

Regulamentação das terapias celulares no Brasil

Stem Cell Therapy Regulations in Brazil

Luciana Narahashi^{I,*}

Antonio Carlos Campos de
Carvalho^{II}

Humberto Pinheiro de Araújo^{III}

RESUMO

Este estudo buscou realizar um levantamento da legislação sobre as terapias com células-tronco a nível nacional e internacional. Buscou-se também discutir a abordagem de tratamento que poderá ser adotada para a regulamentação das terapias celulares no Brasil. Com base neste levantamento, concluímos que se deve ter cautela na elaboração da regulamentação nacional. Devem ser realizados estudos regulatórios para que esta legislação não se torne um obstáculo para as pesquisas clínicas e não seja fragmentada como em outros países. Além disso, devem ser realizadas revisões periódicas das normas de modo que não venham a impedir o progresso da ciência e garantam a segurança da população.

PALAVRAS-CHAVE: Terapias Celulares; Regulamentação; Células-tronco

ABSTRACT

This study aimed to survey the legislation about stem cell therapies at the national and international levels. We also discuss the regulatory aspects adopted for stem cell therapies in Brazil. We conclude that one must be cautious when developing a national legislation. Regulatory studies should be conducted so that this legislation does not hinder clinical research and is not fragmented, as seen in other countries. Periodic reviews of regulations that will not prevent the progress of science and ensure the safety of the population should be performed.

KEYWORDS: Cell therapies; Regulation; Stem cells

^I Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz) Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Instituto de Biofísica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IB/UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Departamento de Imunologia, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: lu.narahashi@gmail.com



INTRODUÇÃO

Os progressos da Ciência têm proporcionado benefícios para a humanidade, o que tem resultado na elevação da expectativa e da qualidade de vida.

Diversos estudos com células-tronco demonstraram que estas são capazes de promover o reparo tecidual de órgãos e tecidos, devido a suas propriedades de diferenciação celular e secreção de fatores. Acredita-se que futuramente as terapias celulares irão oferecer tratamento para muitas doenças que hoje são consideradas intratáveis e para as quais a única solução terapêutica disponível é o transplante de órgãos.

A rápida evolução das pesquisas científicas que envolvem a aplicação terapêutica das células-tronco representa um grande desafio para a Vigilância Sanitária, uma vez que a utilização destas novas tecnologias pode oferecer riscos aos pacientes. Riscos estes não somente relacionados à forma de obtenção, acondicionamento, manipulação, processamento e transporte, mas também à aplicação destas células em terapias. Assim, são necessárias ações para que se garantam a segurança e eficácia das terapias, sem impedir o progresso das pesquisas clínicas.

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

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa de revisão da literatura, realizada através de buscas bibliográficas, utilizando as bases de dados: Pubmed, Bireme e Portal da CAPES, além da busca das legislações específicas no Saúde Legis, no Portal da Legislação do Governo Federal, nos sites da Agência Europeia de Medicamentos (EMA - *European Medicines Agency*) e da agência reguladora norte americana (FDA - *Food and Drug Administration*), além da utilização de livros-texto.

Em função da escassez de artigos científicos sobre este tema em específico, como material de apoio foram feitas buscas em sistema de bases de dados na Internet e em materiais publicados em jornais eletrônicos.

RESULTADO E DISCUSSÃO

As terapias celulares têm sido consideradas uma opção promissora no tratamento de muitas doenças, para as quais ainda não há tratamentos eficazes. As células-tronco apresentam-se como uma potencial fonte ilimitada de tecidos para transplantes¹. No entanto, é importante ressaltar que no Brasil as únicas terapias celulares realizadas rotineiramente e regulamentadas são os transplantes de células-tronco hematopoéticas.

Esses transplantes consistem na infusão intravenosa das células-tronco hematopoéticas (CTH) onde ocorre a reconstituição

da medula óssea por precursores sanguíneos². Este procedimento é popularmente conhecido como “transplante de medula óssea”, porém o sangue do cordão umbilical e placentário e o sangue periférico também são utilizados na clínica para a obtenção das CTH.

Há diversos estudos que avaliam a possibilidade da aplicação de células-tronco provenientes de diversas fontes em sistemas diferentes do hematopoético. Vale destacar a utilização de células-tronco mesenquimais (CTM) em pesquisas clínicas. Assim como as CTH, as CTM também são classificadas como células-tronco adultas e podem ser isoladas a partir de quase todos os tecidos do corpo, como: medula óssea, tecido adiposo, pele e músculo esquelético³. As CTM vêm sendo aplicadas em várias pesquisas clínicas, como em estudos de distúrbios da cartilagem articular e esclerose múltipla^{4,5}.

As células-tronco embrionárias (CTE) também têm sido aplicadas em pesquisas clínicas. O grupo de Steven Schwartz diferenciou CTE humanas em células de retina e as injetou em duas pacientes, uma com degeneração macular relacionada à idade e outra com distrofia macular de *Stargardt*, ambas as doenças consideradas intratáveis. Durante quatro meses de tratamento não foi observada a formação de teratomas, descolamento de retina ou hiperproliferação celular⁶.

A legislação internacional referente às células-tronco encontra-se estabelecida. Para a EMA, as novas tecnologias, terapias e medicamentos estão incluídos dentro da classificação de Medicamentos de Terapia Avançada (*Advanced Therapy Medicinal Products*) para uso humano e consistem em medicamentos de terapia gênica, produtos procedentes de engenharia de tecidos e medicamentos de terapia com células somáticas. Assim, as células-tronco e seus derivados, quando extensamente manipulados, são inseridos dentro desta classificação, caso contrário, são tratados como produtos medicinais a base de células^{7,8}.

As agências de cada país da União Europeia são responsáveis por estabelecer regulamentos para a execução de pesquisas clínicas, pré-clínicas, processamento, obtenção e doação de células e tecidos, além de inspecionar, orientar, autorizar atividades e avaliar os estudos quanto à ética. À EMA cabe coordenar as atividades de todos os Estados-Membros, sendo responsável pela avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado, coordenar os recursos para avaliação, supervisionar a farmacovigilância dos medicamentos e fornecer aconselhamento científico⁹.

Nos EUA, a regulamentação federal sobre a utilização das células-tronco é dividida em duas seções do Ato de Serviço de Saúde Pública (*Public Health Service Act - PHSA*), onde os riscos associados a estas tecnologias determinam o nível de regulação. As células-tronco “altamente manipuladas” ou utilizadas para função diferente da função de origem estão sujeitas ao estatuto descrito na seção 351 do PHSA, que regulamenta os produtos biológicos, drogas e dispositivos médicos. Os produtos sob o



âmbito desta seção precisam de autorização para aplicação em pesquisas clínicas, tendo que comprovar a segurança e eficácia para obtenção de autorização de comercialização interestadual pela FDA. A seção 361 do PHSa regulamenta os “produtos minimamente manipulados”, que consistem nas tecnologias consideradas de menor risco, aplicadas em uso homólogo, e estão isentas de aprovação para comercialização. A legislação para estes produtos objetiva minimizar o risco de transmissão de doenças infecciosas^{10,11}.

Quanto à regulamentação para a utilização das CTH nos Estados Unidos, quando o sangue de cordão umbilical e placentário é utilizado para transplante autólogo ou em membros da família, encontra-se regulamentado pela seção 361 do PHSa. Se for transplantado para pessoa não relacionada, é classificado pela seção 351 do Ato¹². A utilização das CTH de medula óssea é tratada como procedimento médico, sendo regulamentada pela Administração de Recursos e Serviços em Saúde (*Health Resources and Services Administration*)¹³. Já as CTH provenientes do sangue periférico estão no âmbito da seção 361 do PHSa.

A agência norte-americana, além de autorizar a realização de pesquisas clínicas, fornece aprovação para comercialização, realiza a fiscalização dos laboratórios, elabora regulamentações e orientações para o cumprimento destas normas (guidances). As normas da FDA são publicadas no Código das Regulações Federais - *Code of Federal Regulations*, título 21; a parte 1271 encontra-se destinada à regulamentação das células, tecidos humanos e seus produtos, a parte 600, para produtos biológicos e a parte 800, para dispositivos médicos¹⁴.

Durante aproximadamente uma década, as práticas clínicas com CTH no Brasil obedeceram unicamente aos princípios constitucionais (como o da dignidade de pessoa humana), aos direitos fundamentais (direito à vida e à integridade física), às regras trazidas pelos códigos de práticas das associações médicas e pelo código de ética médica^{15,16,17,18}.

Os transplantes de CTH no Brasil foram iniciados em 1979, mas somente em 1992 foi promulgada a Lei nº 8.489, de 18 de novembro de 1992, que citou pela primeira vez este procedimento terapêutico^{19,20}. Em 1998, o Ministério da Saúde, com o intuito de normatizar os transplantes de medula óssea e do sangue de cordão umbilical e placentário, através da Portaria nº 3.761, de 20 de outubro de 1998²¹, atribuiu ao INCA a responsabilidade da assessoria técnica destas modalidades terapêuticas. A partir desta medida, pode-se dizer que houve um salto bastante significativo a respeito da regulamentação das terapias com células-tronco sanguíneas.

Em 2005 foi promulgada a Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005 (Lei de Biossegurança)²², que permitiu para fins de pesquisa e terapia a utilização de CTE, dentre outras providências. O Decreto regulamentador desta Lei nº 5.591, de 22 de novembro de 2005, regulamentou alguns dispositivos e delegou à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) o estabelecimento de normas para os procedimentos de coleta, processamento, teste, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso das CTE e ao

Ministério da Saúde a regulamentação sobre a realização de pesquisas e terapias com este tipo celular e o levantamento e manutenção do cadastro atualizado de embriões humanos obtidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento²³. A Lei nº 11.105/2005 causou discordâncias entre diferentes grupos da sociedade, uma vez que para a obtenção das CTE é necessária a destruição dos embriões. Apesar de no mesmo ano ter sido encaminhada ao Supremo Tribunal Federal (STF) uma Ação Direta de Inconstitucionalidade (nº 3.510), para suprimir o artigo 5º da Lei de Biossegurança, que tratava da permissão da utilização das CTE, em 2008 o STF aprovou as pesquisas com este tipo celular.

A ANVISA teve uma participação significativa no processo de regulamentação referente às pesquisas clínicas e terapias com células-tronco. De 2003 a 2013, aprovou oito Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e submeteu cinco consultas públicas para elaboração de algumas das respectivas normas (Tabela).

Um passo bastante significativo foi dado em 2011 quando foi publicada a RDC nº 9, de 14 de março de 2011²⁴, que estabeleceu os requisitos técnico-sanitários mínimos para o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular (CTC), determinando regras para coleta, processamento, acondicionamento, armazenamento, testes de controle de qualidade, descarte e liberação para uso e transporte de células humanas e seus derivados disponibilizados para pesquisa clínica e terapia com células-tronco.

Apesar da publicação da RDC nº 9/2011, o Brasil não possui regulamentação específica sobre o desenvolvimento de pesquisas clínicas ou terapias celulares. Ainda não há norma que determine quais procedimentos e ensaios devem ser feitos com as células-tronco, para que possam ser utilizadas com segurança e eficácia em humanos. No entanto, vale destacar que as pesquisas clínicas com células-tronco realizadas no âmbito nacional são previamente analisadas e aprovadas pelo sistema CEP/CONEP, garantindo assim, a proteção da população.

A Constituição Federal de 1988 em seu parágrafo 4º, artigo 199, veta a comercialização de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento, sendo proibida a comercialização das células-tronco ou de seus produtos¹⁵. Se forem regulamentadas como medicamentos, esta discussão torna-se ainda mais complexa, já que a proibição pela Carta Magna impede a comercialização e conseqüentemente, as indústrias farmacêuticas não terão interesse no desenvolvimento das pesquisas brasileiras com células-tronco.

Se for resolvida esta questão Constitucional, definido um marco regulatório e as células-tronco forem tratadas como medicamentos pela legislação, poderão ser “alvo de interesse” das indústrias farmacêuticas, e talvez, sejam vendidas como tratamento, atendendo a milhares de pacientes. Se, por outro lado, se as terapias com células-tronco forem regulamentadas como procedimentos, os tratamentos individuais com células sendo processadas para cada indivíduo, deixam de gerar interesse para as indústrias, podendo ser financiadas por instituições públicas e/ou planos de saúde²⁵. Neste caso, como os tratamentos individuais



Tabela. Consultas públicas e Resoluções da ANVISA sobre pesquisas e terapias com células-tronco.

Ano	RDC	Providências
2003	RDC nº 190	Normas técnicas para o funcionamento dos bancos de sangue de cordão umbilical e placentário.
2004	RDC nº 153	Regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea.
2006	RDC nº 33	Regulamento técnico para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos.
2008	RDC nº 29	Regulamento técnico para o cadastramento nacional dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e o envio da informação de produção de embriões humanos produzidos por fertilização <i>in vitro</i> e não utilizados no respectivo procedimento.
2010	RDC nº 56	Regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células-progenitoras hematopoéticas e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências.
2011	RDC nº 9	Sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências.
2011	RDC nº 23	Regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências.
2012	RDC nº 19	Altera a Resolução RDC nº 56, de 16 de dezembro de 2010.
Consultas Públicas		
2003	Consulta Pública nº 64 *Elaboração da RDC 153/2004	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução, que aprova as normas técnicas para a coleta, o processamento e a infusão de células progenitoras hematopoéticas.
2009	Consulta Pública nº 92 *Elaboração da RDC 9/2011	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular de células-tronco humanas, adultas e embrionárias, para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências.
2010	Consulta Pública nº 88 *Elaboração da RDC 23/2011	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos.
2010	Consulta Pública nº 54 *Elaboração da RDC 56/2010	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante.
2011	Consulta Pública nº 19 *Alteração da RDC 19/2012	Consulta pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de resolução que dispõe sobre as diretrizes sanitárias para o transporte de material biológico humano no território nacional.

tendem a ser mais demorados e mais dispendiosos, possivelmente não serão capazes de suprir a demanda, gerando longas filas de espera ou limitarão o processo por um viés econômico.

Uma terceira alternativa é que se produzam as células em escala industrial (indústria farmacêutica) e que se cobre pela manipulação celular e pelo procedimento médico, ultrapassando, assim, a restrição constitucional à comercialização de células hoje existente. Em todos os casos citados e devido às características do nosso sistema de saúde, será necessária uma avaliação a respeito da acessibilidade.

A farmacovigilância é outra questão importante que precisa ser abordada. Assim como para os medicamentos, deverá haver um sistema de notificação de reações adversas causadas pelas terapias celulares, onde será avaliada a relação risco/benefício e a necessidade de aperfeiçoamento de práticas.

CONCLUSÃO

As células-tronco representam uma possibilidade terapêutica para muitas doenças que hoje ainda não possuem tratamentos eficazes, onde vale destacar as doenças crônicas não

transmissíveis que representam a maior causa de morbidade e mortalidade mundial.

A necessidade da obtenção de tratamentos efetivos para diversas enfermidades e a grande expectativa que cerca as terapias celulares impulsionam as pesquisas e alimentam a esperança dos que sofrem com esses agravos. No entanto, há riscos potenciais inerentes à utilização dessas células. Riscos associados à má manipulação, armazenamento e transporte, à perda de controle da diferenciação celular, à migração para locais não desejados, à formação de tumores, entre outros.

A discussão deste tema é complexa, uma vez que envolve uma nova tecnologia. Sendo assim, regular é ao mesmo tempo essencial e uma tarefa difícil, visto que não se domina completamente o mecanismo de ação dessas células no corpo humano. No entanto, é possível estabelecer normas iniciais para as pesquisas clínicas com células-tronco a partir dos resultados já obtidos e com o auxílio da comunidade científica.

A regulamentação que envolve os transplantes de CTH encontra-se completamente estabelecida e pode servir de modelo para as células progenitoras pouco ou não manipuladas e/ou transplantadas para o mesmo tecido de origem. Já a elaboração da



regulamentação para as células-tronco altamente manipuladas e/ou transplantadas para um tecido diferente que o de origem, representa uma complexidade maior.

As informações provenientes de legislações internacionais podem servir como exemplo para o estabelecimento das normas brasileiras. No entanto, é preciso ter cautela ao fazer essa análise, visto que as necessidades brasileiras são diferentes das necessidades dos países que já possuem normas. Como exemplo, podemos citar a proibição de comercialização dessas células pela Constituição Federal Brasileira.

A elaboração da RDC nº 9/2011 representou um passo significativo, uma vez que garantiu que a manipulação das células seja realizada de acordo com as normas de Boas Práticas de Fabricação. No entanto, há necessidade da realização de análises regulatórias para que esta legislação não seja um obstáculo para as pesquisas clínicas, nem seja fragmentada como a de outros países. A realização de pesquisas é essencial para a obtenção de novos conhecimentos, se assim contribuir para que o Brasil consiga avançar nessa área, e para que seja elaborado um marco regulatório eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Pereira LV. A importância do uso das células tronco para a saúde pública. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(1):7-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232008000100002>
2. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 1.315, de 30 de novembro de 2000. Estabelece os mecanismos destinados a organizar o fluxo de informações, de tipificação e cadastro de doadores no Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea - REDOME. *Diário Oficial da União*. 4 dez 2000;Seção 1:26.
3. Klingemann H, Matzilevich D, Marchand J. Mesenchymal stem cells: sources and clinical applications. *Transfus Med Hemother*. 2008;35(4):272-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000142333>
4. ClinicalTrials.gov. Mesenchymal stem cells in knee cartilage injuries [base de dados]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine [acesso em: 21 ago 2014]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118519?term=meseenchymal+stem+cells&rank=2>
5. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of mesenchymal stem cells (MSCs) in multiple sclerosis (MS) [base de dados]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine [acesso em: 11 ago 2014]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01883661?term=meseenchymal+stem+cells&rank=22>.
6. Schwartz ED, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM et al. Embryonic stem cell trials for macular collapse: a preliminary report. *Lancet*. 2012;25(379):713-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60028-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60028-2)
7. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products: article 17 - Regulation (EC) nº 1394/2007. London: European Medicines Agency; 2013 [acesso em: 3 abr 2014]. (Patient health protection, EMA/660945/2013). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/11/WC500153987.pdf
8. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. London: European Medicines Agency; 2012 [acesso em: 3 abr 2014]. (Committee for Advanced Therapies, EMA/CAT/600280/2010). Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136422.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136422.pdf)
9. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Front Immunol*. 2012;3(253):1-25. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00253>
10. DeFrancesco L. Adult stem cell therapies walk the line. *Nature Biotechnol*. 2012;30(8):739-41. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2321>
11. Oh SS. Cell-based medicinal products for global market: FDA perspectives. CAT-ESGCT Workshop, ESGCT Annual Meeting; 27 out 2011;Brighton.
12. U. S. Food and Drug Administration. Cord blood banking: information for consumers. Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration; 2012 [acesso em: 3 abr 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/resourcesforyou/consumers/ucm236044.htm>
13. Gunter K. US regulations for import and export of cell therapy products. In: ISCT Annual Meeting; 24-27 June 2007; Sydney.
14. U.S. Food and Drug Administration. CFR - Code of Federal Regulations title 21 [base de dados na internet]. Washinton, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 2013 [acesso em: 18 maio 2014]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
15. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Edições Câmara. No prelo 2013.
16. Acero L. Pesquisas e terapias com células-tronco: governança, visões sociais e o debate no Brasil. Rio de Janeiro: e-papers; 2011.
17. Almeida LC. Aspectos penais do consentimento nos transplantes de órgãos [trabalho de conclusão de curso]. São Paulo: Faculdade de Direito de Presidente Prudente; 2002.
18. Conselho Federal de Medicina. Código de ética médica (versão de 1988). Brasília, DF: Conselho Federal de Medicina; 2013 [acesso em: 3 abr 2013]. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=10&Itemid=123
19. Haygert AMG. Vozes do Paraná: retratos de paranaenses. Curitiba: Convivium; 2009. Ricardo Pasquini comprometido com a ciência até à medula.



20. Brasil. Lei nº 8.489, de 18 de novembro de 1992. Dispõe sobre a retirada e transplante de tecidos, órgãos e partes do corpo humano, com fins terapêuticos e científicos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 20 nov 1992;Seção 116065.
21. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 3.761, de 20 de outubro de 1998. Estabelece, no âmbito do sistema nacional de transplantes, a assessoria técnica para transplante de medula óssea. Diário Oficial da União. 21 out. 1998;Seção 1:3.
22. Brasil. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados - OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança - CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança - PNB, revoga a Lei no 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória no 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei no 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências.. Diário Oficial da União. 28 mar 2005;Seção 1:1.
23. Brasil. Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005. Regulamenta dispositivos da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, que regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 23 nov 2005;Seção 1:1.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 09, de 14 de março de 2011. Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências. Diário Oficial da União. 16 mar 2011.Seção 1:1.
25. Buffon GP, Silva LA, Mendes MR et al. Seminário Nacional sobre Regulação em Terapias Celulares - Relatório. Brasília: ANVISA; 2012.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.