

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E ASPECTOS REGULATÓRIOS EM PESQUISAS
COM TERAPIA CELULAR**

BRUNA POCHMANN ZAMBONATO

Porto Alegre

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E ASPECTOS REGULATÓRIOS EM PESQUISAS
COM TERAPIA CELULAR**

BRUNA POCHMANN ZAMBONATO

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lúcia Mariano da Rocha Silla
Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2016

CIP - Catalogação na Publicação

Zambonato, Bruna Pochmann
BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E ASPECTOS REGULATÓRIOS EM
PESQUISAS COM TERAPIA CELULAR / Bruna Pochmann
Zambonato. -- 2016.
65 f.

Orientadora: Lucia Silla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. terapia celular. 2. pesquisa clínica. 3. boas
práticas clínicas. 4. regulação. I. Silla, Lucia,
orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Lisiane Giardi Paskulin

Dra. Maria Aparecida Lima da Silva

Prof. Dr. José Roberto Goldim

Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier

AGRADECIMENTOS

*Agradeço, primeiramente, a Deus, pelo dom da vida, por me dar forças, fé, coragem,
serenidade e por me permitir trabalhar com o que gosto;*

*À Dra. Lucia, pela orientação, colaboração, incentivo e por acreditar em mim e no
meu trabalho;*

Ao Nathan Bugs, pela ajuda e colaboração para a realização desta dissertação;

*Aos colegas de trabalho, que me receberam muito bem no laboratório, contribuíram
para o meu crescimento profissional e tornaram-se além de companheiros para um
bom café, grandes amigos;*

À Dra Márcia Fernandes, pelas contribuições na parte jurídica desta dissertação;

*Ao meu marido, pelas contribuições, pelo amor e pelo apoio incondicional de
sempre;*

*Ao meu casal de “cãopanheiros”, que apesar de não falarem, sempre estão ao meu
lado demonstrando amor e consolo, mesmo quando dormindo;*

*Às minhas amigas da Igreja, irmãs pela fé, que contribuíram orando e me dando
suporte emocional durante todo o tempo;*

*Por último e não menos importante, à minha família, por ser minha base, por me dar
forças e acreditar sempre no meu potencial.*

RESUMO

No campo da pesquisa clínica, o manual de Boas Práticas Clínicas (BPC) é um padrão de qualidade que garante não só que a segurança, os direitos e o bem-estar dos participantes destes estudos sejam protegidos, mas também que a credibilidade e precisão dos dados sejam garantidas. Com o avanço das pesquisas envolvendo terapia celular (TC), são necessários a mesma atenção e acompanhamento dado a ao estudo clínico envolvendo fármacos. Além disso, é necessário que a TC trabalhe de acordo com as Boas Práticas de Manufatura (BPM) desenvolvendo um alto padrão de qualidade para produção celular. O objetivo deste estudo foi discutir as BPC, BPM e os aspectos regulatórios em pesquisa clínica com TC. Trata-se de uma pesquisa com abordagem qualitativa, de cunho exploratório e com revisão bibliográfica, desenvolvida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Do mesmo modo em que ocorrem com pesquisas farmacológicas, pesquisas com terapia celular devem seguir os parâmetros de BPC e BPM, além de obedecer às legislações pertinentes. É necessário, além de infraestrutura autorizada e capacitada a produzir o produto em estudo, uma equipe multiprofissional treinada, com um amplo conhecimento acerca de BPC, BPM e legislações pertinentes ao tema, garantindo, assim, segurança e rigor na condução deste tipo de estudo.

Descritores: Pesquisa Clínica, Terapia Celular, Célula-tronco, Protocolos, Boas Práticas de Manufatura, Regulação, Lei.

ABSTRACT

In the field of clinical research, the Good Clinical Practice (GCP) manual is a quality standard that ensures not only the safety, rights and welfare of participants, but also that the credibility and accuracy of the data are guaranteed. Due to the advancement in research involving cell therapy (CT), the same attention and monitoring as a clinical study involving drugs becomes necessary. In addition, CT works in compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) developing a high quality standard for cell production. The objective of this study was to discuss GCP, GMP and regulatory aspects of clinical research with CT. This is a qualitative research of exploratory nature and literature review, developed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As with pharmacological research, cell therapy research should follow the GCP and GMP parameters, in addition to complying with the relevant legislation. It is necessary, in addition to an authorized infrastructure capable of producing the product under study, a multi-professional group trained, with a wide knowledge about GCP, GMP and relevant legislations, thus ensuring safety and rigor in the conduction of this type of study.

Keywords: Clinical Trial, Cell Therapy, Stem Cell, Protocols, Good Manufacturing Practices, Regulation, Law.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Mapa mundial com o número de estudos com terapia celular por região Página 31

Figura 2 Estratégia de busca de referências bibliográficas Página 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Resoluções da ANVISA que tratam sobre o uso de células Página 27

LISTA DE SIGLAS E ABREVEATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas práticas clínicas
BPM	Boas práticas de manufatura
BPFM	Boas práticas de fabricação de medicamentos
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão nacional de ética em pesquisa
CRF	<i>Case Report Form</i>
CTC	Centro de tecnologia celular
CTTC-HCPA	Centro de Tecnologia e Terapia Celular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
CTA	Célula-tronco adulta
CTE	Célula-tronco embrionária
CTH	Célula-tronco hematopoiética
CTM	Célula-tronco mesenquimal
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good clinical practices</i>
GMP	<i>Good manufacturing practices</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
NK	<i>Natural killer</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Pesquisa clínica
PP	Pesquisador principal
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
TC	Terapia celular
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de célula-tronco hematopoiética

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	16
2.2 PRIMEIRA PARTE: BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E BOAS PRÁTICAS DE MANUFATURA EM PESQUISAS.....	17
2.2.1 Pesquisa Clínica.....	17
2.2.2 Boas Práticas Clínicas.....	18
2.2.2.1 Fases de Pesquisa.....	19
2.2.2.1.1 Pesquisa de Fase I.....	19
2.2.2.1.2 Pesquisa de Fase II.....	20
2.2.2.1.3 Pesquisa de Fase III.....	20
2.2.2.1.4 Pesquisa de Fase IV	21
2.2.2.2 Protocolos de Pesquisa.....	21
2.2.2.3 Consentimento Livre e Esclarecido	21
2.2.2.4 Responsabilidade do Patrocinador.....	22
2.2.2.5 Pesquisador Principal e Equipe Multiprofissional	22
2.2.2.6 Documentos Obrigatórios.....	24
2.2.3 Boas Práticas de Fabricação.....	26
2.3 SEGUNDA PARTE: ASPECTOS REGULATÓRIOS DA PESQUISA CLÍNICA.	27
2.4 TERCEIRA PARTE: O USO DE TERAPIA CELULAR EM PESQUISAS	31
2.4.1 Células-tronco e Terapia Celular	31
2.4.2 Terapia celular e pesquisas envolvendo seu uso.....	32
2.4.3 Centro de Tecnologia Celular.....	35
2.4.3.1 Pesquisas desenvolvidas pelo CTTC-HCPA.....	36
3. JUSTIFICATIVA.....	39
4. OBJETIVOS.....	40
4.1 Objetivo geral	40
4.2 Objetivos específicos.....	40
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
6. ARTIGO	Erro! Indicador não definido.
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45

8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	46
-------------------------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

Pesquisa clínica (PC) é qualquer investigação científica realizada em seres humanos que tenha como objetivo avaliar os efeitos de produtos em análise (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012). Seu desenvolvimento ocorreu através da averiguação de novos fármacos, pesquisando segurança e eficácia em voluntários saudáveis e doentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Boas práticas clínicas (BPC) são caracterizadas como um padrão de qualidade utilizado em todos os estudos que envolvam a participação de seres humanos. A utilização deste padrão de qualidade garante não só que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes sejam protegidos, como também, que a credibilidade e precisão dos dados e dos resultados do estudo clínico sejam garantidas (HOECHST-MARION ROUSSEL, 1997).

Atualmente, pesquisas com células-tronco, que são células capazes de se diferenciar em diversos tecidos, estão em crescimento para o tratamento de diversas condições. A pesquisa envolvendo o uso dessas células é um campo em franca expansão e de interesse científico, visto o potencial terapêutico e regenerativo dessas células, sendo considerada uma grande promessa para o tratamento de diversas patologias (TROUNSON et al, 2011; AU et al, 2012).

Diversos estudos clínicos estão sendo desenhados para avaliar a eficácia e segurança da terapia celular em humanos (AU et al, 2012). Segundo o *clinicaltrials.gov*, uma base de dados online mundialmente utilizada, podemos encontrar aproximadamente 226.700 estudos registrados, sendo quase 31.000 ensaios clínicos com terapia celular (USA, 2016).

Com o aumento do número de estudos clínicos em terapia celular, onde o “medicamento” administrado são células com potencial terapêutico, são necessários a mesma atenção e acompanhamento dados ao estudo clínico envolvendo fármacos. É de fundamental importância investigar a dosagem correta, segurança, exequibilidade, possíveis eventos adversos e benefícios dessa nova abordagem terapêutica. Os ensaios clínicos que objetivem comprovar a eficácia terapêutica de células expandidas *ex-vivo* devem obedecer às mesmas diretrizes de PC estabelecidas nas legislações vigentes e seguir os manuais de BPC.

É necessário pontuar que, ao contrário das pesquisas da indústria farmacêutica, a maioria das pesquisas envolvendo células expandidas em laboratório ocorre no ambiente acadêmico, onde os pesquisadores não são necessariamente treinados em BPC e não tem infraestrutura adequada.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) há um Centro de Tecnologia e Terapia Celular (CTTC-HCPA) em funcionamento que desenvolve PC com terapia celular. O CTTC trabalha de acordo com as Boas Práticas de Manufatura (do inglês – Good Manufacturing Practices – GMP), desenvolvendo um alto padrão de qualidade para produção celular.

Garantimos a segurança do paciente em uso de terapia celular não só através da produção celular de acordo com as Boas Práticas de Manufatura (BPM), mas também aplicando às BPC. O estabelecimento das BPC associados às BPM soma ao processo de produção celular, por si só bastante complexo, todo um repertório regulatório ainda não estabelecido e não seguido no Brasil. Embora, a priori, células são “fármacos” biológicos, os riscos associados não estão incluídos nas BPC. A complexidade de se associar BPM com BPC pode levantar questões éticas e inconsistências relevantes, insuspeitadas.

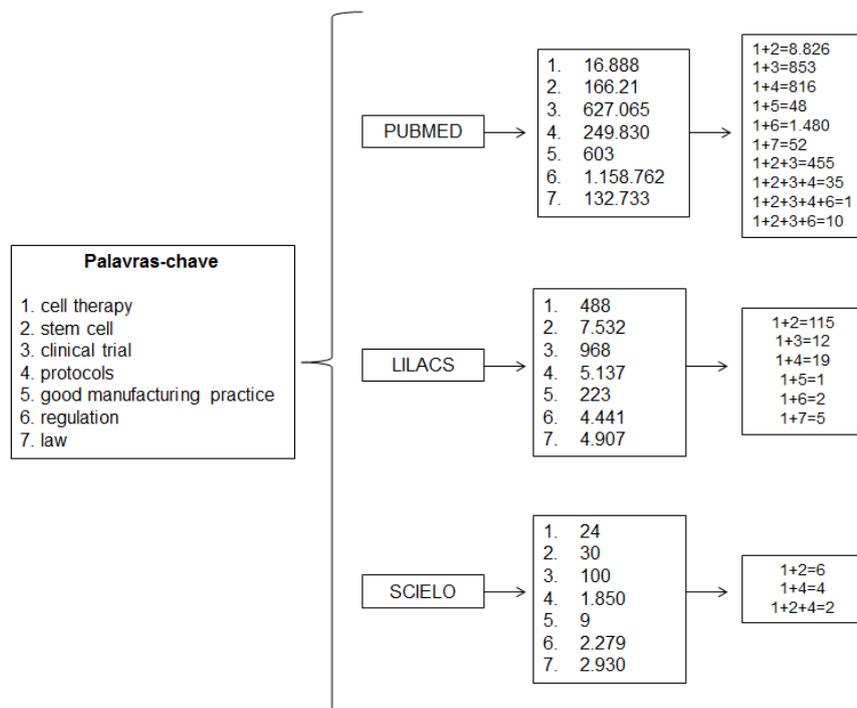
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

A revisão de literatura abrange a caracterização de pesquisa clínica, boas práticas clínicas, boas práticas de produção e regulamentação com o foco em terapia celular no Brasil. A estratégia de busca foi realizada através das bases de dados: Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e LILACS, na qual se buscou artigos disponíveis online, em todas as línguas, através dos termos “Clinical Trial”, “Cell Therapy”, “Stem cell”, “Protocols”, “Good Manufacturing Practice”, “Regulation” e “Law” e suas combinações.

Além disso, utilizou-se também capítulos de livros, o website clinicaltrials.gov, busca na web, artigos conhecidos pelo grupo de pesquisa e legislações pertinentes ao tema.

Figura 2: Estratégia de busca de referências bibliográficas



Fonte: Elaborado pela autora (2016).

2.2 PRIMEIRA PARTE: BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E BOAS PRÁTICAS DE MANUFATURA EM PESQUISAS

2.2.1 Pesquisa Clínica

Pesquisa clínica (PC) é definida como uma investigação científica em seres humanos com o objetivo de analisar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos, farmacocinéticos e observar os possíveis eventos adversos dos produtos em averiguação (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012). O desenvolvimento da PC ocorreu através da investigação de novos fármacos, pesquisando a sua segurança e eficácia em voluntários (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Através do Código de Nuremberg em 1947 que começou a ser discutido os critérios para desenvolvimento de pesquisas com seres humanos, incluindo, entre outros aspectos, a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os princípios éticos foram incrementados em 1964 através da Declaração de Helsinque e a harmonização das pesquisas a nível mundial ocorreu em 1990 através da Conferência Internacional da Harmonização, sendo implementadas as boas práticas clínicas (BPC) em 1996 (GOLDIM, 2015).

No Brasil, a PC foi regulamentada pela Resolução número 196 do Conselho Nacional de Saúde, que aprovou e regulou as normas de PC envolvendo seres humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996). A legislação em vigor, atualmente, é a Resolução número 466 de 12 de dezembro de 2012, que regula as pesquisas com seres humanos. Essa resolução apresenta aspectos éticos, TCLE, riscos e benefícios, protocolo de pesquisa, sistema CEP/CONEP, responsabilidades do pesquisador, entre outros itens de regulamentação da pesquisa com seres humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

O Brasil também segue o manual Boas Práticas Clínicas: Documentos das Américas e Boas Práticas Clínicas - Grupo Mercado Comum (MERCOSUL) para garantir que os estudos sigam as diretrizes de boas práticas clínicas (LARANJEIRA et al., 2007).

2.2.2 Boas Práticas Clínicas

Boas Práticas Clínicas (BPC) são caracterizadas como um padrão de qualidade científico e ético utilizados em pesquisas que envolvem a participação de seres humanos. Esse padrão de qualidade se caracteriza por englobar o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos, garantindo que os dados e os resultados relatados tenham credibilidade e precisão, além de proteger os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes de pesquisa (OPAS, 2005).

As BPC são apresentadas em forma de um manual que garante que todas as pesquisas clínicas envolvendo seres humanos sigam um padrão de qualidade. O manual de BPC deve ser utilizado em conjunto com os princípios éticos e com as normas regulatórias aplicáveis (HOECHST-MARION ROUSSEL, 1997).

Os princípios das BPC incluem que em toda PC deverá prevalecer o bem estar do participante, assim como, deverá ser garantido respeito à sua integridade física e psíquica. Além disso, os princípios éticos que estão, principalmente, na Declaração de Helsinque devem ser atendidos, assegurando respeito, beneficência e justiça aos participantes de pesquisa (OPAS, 2005). Da mesma forma, os estudos deverão seguir e cumprir o protocolo de pesquisa, que deverá ter sido aprovado por órgão competente e todos os participantes deverão assinar um TCLE (OPAS, 2005).

O manual Boas Práticas Clínicas: Documentos das Américas possui nove capítulos mais cinco anexos, contendo, principalmente, princípios, TCLE, responsabilidades do investigador e patrocinador e protocolo (OPAS, 2005). Já o Boas Práticas Clínicas MERCOSUL possui 13 capítulos mais anexos, contemplando itens como obrigações, requisitos e documentos (MERCOSUL, 1996).

A seguir, serão discutidos alguns itens importantes que constam nos manuais de BPC.

2.2.2.1 Fases de Pesquisa

2.2.2.1.1 Pesquisa de Fase I

Pesquisas de Fase I são o primeiro estudo a serem realizados em seres humanos e são compostos por um baixo número de participantes, voluntários e, geralmente, saudáveis. Em algumas patologias específicas, como o câncer, por exemplo, são incluídos pacientes doentes que não apresentaram resposta terapêutica a nenhum outro tratamento disponível e nos quais a nova droga poderá oferecer algum benefício terapêutico. Estas pesquisas têm de 10 a 80 participantes, não ultrapassando 100 e são desenhadas para estabelecer a dose do medicamento em estudo, segurança, tolerabilidade terapêutica e farmacocinética. A recomendação é que a dose máxima administrada seja 1/10 da dose segura nos estudos pré-clínicos e que os sujeitos não sejam expostos a mais de três doses. Ao fim desta fase, são estabelecidos a dose e o regime posológico, bem como, realiza-se uma avaliação de segurança do preparado (GOLDIM, 2007; MERCOSUL, 1996).

2.2.2.1.2 Pesquisa de Fase II

Essa fase de pesquisa, também chamada de pesquisa terapêutica piloto, visa avaliar a eficácia terapêutica e a segurança do produto em investigação. Ela pode ser dividida em fase 2a, na qual doses são testadas em amostras pequenas de pessoas e, geralmente, em uma única dose. Já na fase 2b são incluídas amostras maiores de pacientes, cerca de 100 a 1000 participantes. Nesta fase já é possível verificar a ocorrência de alguns eventos adversos, estabelecer a relação dano-benefício e determinar os intervalos de dose e o regime de administração (GOLDIM, 2007; MERCOSUL, 1996).

2.2.2.1.3 Pesquisa de Fase III

Após os estudos fases 1 e 2 demonstrarem de forma clara quais os riscos associados à nova droga, segurança e efeito terapêutico potencial, a fase 3, ou pesquisa terapêutica ampliada, busca avaliar o resultado risco/benefício a curto e longo prazo e se os efeitos terapêuticos tem significância estatística e relevância clínica. É realizada com um número superior a 3000 participantes e geralmente é feita em inúmeras instituições, incluindo, frequentemente, centros em outros países. Pode ser proposta por indústrias farmacêuticas ou grupo de pesquisadores independentes para comparar o novo produto com o tratamento reconhecido como sendo padrão; não havendo tratamento padrão, é feita a comparação com placebo. É importante nesta fase o monitoramento clínico continuado (GOLDIM, 2007; MERCOSUL, 1996).

2.2.2.1.4 Pesquisa de Fase IV

Esta fase é realizada já com o produto comercializado. Ela serve para confirmar o valor terapêutico, estabelecer a incidência de reações adversas já conhecidas ou documentar e acompanhar as novas - que ainda não se tinha conhecimento - especialmente, toxicidade, interações medicamentosas e segurança. É nesta fase que se realizam os estudos de farmacoepidemiologia, farmacovigilância e bioequivalência (GOLDIM, 2007; MERCOSUL, 1996).

2.2.2.2 Protocolos de Pesquisa

Protocolo é o nome dado ao documento que deve conter: título, nome do pesquisador, nome dos centros, colaboradores e profissão, nome do patrocinador, se houver, objetivo e motivos para execução do estudo, aspectos éticos, cronograma, descrição do estudo, critérios de seleção dos participantes, tratamentos envolvidos, métodos de avaliação da eficácia e dos eventos adversos, procedimentos para o registro da informação, métodos para avaliação das informações e metodologia estatística, bibliografia consultada, resumo, formulários para registro clínico dos indivíduos, princípios ativos ou placebos, combinações e modificações, quando houver (OPAS, 2005).

2.2.2.3 Consentimento Livre e Esclarecido

Processo pelo qual o participante de pesquisa afirma a voluntariedade e aceite em participar do estudo após receber todas as informações pertinentes e sanar suas dúvidas. O TCLE é o documento em que o participante e o pesquisador assinam e datam para documentar esse aceite. Esse documento deve ser obtido antes de iniciar a participação do indivíduo no estudo e deve conter informações

sobre o estudo, objetivos, tratamentos, procedimentos, riscos e benefícios, garantia de confidencialidade, duração, que a participação é voluntária e que o participante pode se retirar do estudo a qualquer momento (OPAS, 2005).

2.2.2.4 Responsabilidade do Patrocinador

O patrocinador é o responsável por desenhar o estudo, designar médicos para assessoramento, selecionar o investigador principal, designar tarefas e funções relacionadas ao estudo, financiamento, notificação/submissão às autoridades regulatórias, informações sobre o produto, fabricação, acondicionamento, etiquetagem e codificação do produto, fornecimento e manipulação do produto, garantia de qualidade e controle de qualidade, administração do estudo, manipulação de dados e custódia dos registros, acesso aos registros, informação de segurança, relatório de reações adversas ao produto, monitoramento, auditoria, relatórios e transferência de suas tarefas para uma organização de investigação por contrato (OPAS, 2005).

2.2.2.5 Pesquisador Principal e Equipe Multiprofissional

O pesquisador principal (PP) é o responsável pela realização da PC de acordo com as BPC e legislações pertinentes. Ele deverá ser apto para tal função e conhecer profundamente o produto em investigação (OPAS, 2005).

O correto registro, armazenamento, confidencialidade e rastreamento das informações, assim como manter registros atualizados ao comitê de ética em pesquisa (CEP), aplicar o TCLE, cuidar adequadamente do material de estudo, são algumas de suas atribuições (OPAS, 2005).

Durante e após o estudo deverá ser garantido ao participante de pesquisa atendimento médico apropriado em caso de evento adverso e o médico responsável por ele deve ser informado sobre sua participação no ensaio clínico. Se no término do estudo a interrupção do produto em investigação colocar o participante em risco, deverá haver continuidade do tratamento (OPAS, 2005).

O protocolo deverá ser seguido e deverá conter todas as informações acerca do estudo e todos os dados coletados deverão ser consistentes, legíveis e deverão ser guardados por no mínimo dois anos após aprovação do produto (OPAS, 2005).

Quando não há patrocinador, o PP é o responsável por desempenhar todas as responsabilidades do patrocinador, realizando desde o custeio da pesquisa até a fabricação do produto, sendo muito importante garantir as boas práticas de fabricação (OPAS, 2005).

Além disso, o PP deverá dispor de uma equipe multidisciplinar qualificada e que esteja informada sobre o protocolo através de treinamentos (OPAS, 2005). Para a equipe multidisciplinar de profissionais atuar, eles devem ser devidamente capacitados e possuir funções e deveres bem estabelecidos, segundo o manual de BPC. Essa equipe poderá receber algumas funções delegadas pelo PP, que deverá manter uma lista atualizada, datada e assinada com tais informações. Essa equipe, geralmente, é formada por médicos pesquisadores, coordenadores de estudos clínicos, enfermeiros e pessoal administrativo, podendo, também, incluir outros profissionais como farmacêuticos, biomédicos, nutricionistas, fisioterapeutas, entre outros. Além disso, o centro deve ser especialmente preparado para o desenvolvimento da pesquisa clínica (CARNEIRO; ANDRADE; BASTOS, 2009).

2.2.2.6 Documentos Obrigatórios

Existem alguns documentos que são obrigatórios para realizar o desenvolvimento de um ensaio clínico. Com eles é possível garantir a qualidade dos dados produzidos e demonstrar o cumprimento das BPC e de exigências regulatórias (OPAS, 2005).

Os documentos essenciais para o início de um ensaio clínico são: brochura do investigador; ficha clínica (CRF, do inglês *case report form*), informações fornecidas aos participantes no formato de TCLE, anúncios ou panfletos; aspectos financeiros do estudo, como acordo entre investigador, instituição e patrocinador; seguro, quando requerido; acordo assinado entre as partes envolvidas no estudo; aprovação do estudo no CEP pertinente; composição do CEP documentando que ele é constituído de acordo com as BPC; autorização/aprovação/notificação do protocolo à autoridade regulatória, quando necessário; *curriculum vitae* e documentos que evidenciem as aptidões do investigador; valores de referência para procedimentos médicos/laboratoriais/técnicas e/ou testes incluídos no protocolo; documento que comprove a adequabilidade da instalação para realizar testes requeridos e sustentar confiabilidade dos resultados; amostra da etiqueta fixada no recipiente do produto em investigação, com o cumprimento de regulamentações aplicáveis de etiquetagem; instrução para manipulação do produto; registro de envio do produto, com data, lote e método de transporte; certificado de análise do produto, com identidade, pureza e potência; procedimentos de decodificação para estudos cegos; lista máster de designação randomizada; relatório de monitoramento pré-estudo, documentando que o centro é adequado para o estudo e relatório de monitoramento de início do estudo, documentando que os procedimentos foram revisados com o investigador e equipe (OPAS, 2005).

Durante a condução do estudo, além de ter os documentos relatados anteriormente em arquivo, são necessários: atualização da brochura do investigador; qualquer revisão referente a protocolo, TCLE ou qualquer informação escrita entregue aos participantes; aprovação do CEP para emendas do protocolo, TCLE ou informações entregues; autorização/aprovação/notificação de emendas à autoridade regulatória; atualização de valores/variações de procedimentos técnicos/testes médicos/laboratoriais; atualização de documentos de que os testes continuam sendo adequados durante o estudo; documento de envio do produto; certificado de análise de novos lotes; relatório de visitas de monitoramento; documentar comunicações relevantes como cartas, notas de assembleias e notas de ligações telefônicas; documentos fonte, registrando a existência do participante e comprovando integridade dos dados coletados; fichas clínicas assinadas, datadas e preenchidas; documento com correções das fichas clínicas; notificação do investigador ao patrocinador sobre eventos adversos graves e relatórios relacionados; notificação às autoridades regulatórias e CEP sobre reações adversas graves inesperadas e informações de segurança; notificação do patrocinador ao investigador sobre informações de segurança; relatórios parciais ou anuais ao CEP e autoridades; lista de seleção de participantes; lista de códigos de identificação dos participantes; contabilidade do produto; folha de assinaturas e rubricas de todas as pessoas autorizadas a registrar dados e/ou correções nas fichas clínicas; registro de fluidos corporais/amostras de tecidos retidos, se houver (OPAS, 2005).

Após concluir o ensaio clínico, além de todos os documentos anteriores, também deverão constar no arquivo: contabilidade do produto; documentação de destruição do produto não utilizado; lista completa de código de identificação dos participantes; certificado de auditoria, se necessário; relatório final de monitoramento

de encerramento do estudo; designação do tratamento e documentação de decodificação; relatório final do investigador ao CEP e autoridades regulatórias, quando aplicável e relatório do estudo clínico, documentando resultados e interpretação do estudo (OPAS, 2005).

2.2.3 Boas Práticas de Fabricação

Boas práticas de fabricação envolvem o uso de instrumentação adequada e da adoção de procedimentos adequados por pessoal treinado (GIROLAMO *et al.*, 2014). Este regulamento garante que os produtos produzidos sejam seguros, puros, e eficazes. Assim, todos os aspectos da fabricação devem ser monitorados: gestão de garantia de qualidade, pessoal, instalações e equipamento, documentação, produção e controle de qualidade (SENSEBÉ; BOURIN; TARTE, 2011).

As boas práticas de fabricação de medicamentos (BPFM) são regidas pela resolução número 17 de 2010 e se destina a todas as operações envolvidas com a produção de medicamentos, incluindo ensaios clínicos. Segundo as BPFM deverá ser assegurada a garantia de qualidade do produto (ANVISA, 2010a).

As BPFM são aplicadas para assegurar que os produtos sejam produzidos com alto padrão de qualidade, apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro, além de diminuir os riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, como: contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto (ANVISA, 2010a).

O pessoal deve ser qualificado e ser em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades de produção, bem como participar de treinamentos periódicos. As instalações devem ser adequadas e os equipamentos e materiais devem ser compatíveis com as operações realizadas. Deve haver auto-

inspeção e auditorias de qualidade e a documentação de todos os processos deve estar impressas e facilmente disponíveis (ANVISA, 2010a).

O ambiente deve possuir alto nível de sanitização e higiene abrangendo tanto pessoal, instalações, equipamentos e utensílios, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção quanto qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto (ANVISA, 2010a).

2.3 SEGUNDA PARTE: ASPECTOS REGULATÓRIOS DA PESQUISA CLÍNICA

A Constituição Federal do Brasil tem como um de seus fundamentos a dignidade da pessoa humana e engloba a saúde como um direito social. A saúde é tida como um direito de todos e dever do Estado, tendo as ações e serviços públicos de saúde, integradas a uma rede regionalizada e hierarquizada, um sistema único, que possui como diretrizes a descentralização, o atendimento integral e a participação da comunidade (BRASIL, 1988).

Ainda no que se refere ao tema saúde, a Constituição Federal, estabelece no § 4º do seu artigo 199:

[...]

§ 4º A lei disporá sobre as condições e os requisitos que facilitem a remoção de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento, bem como a coleta, processamento e transfusão de sangue e seus derivados, sendo vedado todo tipo de comercialização.

[...]

A partir do que cita esta determinação, que é de hierarquia máxima na ordem jurídica nacional, deve ocorrer a regulamentação envolvendo terapia e pesquisas com células humanas.

Apesar da vigência da Lei nº 9.434/1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e da Lei nº 11.105/2005, que estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados e seus derivados, verifica-se que a legislação nacional não contempla de forma satisfatória os procedimentos de pesquisa e terapia celular, limitando-se a apresentar algumas resoluções técnicas editadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), bem como do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 1997; BRASIL, 2005).

Apesar disso, a ANVISA participou significativamente no processo de regulação de PC com TC, aprovando oito Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e submetendo cinco consultas públicas do ano de 2003 a 2013 (NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015). Até 2009, a ANVISA apenas regulava aspectos concentrados no sangue, medula óssea e células reprodutivas (FREITAS, 2015). Com a implementação da RDC número nove, de 14 de março de 2011, foram estabelecidos os requisitos técnicos e sanitários mínimos que um centro de tecnologia celular deve possuir, resultando na criação de normas para a produção, armazenamento e distribuição de derivados avançados de terapia celular. Apesar dessa RDC, o Brasil ainda não possui uma regulamentação específica sobre o tema, não havendo normas que determinem quais procedimentos e ensaios devem ser realizados para que a TC seja usada com segurança e eficácia em humanos (NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015).

As resoluções da ANVISA em vigor que se aplicam ao manuseio celular estão resumidas na tabela abaixo.

Tabela 1 - Resoluções da ANVISA que tratam sobre o uso de células

Resolução	Ementa	Referência
RDC nº 56 / 2010	Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional.	ANVISA, 2010b
RDC nº 9 / 2011	Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia.	ANVISA, 2011a
RDC nº 23 / 2011	Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos.	ANVISA, 2011b
RDC nº 19 / 2012	Altera o Art. 90 e revoga os artigos 79, 80, 81, 82, 83, 84 e	ANVISA, 2012

	os Anexos I e II da RDC nº 56 de 2010.	
RDC nº 34 / 2014	Dispõe sobre as boas práticas no ciclo do sangue. Regulamento Sanitário que estabelece os requisitos de boas práticas para serviços de hemoterapia que desenvolvam atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue e para serviços de saúde que realizem procedimentos transfusionais, incluindo captação de doadores, coleta, processamento, testagem, controle de qualidade e proteção ao doador e ao receptor, armazenamento, distribuição, transporte e transfusão.	ANVISA, 2014
RDC nº 72 / 2016	Altera a redação dos arts.19, 20, 21 e 22 da RDC nº 23 de 2011.	ANVISA, 2016a
RDC nº 75 / 2016	Altera alguns artigos da RDC Nº 34 de 2014.	ANVISA, 2016b

Fonte: Elaborado pela autora. 2016.

2.4 TERCEIRA PARTE: O USO DE TERAPIA CELULAR EM PESQUISAS

2.4.1 Células-tronco e Terapia Celular

A terapia celular é uma opção de tratamento que envolve o uso de células humanas e está sendo estudada para o tratamento de diversas patologias. Ela é definida como a administração de células inteiras vivas ou da maturação de uma população celular específica em um doente (AMERICAN SOCIETY OF GENE & CELL THERAPY, 2016). Para realizar a TC, podem ser usadas células tecido específicas e células-tronco provenientes de sangue periférico, medula óssea e cordão umbilical (INCTC, 2016). Células-tronco são células que possuem propriedade de autorrenovação, mantendo-se indiferenciadas e, também, capacidade de diferenciação em linhagens celulares distintas (AL-RUBEAI; NACIRI, 2014).

As células-tronco são divididas em células-tronco embrionárias (CTE) e células-tronco adultas (CTA). As CTE são células derivadas da massa celular interna do blastocisto embrionário e as CTA são obtidas a partir de diferentes tipos de tecidos como medula óssea, polpa dentária, células progenitoras neurais, sangue de cordão umbilical, entre outros. As CTA mais conhecidas e primeiramente estudadas foram as células-tronco hematopoiéticas (CTH) que são usadas para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). O TCTH é a única terapia celular com indicações estabelecidas e eficácia comprovada (AL-RUBEAI; NACIRI, 2014).

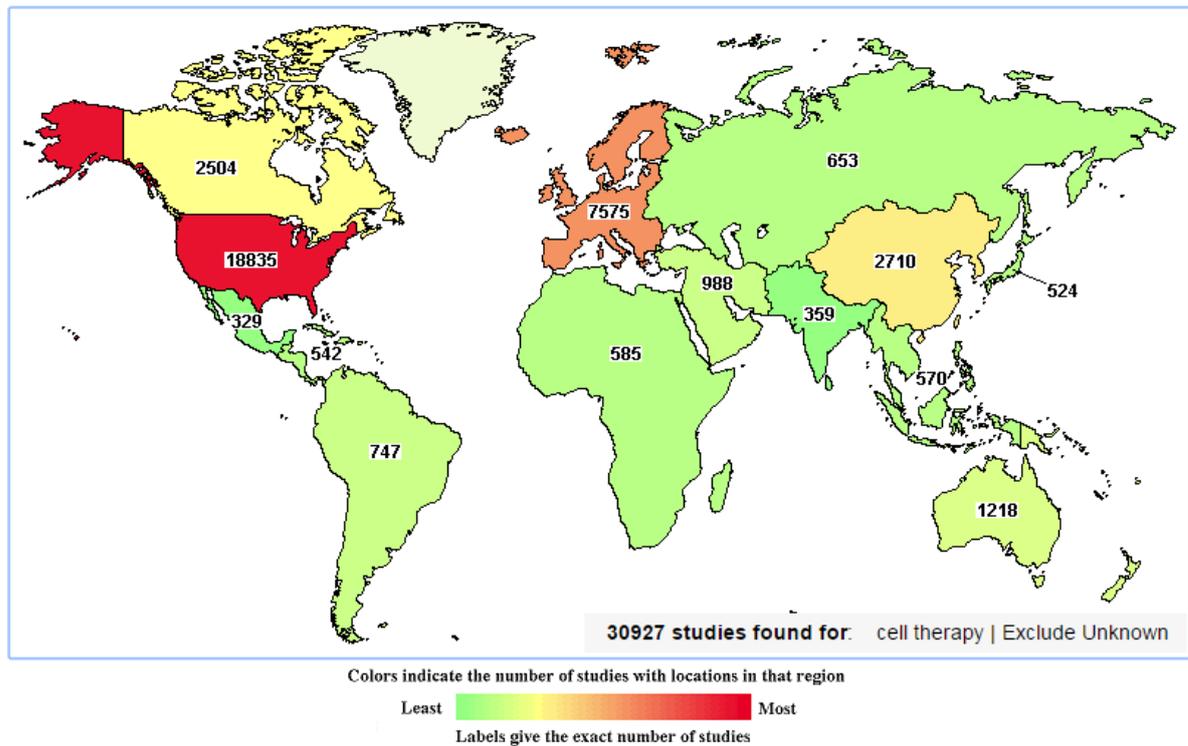
Atualmente, diversos estudos com terapia celular estão em desenvolvimento para tratar diferentes patologias. Ensaios clínicos que utilizam CTA estão sendo realizados para tratar doenças cardíacas, diabetes, lesão medular, distúrbios neurológicos, doenças hepáticas e intestinais, lesão da retina, distrofias musculares,

entre outros (AL-RUBEAI; NACIRI, 2014). Já estudos que utilizam células tecido específicas, como células *natural killer* (NK), células T, células dendríticas e ilhotas pancreáticas estão sendo desenvolvidos para o tratamento de doenças como leucemias agudas, mieloma múltiplo, tumores sólidos, doença do enxerto contra o hospedeiro, diabetes, entre outras (USA, 2016). Espera-se que no futuro a terapia celular possa tratar doenças atualmente incuráveis (NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015).

2.4.2 Terapia celular e pesquisas envolvendo seu uso

Diversos estudos clínicos estão sendo realizados com terapia celular para o tratamento de diferentes patologias, chegando a quase 31.000 estudos no mundo (USA, 2016). Segundo o *clinicaltrials.gov*, uma base de dados online mundialmente utilizada, podemos encontrar aproximadamente 226.700 estudos registrados. Destes, cerca de 31.000 são ensaios clínicos com terapia celular, sendo quase 500 destes realizados no Brasil, conforme mostra a Figura 1 (USA, 2016). No Brasil, há o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), para cadastro de estudos experimentais e não experimentais. Atualmente, estão registrados aproximadamente 3.300 estudos, sendo que entre estes, não há registro de qualquer estudo clínico em terapia celular (MINISTERIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 1 - Mapa mundial com o número de estudos com terapia celular por região.



Fonte: Clinical trials (2016).

Na Europa, desde 2001, os produtos com terapia gênica, terapia com células somáticas e engenharia de tecidos, também são considerados como droga. Assim, eles devem cumprir as mesmas condições rigorosas exigidas para a produção de drogas, principalmente, definindo sua atividade, eficácia, segurança e dose necessária, assim como, serem produzidas de acordo com as BPM (GIROLAMO *et al.*, 2014, NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015). As células também são consideradas medicamento de terapia avançada e são produzidas sob o Regulamento Europeu número 1.394/2007, que contém regras para a autorização, supervisão e requisitos técnicos relativos ao resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo. Além disso, a produção celular deve estar de acordo com as BPM (SENSEBÉ; GADELORGE; FLEURY-CAPPELLESSO, 2013).

A Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos da América (EUA), publicou em 2012, um artigo descrevendo como eles regulamentam as pesquisas envolvendo terapia celular para uma aplicação segura e correta, ressaltando que, assim como em outros ensaios clínicos, o uso de terapia celular deve testar a segurança, a identidade, a pureza e a potência do produto em estudo (AU *et al*, 2012). Nos EUA, a produção de qualquer célula humana e produtos à base de tecido, devem cumprir requisitos de boas práticas de tecidos, nos termos do Código de Regulamentos Federais no que diz respeito à instalação, controle ambiental, equipamentos, insumos e reagentes, recuperação, processamento e controle de processos, controles de rotulagem, armazenamento, distribuição e elegibilidade do doador, com triagem e testes (SENSEBÉ; GADELORGE; FLEURY-CAPPELLESSO, 2013). Assim como no Brasil, nos EUA existem apenas regulações com diretrizes e normas sobre como desenvolver estudos com terapia celular, mas seu uso ainda não é comercializado.

Na Austrália, desde 2011, existe uma regulamentação para agentes biológicos que se aplica a tecidos e células humanas. Agentes biológicos são divididos em quatro classes, de acordo com diferentes níveis de risco, baseado no grau de manipulação e a proximidade do uso pretendido com sua função biológica inicial (VON TIGERSTROM, 2015).

No Brasil, a única terapia celular regulamentada e rotineiramente utilizada é o TCTH (NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015). Para a produção e utilização de células humanas e seus derivados para TC e PC deve-se usar o regulamento da Resolução número nove, de 16 de março de 2011, que estabelece as normas para funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular (CTC). O CTC é um serviço que deverá dispor de instalações físicas, recursos humanos, equipamentos, materiais e

reagentes adequados para a produção de células destinada ao uso em humanos (ANVISA, 2011).

2.4.3 Centro de Tecnologia Celular

A RDC nº 9 se aplica a todas as instituições ou estabelecimentos comerciais, públicos ou privados, que realizam atividades com células humanas e seus derivados com a finalidade de ensaios clínicos e/ou terapia, com exceção de: pesquisa básica e pré-clínica; células-tronco hematopoiéticas para utilização em transplantes de medula óssea convencional; células germinativas, tecidos germinativos e embriões humanos para fins reprodutivos. Esta resolução define CTC como o responsável por todo o ciclo de produção das células e seus derivados, incluindo coleta, processamento, armazenamento, testes de controle de qualidade, acondicionamento, liberação para uso e transporte de produtos de terapia celular. O CTC pode ser classificado em tipo 1 ou tipo 2 de acordo com suas atividades (ANVISA, 2011, FREITAS, 2015).

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre existe um CTC do tipo 2 desde 2008, localizado na sala 12215, no segundo andar do Centro de Pesquisa Experimental da referida instituição. O Centro de Tecnologia e Terapia Celular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CTTC-HCPA) possui o fim específico de realizar atividades com células-tronco humanas ou tecido-específicas, adultas, autólogas ou alogênicas, a fresco ou criopreservadas, com ou sem cultivo, com ou sem manipulação extensa para uso em pesquisa clínica com terapia celular, mantendo sob seu restrito controle todo o produto celular processado e seus derivados, cujos procedimentos técnicos

estão previstos em procedimentos operacionais padrão (POP) específicos (CENTRO DE TECNOLOGIA E TERAPIA CELULAR, 2015/2016).

As atividades desenvolvidas pelo CTTC-HCPA são: orientação para coleta de material biológico para processamento; transporte de amostras de material biológico para processamento; transporte do produto celular; registros relativos ao doador e de todos os procedimentos realizados; separação de células mononucleares de sangue periférico e medula óssea; procedimentos de cultivo e expansão celular; testes de controle de qualidade do produto celular e seus derivados; criopreservação; pesquisa de novas tecnologias na área de terapia celular; desenho e condução de ensaios clínicos e promoção da formação técnico-científica na área da terapia celular (CENTRO DE TECNOLOGIA E TERAPIA CELULAR, 2015/2016).

A infraestrutura física do CTTC-HCPA é constituída por oito ambientes onde estão distribuídos os diversos equipamentos necessários para a execução de todas as atividades técnicas e administrativas, contando com uma sala limpa equipada com filtro e restrição de partículas para a produção celular (CENTRO DE TECNOLOGIA E TERAPIA CELULAR, 2015/2016).

2.4.3.1 Pesquisas desenvolvidas pelo CTTC-HCPA

No CTTC-HCPA, estudos clínicos com terapia celular estão em andamento, envolvendo, principalmente, o uso de células-tronco mesenquimais (CTM) e células NK.

Células-tronco mesenquimais são células progenitoras, multipotentes, capazes de se diferenciar em adipócitos, condroblastos e osteoblastos e de secretar

diversos mediadores, possuindo propriedade imunomoduladora (SENSEBÉ; GADELORGE; FLEURY-CAPPELLESSO, 2013). O mecanismo dessa propriedade imunomoduladora ainda não é bem compreendido, mas sabe-se que as CTM interagem com células do sistema imune, como as células NK, monócitos e células T regulatórias fazendo-as atuar com perfil antiinflamatório (IANNI et al., 2008; SPAGGIARI et al., 2006).

Atualmente, dois projetos os quais utilizam CTM para terapia celular estão em andamento. Um é o "Estudo fase II, randomizado, sobre o emprego de células-tronco mesenquimais como tratamento de primeira linha para a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda resistente aos esteroides" que está em fase de recrutamento e quatro participantes já foram incluídos. O outro é o "Estudo piloto para o uso de células-tronco mesenquimais no tratamento de úlcera de membros inferiores de portadores de anemia falciforme" que está aprovado e em fase de iniciar o recrutamento.

Células NK são um subtipo de linfócitos importantes do sistema inato que possuem habilidade de lisar células tumorais e células infectadas por vírus. Fenotipicamente são definidas pela expressão de CD56 e CD16 e ausência de receptor CD3 (FARAG *et al.*, 2002). Essas células são reguladas pelo balanço de sinais entre os receptores ativatórios e inibitórios. Estudos demonstram que o uso de células NK HLA haploidênticas no TCTH otimiza a enxertia, reduz a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e previne a recorrência de leucemia, apresentando papel na vigilância tumoral (RUGGERI *et al.*, 2002).

No momento, dois projetos clínicos usando célula NK estão aprovados e serão iniciados em breve. Um é o "Ensaio clínico de fase I/II para testar a segurança e exequibilidade da terapia com células *natural killer* IL-21 expandidas para o

tratamento de leucemia mielóide aguda recidiva/refratária" e outro é o "Estudo fase I/II para testar a segurança e viabilidade do emprego de células *natural killer* em pacientes com leucemia mielóide crônica candidatos à realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas".

Para produção desses produtos celulares, o CTTC-HCPA garante um alto padrão de qualidade para produção e acompanhamento de seus estudos trabalhando de acordo com as BPM e as BPC.

3. JUSTIFICATIVA

Estudos com terapia celular são recentes e ainda não são totalmente regulamentados no Brasil, existindo apenas algumas normativas para o seu desenvolvimento. Além disso, não há quaisquer estudos que citem a importância e adequação de BPC em pesquisas com TC.

Considerando que o CTTC-HCPA já possui ensaios clínicos aprovados os quais já estão em desenvolvimento para o uso de terapia celular em humanos e que o mesmo aplica BPC somado à BPM, é necessário esclarecer a aplicação dessas duas práticas associadas às legislações pertinentes.

Considerando, ainda, que o HCPA se adequa aos padrões de qualidade e segurança segundo a acreditação da *Joint Comission Internacional* e que estudos clínicos envolvendo o uso de terapia celular em humanos estão em desenvolvimento nesta instituição, este estudo é importante para garantir maior segurança aos participantes envolvidos nesses estudos.

Assim, este trabalho discute sobre as necessidades de aplicar boas práticas clínicas e os aspectos regulatórios em pesquisas clínicas com terapia celular no Brasil visando maior segurança para sua aplicação.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Descrever as boas práticas clínicas e aspectos regulatórios em pesquisa clínica com terapia celular.

4.2 Objetivos específicos

- a) Descrever as normativas que regulam a produção celular;
- b) Descrever as normativas de boas práticas clínicas;
- c) Descrever as boas práticas de manufatura;
- d) Descrever a importância das boas práticas clínicas em terapia celular;
- e) Descrever as especificidades de pesquisa clínica com terapia celular.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-RUBEAI, Mohamed; NACIRI, Mariam (Ed.). **Stem Cells and Cell Therapy**. Springer, 2014.

AMERICAN SOCIETY OF GENE & CELL THERAPY. **Gene Therapy and Cell Therapy Defined**. Disponível em: <<http://www.asgct.org/general-public/educational-resources/gene-therapy--and-cell-therapy-defined>>. Acesso em: maio 2016.

ANVISA. **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. 2010a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html>. Acesso em: maio 2016.

ANVISA. **Resolução RDC nº 56, 16 de dezembro de 2010**. 2010b. Disponível em: <<http://adcon.rn.gov.br/ACERVO/Suvisa/doc/DOC00000000117397.PDF>>. Acesso em: set. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 9, DE 14 DE MARÇO DE 2011**. 2011a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0009_14_03_2011.pdf/47a01eaf-f568-44b4-b551-0b106baea474>. Acesso em: maio. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 23, DE 27 DE MAIO DE 2011**. 2011b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954258/RDC_23_2011_COMP.pdf/ba335341-5993-4843-83dc-f23681690514>. Acesso em: set. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 19, DE 23 DE MARÇO DE 2012**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0019_23_03_2012.pdf/5430d064-a8f2-49fb-a7f4-7be8090b01de>. Acesso em: set. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 34, DE 11 DE JUNHO DE 2014**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867975/%281%29RDC_34_2014_COMP.pdf/ddd1d629-50a5-4c5b-a3e0-db9ab782f44a>. Acesso em: set. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO - RDC No - 72, DE 30 DE MARÇO DE 2016**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_72_2016.pdf/14b66550-3af2-4761-a439-2140c33043cd>. Acesso em: set. 2016a.

ANVISA. **Resolução - RDC nº 75, de 2 de maio de 2016**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2782609/%281%29RDC_75_2016.pdf/bb01cd39-cb70-48d6-9126-d359999f25a6>. Acesso em: set. 2016b.

AU, Patricia *et al*. FDA Oversight of Cell Therapy Clinical Trials. **Science Translational Medicine**. Washington. ago. 2012. Disponível em: <<http://stm.sciencemag.org/content/4/149/149fs31.full.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2014.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, 05 out. 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm>. Acesso em: set. 2016.

BRASIL. **Lei nº 9.434, de 4 de Fevereiro de 1997**. Brasília, 04 fev. 1997. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9434.htm>. Acesso em: set. 2016.

BRASIL. **Lei nº 11.105, de 24 de Março de 2005**. Brasília, Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm>. Acesso em: set. 2016.

CARNEIRO, Rosângela; ANDRADE, Rosires Pereira de; BASTOS, Laudelino Cordeiro. Pesquisa clínica em seres humanos: o papel do coordenador de estudos clínicos. **Femina: Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 11, p.627-632, 2009.

CENTRO DE TECNOLOGIA E TERAPIA CELULAR. **Manual Técnico Operacional**. CTTC-HCPA. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2015/2016

Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri MA. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. **Blood**. 2002;100(6):1935-47.

FREITAS, Daniel Roberto Coradi de. The Regulatory Pathway for Advanced Cell Therapy and Gene Therapy Products in Brazil: A Road to Be Built. In: GALLI, Maria Cristina; SERABIAN, Mercedes (Ed.). **Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products: A Global Perspective**. Springer, 2015. p. 213-219.

GIROLAMO, Laura de et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells: A New "Cells as Drugs" Paradigm. Efficacy and Critical Aspects in Cell Therapy. **Current Pharmaceutical Design**. p. 2459-2473. 2013.

GOLDIM, José Roberto. **Diretrizes, Normas e Leis em Pesquisa em Saúde: Seres Humanos**. 2015. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/bioetica/diraber.htm>>. Acesso em: jul 2016.

GOLDIM, José Roberto. A AVALIAÇÃO ÉTICA DA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA DE NOVAS DROGAS: A IMPORTÂNCIA DA CARACTERIZAÇÃO ADEQUADA DAS FASES DA PESQUISA. **Rev Hcpa**, Porto Alegre, v. 1, n. 27, p.66-73, jan. 2007.

HOECHST-MARION ROUSSEL (Comp.). **MANUAL PARA A BOA PRÁTICA CLÍNICA: VERSÃO HARMONIZADA TRIPARTITE (USA, EUROPA E JAPÃO) ELABORADA PELA CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO (ICH)**. 1997. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/gcport.htm>>. Acesso em: 10 out. 2014.

IANNI, Mauro di et al. Mesenchymal cells recruit and regulate T regulatory cells. **Experimental Hematology**. p. 309-318. mar. 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM TERAPIA CELULAR (INCTC). **O Tema Terapia Celular**. Disponível em: <http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/index.php?option=com_content&view=article&id=53:ot_ematerapia&catid=25:the-project&lang=pt>. Acesso em: maio 2016.

LARANJEIRA, Lígia Nasi et al. Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica. **Rev Bras Hipertens**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p.121-123, jul. 2007. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-2/14-praticas.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2014.

MERCOSUL. **Boas Práticas Clínicas Grupo Mercado Comum (MERCOSUL)**. 1996. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/bioetica/bpcmerco.htm>>. Acesso em: ago. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, Porto Alegre, v. 45, n. 2, p.436-439, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000200025&lng=es&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 10 out. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº466, de 12 de dezembro de 2012**. 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº 196/96**. 1996. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/1996/51388/resolu_o_196_96_cns_26201.pdf>. Acesso em: 10 out. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos**. 2016. Disponível em: <<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>>. Acesso em: jun. 2016.

NARAHASHI, Luciana; CARVALHO, Antonio Carlos Campos de; ARAÚJO, Humberto Pinheiro de. Regulamentação das terapias celulares no Brasil. **Vigil. Sanit. Debate**, v. 3, n. 3, p.19-24, 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Boas Práticas Clínicas**: Documento das Américas. 2005. Elaborada por IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf>. Acesso em: 01 out. 2015.

RUGGERI, Loredana, *et al.* Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. **Science**. 2002;295(5562):2097-100.

SENSEBE, Luc; BOURIN, Philippe; TARTE, Karin. Good Manufacturing Practices Production of Mesenchymal Stem/Stromal Cells. **Human Gene Therapy**. p. 19-26. jan. 2011.

SPAGGIARI, Grazia Maria et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. **Blood**. p. 1484-1490. fev. 2006.

TROUNSON, Alan et al. Clinical trials for stem cell therapies. **BMC Medicine**, San Francisco, n.9 , 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/52/>>. Acesso em: 10 out. 2014.

USA. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Map of All Studies in ClinicalTrials.gov. 2016. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>>. Acesso em: 25 jul. 2016.

VON TIGERSTROM, Barbara. Revising the Regulation of Stem Cell-Based Therapies: Critical Assessment of Potential Models. **Food And Drug Law Journal**. Washington, p. 314-337. jan. 2015.

ZUCCHETTI, Chaiane; MORRONE, Fernanda Bueno. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Revista Hcpa**, Porto Alegre, v. 32, n. 3, p.340-347, 2012. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/25263/22046>>. Acesso em: 10 out. 2014.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim como em pesquisas farmacológicas e patrocinadas pela indústria, para trabalhar com pesquisas envolvendo o uso de terapia celular os mesmos parâmetros de boas práticas clínicas e boas práticas de manufatura devem ser seguidos, além de serem obedecidas todas as legislações e resoluções pertinentes.

É necessário, além de infraestrutura autorizada e capacitada a produzir o produto celular em estudo, uma equipe multiprofissional treinada, com um amplo conhecimento acerca de boas práticas clínicas, boas práticas de manufatura, RDCs e legislações pertinentes ao tema, garantindo assim, qualidade, segurança e rigor na condução deste tipo de estudo.

Apesar de o Brasil ainda não possuir legislação específica sobre o tema, espera-se que, em breve, uma legislação pertinente seja desenvolvida para garantir a correta regulamentação de pesquisas e terapia com células, definindo seu uso como produto ou procedimento e visando a proteção tanto dos participantes quanto dos pesquisadores. Contudo, a elaboração dessa legislação deve contar com o apoio de especialistas sobre o tema para que sua construção não prejudique e acabe dificultando os avanços na área da saúde.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Terapia celular é um campo de atuação novo e pesquisas com este tipo de estudo estão em desenvolvimento para um amplo espectro de condições. Muitos estudos ainda estão em desenvolvimento e outros ainda tem que ser realizados, como os de fase IV, para que seu uso e regulação seja efetivado.

Como este tema ainda é incipiente, acredita-se que, em breve, o uso desta terapia estará melhor desenvolvido e estabelecido, bem como, sua regulação, não só no Brasil como em todo o mundo.