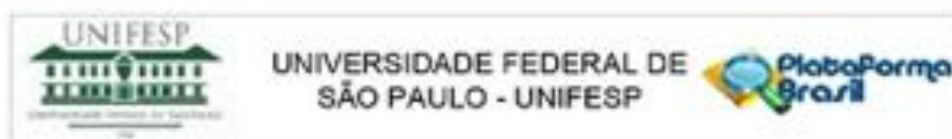
-RISCOS: Não se aplica.

-BENEFÍCIOS: Sintetizar os requisitos legais acerca dos procedimentos obrigatórios para a realização de ensaios clínicos e, por fim, orientar sobre os requisitos para o registro do produto oriundo da pesquisa clínica em células-tronco na ANVISA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TIPO DE ESTUDO: Estudo descritivo para o desenvolvimento do manual;

Endereço: Rua Botucatu, 763
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.029-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5529-7162 E-mail: osp@unifesp.br



Continuação do Parecer: 5.117.2018

LOCAL: o estudo será desenvolvido no Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

PARTICIPANTES: Participarão 15 profissionais da área de pesquisas clínicas;

PROCEDIMENTOS:

-Estudo dividido em duas etapas:

1- Na primeira etapa, a pesquisa bibliográfica do tema terá enfoque em artigos científicos pesquisados no Google Acadêmico e Medline, utilizando os descritores, em português, "manual regulação terapia avançada células tronco", "manual resolução células tronco requisitos" e "manual registro células tronco legislação brasileira", assim como será analisado as Resoluções publicadas pela Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, vinculada ao Ministério de Saúde.

2-A segunda etapa constitui na elaboração de protótipo do conteúdo e da estrutura do manual, sintetizando as informações que deverão conter, bem como a seleção do público-alvo.

Será utilizado a metodologia do Design Thinking para a elaboração do manual, que é uma abordagem à resolução de problemas que se baseia em: empatia, colaboração e experimentação.

-Validação do Manual. Para validação do conteúdo produzido neste trabalho, escolheu-se a metodologia Delphi, que consiste em validar as informações a partir de opiniões de especialistas, ou seja, um processo de avaliação da realidade contextual. O público alvo do conteúdo desenvolvido neste projeto são os profissionais de saúde. Dessa forma, serão escolhidos 15 indivíduos que atuam na área de pesquisas clínicas das células-tronco na medicina regenerativa para avaliarem o Manual produzido. Para tanto, será disponibilizado o questionário conjuntamente

(mais informações, ver projeto detalhado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

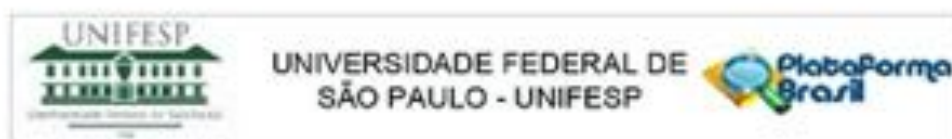
1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados. Projeto completo.

2- TCLE a ser aplicado aos participantes.

Recomendações:

RECOMENDAÇÃO 1- O parecer do CEP/UNIFESP é fortemente baseado nos textos do protocolo

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uo@unifesp.br



Continuação do Parecer: S-117-2008

encaminhado pelos pesquisadores e pode conter, inclusive, trechos transcritos literalmente do projeto ou de outras partes do protocolo. Trata-se, ainda assim, de uma interpretação do protocolo. Caso algum trecho do parecer não corresponda ao que efetivamente foi proposto no protocolo, os pesquisadores devem se manifestar sobre esta discrepância. A não manifestação dos pesquisadores será interpretada como concordância com a fidedignidade do texto do parecer no tocante à proposta do protocolo.

RECOMENDAÇÃO 2- Destaca-se que o parecer consubstanciado é o documento oficial de aprovação do sistema CEP/CONEP, disponibilizado apenas por meio da Plataforma Brasil.

RECOMENDAÇÃO 3- É obrigação do pesquisador desenvolver o projeto de pesquisa em completa conformidade com a proposta apresentada ao CEP. Mudanças que venham a ser necessárias após a aprovação pelo CEP devem ser comunicadas na forma de emendas ao protocolo por meio da Plataforma Brasil.

RECOMENDAÇÃO 4- O CEP informa que a partir da data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil. Os pesquisadores devem informar e justificar ao CEP a eventual necessidade de suspensão temporária ou suspensão definitiva da pesquisa.

RECOMENDAÇÃO 5- Os pesquisadores devem manter os arquivos de fichas, termos, dados e amostras sob sua guarda por pelo menos 5 anos após o término da pesquisa.

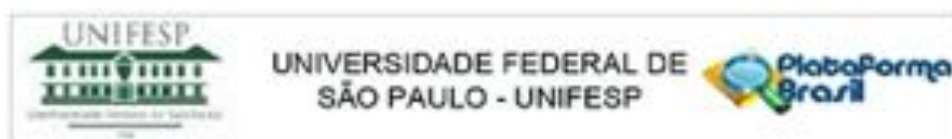
RECOMENDAÇÃO 6- Intercorrências e eventos adversos devem ser relatados ao CEP/UNIFESP por meio de notificação enviada pela Plataforma Brasil.

RECOMENDAÇÃO 7- Se na pesquisa for necessário gravar algum procedimento (exemplos: entrevistas, grupos focais), o CEP/UNIFESP recomenda que as gravações sejam feitas em aparelhos a serem utilizados única e exclusivamente para a pesquisa.

RECOMENDAÇÃO 8- Os pesquisadores deverão tomar todos os cuidados necessários relacionados à coleta dos dados, assim como, ao armazenamento dos mesmos, a fim de garantir o sigilo e a confidencialidade das informações relacionadas aos participantes da pesquisa.

Endereço: Rua Botucatu, 743
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-600
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uio@unifesp.br

Página 04 de 08



Continuação do Parecer: 5.117.208

RECOMENDAÇÃO 9- Uma vez concluída a coleta de dados, é recomendado ao pesquisador responsável fazer o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem".

RECOMENDAÇÃO 10- Se a coleta de dados for realizada em ambiente virtual, solicitamos que sigam as orientações contidas no OFÍCIO CIRCULAR Nº 2/2021/CONEP/SECNS/MS, disponível para leitura em: http://conselho.saude.gov.br/images/Officio_Circular_2_24fev2021.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer nº 5036848 de 15 de Outubro de 2021. PROJETO APROVADO.

RESPOSTA DE PENDÊNCIAS

PENDÊNCIA 1. Incluir na metodologia do projeto, qual será a procedência dos profissionais participantes. De que modo e onde serão recrutados/convidados? Se forem utilizados cartazes, mídias sociais ou enviado e-mail ou mensagem de whatsapp será necessário anexar na Plataforma Brasil os modelos dos textos que serão utilizados para análise do CEP.

RESPOSTA: Incluído no projeto o detalhamento acerca das procedências dos profissionais participantes. Em síntese, serão escolhidos profissionais pesquisadores da empresa ROric, o qual é um centro de processamento celular.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA – no convite é o pesquisador responsável Prof Dr Elvino Bueno Garcia quem efetua o comite oficial, assim como no TCLE.

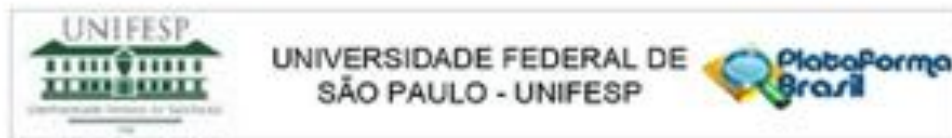
PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 2. Devem ser dadas mais informações, na metodologia do projeto, sobre a validação do Manual: de que forma os profissionais terão acesso ao manual e de que forma será aplicado o questionário de avaliação?

RESPOSTA: Os profissionais terão acesso ao manual a partir do email enviado individualmente com o link para responder os quesitos formulados na plataforma Google Formulários.

Endereço: Rua Botucatu, 745
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uo@unifesp.br

Figura 05 de 08



Continuação de Parecer: 5.117.208

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 3. De que forma será aplicado o TCLE? Essa informação deve constar na metodologia do projeto.

RESPOSTA: O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será enviado por email aos participantes.

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 4. Na metodologia do projeto, pg.17, lê-se: "Para tanto, será disponibilizado o questionário conjuntamente". Será necessário anexar na Plataforma Brasil, o questionário que será aplicado, ou uma justificativa para a falta de apresentação deste documento (conforme orientação da CONEP, qualquer teor de entrevista ou questionário utilizado em uma pesquisa deve ser analisado pelo CEP e deve ficar anexado na Plataforma Brasil, e fazer parte dos documentos referentes a esta submissão).

RESPOSTA: Foi anexo o questionário na aba de "outros".

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 5. Adequar, no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil, o campo "Riscos", no qual foi informado que não são esperados riscos. Conforme orientação da CONEP, lembramos que qualquer pesquisa com seres humanos pode causar algum risco, por mínimo que seja. No que diz respeito a esta pesquisa, por exemplo, a análise do manual e aplicação do questionário podem causar desconforto ou constrangimento para os participantes, além de existir o risco de quebra de sigilo em relação aos dados do participante.

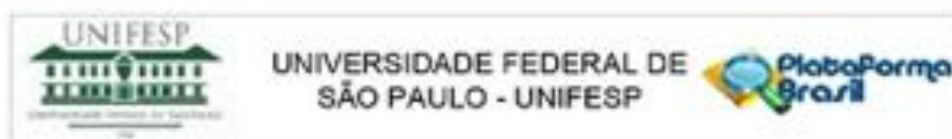
RESPOSTA: Foi incluído as informações acerca dos riscos.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA2: Não houve observação quanto a este campo, apesar de constar "pendência parcialmente atendida". De toda sorte, foi incluído as informações acerca dos riscos na aba correta.

PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Botucatu, 783
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-600
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uio@unifesp.br



Continuação do Parecer: S-117-2018

orientando)

b) Estão faltando no TCLE os itens relativos a: População da pesquisa, Danos e indenizações.

c) Na sessão "Consentimento Pós-informação" deve constar que o participante de pesquisa está recebendo um "VIA" do documento, assinada e com as páginas rubricadas pelo pesquisador responsável. Obs: não é aceito o termo "cópia"

RESPOSTA: Alterado o TCLE.

RESPOSTA 2: Alterado o TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

1 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação toda proposta de modificação ao projeto original, incluindo necessárias mudanças no cronograma da pesquisa, deverá ser encaminhada por meio de emenda pela Plataforma Brasil.

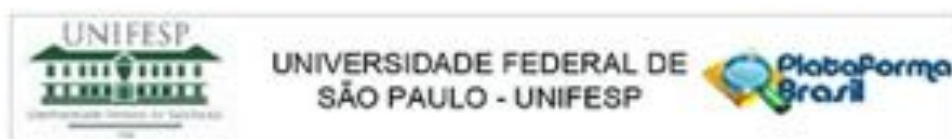
2 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P OBJETO_1796842.pdf	22/10/2021 10:18:56		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.doc	22/10/2021 10:18:01	Elvio Bueno Garcia	Aceito
Outros	cartaconvite.docx	22/10/2021 10:17:35	Elvio Bueno Garcia	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	22/10/2021 10:17:21	Elvio Bueno Garcia	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	22/10/2021 10:17:05	Elvio Bueno Garcia	Aceito
Outros	Questionario.docx	14/09/2021 11:34:10	Elvio Bueno Garcia	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	26/07/2021 15:53:00	Elvio Bueno Garcia	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador	documento.pdf	26/07/2021 15:51:35	Elvio Bueno Garcia	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 763
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-600
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uo@unifesp.br

Página 10 de 10



Continuação do Parecer: 5.117.2018

PENDÊNCIA 6. Solicita-se que o nome dos coordenadores, Profa. Dra. Lydia Masako Ferreira e Prof. José Carvalho da Conceição Junior (citados na folha de capa do projeto detalhado), sejam incluídos no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil, nos campos "Assistente" ou "Equipe de Pesquisa".

RESPOSTA: Incluído o nome da Dra. Lydia Masako no campo "equipe de pesquisa". Por uma questão de logística na turma, somente esta será a coordenadora do projeto.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 7. Em relação ao cronograma informado no formulário de informações básicas, em virtude de que o projeto ainda está em tramitação, solicitamos que as/os pesquisadoras/es verifiquem a necessidade de alterar a data de início da "Coleta / Produção de Dados" e etapas posteriores, para que haja tempo hábil entre as respostas e a aprovação pelo CEP/UNIFESP. Lembramos que nenhum estudo pode ser iniciado antes da aprovação pelo CEP/UNIFESP (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

RESPOSTA: Foi alterado o cronograma de acordo com as exigências destacada no parecer consubstanciado do CEP.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA – readequar cronograma em função das pendências.

Solicitamos avaliar e readequar com margem de forma a não gerar nova pendência.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

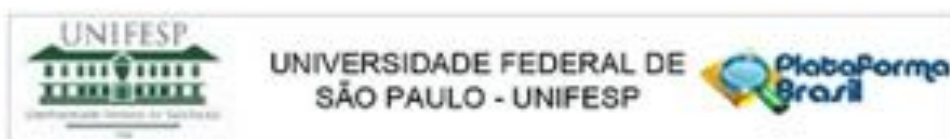
PENDÊNCIA 8. Em relação ao TCLE o documento não está em formato adequado: o TCLE não é uma declaração de autorização do participante, mas sim um convite por parte do pesquisador. Favor redigir novamente, dirigindo-se sempre ao participante (exemplos corretos: "Você está sendo convidado a participar desta pesquisa que tem como objetivo..."); o termo "cópia" também deve ser substituído pelo termo "via".

RESPOSTA: Foi elaborado um novo TCLE de acordo com as exigências destacada no parecer consubstanciado do CEP.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA - a) o pesquisador responsável Prof. Dr. Elvio Bueno Garcia deve constar como o sujeito que faz o convite e também nos contatos (aqui juntamente ao

Endereço: Rua Botucatu, 713
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1362 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uo@unifesp.br

Página 17 de 39



Continuação do Parecer: S-117/2011

Responsável	documento.pdf	26/07/2021 15:51:35	Elvio Bueno Garcia	Aceito
-------------	---------------	------------------------	--------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Novembro de 2021

Assinado por:
Paula Midori Castelo Ferraz
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 743
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.075-600
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: uo@unifesp.br