

DEBATE

Obtenção de células humanas certificadas. Um desafio da biometrologia Obtaining certified human cells. A challenge of biometrology

**Rosana Bizon Vieira
Carias**

*Instituto Nacional de
Metrologia, Qualidade e
Tecnologia (Inmetro), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: rosanabizon@
gmail.com*

Radovan Borojevic

*Instituto Nacional de
Metrologia, Qualidade e
Tecnologia (Inmetro), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil
Faculdade de Medicina
de Petrópolis/FASE,
Petrópolis, RJ, Brasil*

José Mauro Granjeiro

*Instituto Nacional de
Metrologia, Qualidade e
Tecnologia (Inmetro), Rio
de Janeiro, RJ, Brasil*

RESUMO

A biotecnologia aplicada à saúde necessita de células humanas para controle de qualidade de produtos e para análise toxicológica das moléculas que entram em contato com o corpo humano. Métodos alternativos validados promovem redução e substituição do uso de animais nos ensaios toxicológicos, mas a legislação brasileira referente ao uso de material biológico humano não prevê disponibilização de células com qualidade controlada e certificada.

A análise crítica da legislação brasileira sobre vias de acesso legal a materiais biológicos humanos para obtenção, caracterização e disponibilização de células humanas, abrangendo o período da Constituição Federal de 1988 até o mês de maio de 2014, evidencia que a sociedade Brasileira carece de regulamentação para coleta e uso de material biológico humano incluindo o fornecimento de células para fins terapêuticos ou para utilização na aplicação dos métodos alternativos.

Propomos como modelo para disponibilização de materiais biológicos humanos como células, tecidos, órgãos ou partes do corpo humano para fins de pesquisa, ensaios toxicológicos e uso terapêutico o mesmo modelo de oferta do excedente de sangue e seus derivados.

PALAVRAS-CHAVE: Legislação Sanitária; Regulação; Métodos Alternativos; Doação de Órgãos; Biotecnologia, Hemoderivados, Transplante

SUMMARY

Biotechnology applied to health requires human cells for quality controls of products and for toxicological assessment of molecules that enter in contact with human body. Validated alternative methods allowed reduction and/or replacement of animal use in toxicology, but the Brazilian legislation on the use of biological materials of human origin does not provide human cells with controlled and certified quality.

The critical analysis conducted in the Brazilian' legislation on legal ways of access to human biological materials for obtaining, characterization and availability of human cells, from the period of the Federal Constitution in 1988 until May 2014, showed that Brazilian society lacks rules for collection and use of human biological materials, including supply of cells, either for therapeutic use or for in vitro assays including the alternative methods for toxicology.

We propose a model for providing human biological materials such as cells, tissues, organs or body parts for research, toxicological or therapeutic use similar to the model of the surplus production of blood and its derivatives.

KEYWORDS: Health Legislation; Regulation; Alternative Methods; Organ Donation; Biotechnology, Blood Products, Transplantation



Introdução

Uso de células humanas em biotecnologia

A biotecnologia aplicada à saúde usa células humanas principalmente em duas situações: a obtenção de biofármacos e bioprodutos e a verificação da atividade e dos efeitos adversos de moléculas, as quais requerem rigorosos controles de qualidade, posto que entram em contato com o corpo humano. Neste contexto, mundialmente, estão sendo desenvolvidos e validados métodos alternativos, para redução e até mesmo substituição do uso de animais para estes ensaios¹. O Brasil busca acompanhar este movimento, por exemplo, com a publicação de normas regulatórias, principalmente após a publicação da Lei 11.794 de 2008² (Lei Arouca) e a organização de laboratórios direcionados, como a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA). Contrária a estas evidências de avanço do arcabouço legal, científico e tecnológico, a legislação sanitária brasileira direcionada para coleta e uso de material biológico humano, não possibilita o acesso a tal material necessário à obtenção de células humanas.

A obtenção de biofármacos e bioprodutos a serem usados em cuidados à saúde é feita em processos industriais, nos quais as células adequadamente selecionadas e geneticamente manipuladas produzem moléculas de especial interesse farmacológico³. As manipulações genéticas definem os genes que codificam a síntese de proteínas. O produto é um peptídeo com as propriedades essencialmente previsíveis. Subsequentemente, estes peptídeos são modificados na sua estrutura espacial, complementarmente com moléculas, tais como, glicídios e lipídeos. Essas modificações secundárias nos peptídeos conduzem a novas propriedades biológicas de interação com as moléculas e células-alvo, determinando a intensidade da sua ação farmacológica, assim como a permanência na circulação e nos tecidos e a duração da ação. Essas modificações resultam das sequências de reações enzimáticas que ocorrem nas células em que são produzidos^{4,5}. Consequentemente, a qualidade das células deve ser rigorosamente conforme às desejadas para a obtenção dos produtos de interesse. Por outro lado, a qualidade funcional deste produto, biofármaco ou outro, precisa ser avaliada e controlada em termos da sua atividade, biológica ou outra, além dos controles tradicionais da sua pureza e das propriedades físico-químicas. Essa atividade específica só pode ser verificada em ensaios *in vitro*, usando as células-alvo humanas, com as características científicas desejadas para um determinado experimento científico (confiabilidade, reprodutibilidade, sensibilidade entre outros).

Uma segunda área, rapidamente crescente, é a verificação dos efeitos adversos de moléculas ou materiais que entram em contato com o corpo humano, para determinar quali- e quantitativamente a sua potencial toxicidade. Além dos fármacos, trata-se de componentes alimentares, de higiene, usados em cuidados pessoais como os cosméticos, produtos veterinários, dispositivos médicos e odontológicos, organismos geneticamente modificados e geralmente todos os produtos potencialmente poluentes, como agrotóxicos, saneantes e produtos químicos industriais⁶.

Tradicionalmente, a toxicidade é determinada em ensaios usando os animais experimentais. A publicação do livro “*Principles of Human Experimental Technique*” pelos pesquisadores William Russel e Rex Burch, em 1959, iniciou o movimento de proteção aos animais usados em experimentação, e representou um marco na discussão sobre a utilização destes para a avaliação de toxicidade. O princípio dos 3R’s para o uso de animais foi estabelecido (*Reduction, Refinement e Replacement*). A redução reflete a obtenção de nível equiparável de informação com o uso de menos animais; o refinamento promove o alívio ou a minimização da dor, sofrimento ou estresse do animal; a substituição estabelece que um determinado objetivo seja alcançado sem o uso de animais vertebrados vivos. De fato, métodos alternativos podem ser definidos como qualquer método que possa ser usado para substituir, reduzir ou refinar o uso de experimentos com animais na pesquisa biomédica, testes toxicológicos ou ensino.

Nesta nova situação e dentre os métodos alternativos, os ensaios mais simples podem ser realizados com as linhagens celulares já estabelecidas e disponíveis, frequentemente usadas em estudos básicos de bioquímica, biologia molecular, biologia e patologia celular. Esses modelos podem fornecer informações sobre a atividade de uma molécula ou de um produto sobre um tipo celular. Alternativamente, os modelos mais complexos podem e devem ser tecidos-representativos, compostos de mais de um tipo de células, numa organização espacial que mimetiza tecidos humanos, devendo fornecer informações sobre a difusão de moléculas ou de compostos nos tecidos, sua capacidade de penetração e modificação da função tecidual⁷. Entretanto, domina o cenário atual a política declarada das instituições Europeias, desde a implantação do “*Animal welfare guideline*” em 1986, qual seja, estimular e desenvolver o uso de métodos alternativos ao uso de animais. Nela fica estabelecido que “*uma experiência não poderá ser executada em animal se um outro método cientificamente satisfatório, que não implique a utilização de um animal, seja razoável e praticamente possível*».

Esta determinação das Instituições Europeias já é observada na legislação brasileira e claramente formalizada no Artigo 32 da Lei 9.605/1998⁸. A busca por métodos alternativos tem sido uma das prioridades do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), o qual criou a RENAMA em 2012⁹, com objetivo de contribuir para o desenvolvimento, validação e disseminação destes métodos no País e com a consolidação de uma rede de laboratórios capacitados na realização de tais métodos. Concomitantemente o Ministério da Saúde criou o Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM), o primeiro da América Latina que visa coordenar estudos para validação de Métodos Alternativos.

Método

Foi realizado um levantamento da legislação brasileira publicada no Diário Oficial da União (DOU). Foram utilizados,



para consulta, os Portais da ANVISA (Saúde Legis), da Câmara dos Deputados, da Legislação do Governo Federal e os sites de busca de normas regulatórias Lex Magister e Legjur.com *Vade Mecum* Digital.

Foram incluídas, no levantamento, todas a publicações de leis, decretos, portarias, resoluções e incluídas as consultas públicas em andamento, desde a Constituição Federal de 1988 até o mês de maio de 2014, relacionadas às seguintes palavras chaves: Materiais Biológicos, Transplantes, Doação, Captação e Distribuição de Órgãos; Sangue, Hemoderivados, Métodos Alternativos, Experimentação Animal, Legislação Sanitária, Biotecnologia, Saúde, Sistema Único de Saúde, doação de tecidos, células e órgãos humanos.

Com o resultado obtido, foi realizada uma avaliação da situação legal atual e buscou-se analisar a situação conflitante com a necessidade da população brasileira em ser beneficiada com os avanços biotecnológicos aplicados à ciência da vida, com foco o uso de células cultivadas para fins terapêuticos e para fins de uso em métodos alternativos ao uso de animais em experimentação.

Resultado e Discussão

Arcabouço legal atual

A Constituição Federal de 1988 (CRFB/88) estabelece os princípios políticos da Nação¹⁰. A Constituição deve regular e pacificar os conflitos e interesses de grupos que integram uma sociedade e, para isso, estabelece regras que tratam desde os direitos fundamentais do cidadão, até a organização dos Poderes; defesa do Estado e da Democracia; ordem econômica e social. A busca realizada identificou dois artigos que tratam do assunto de interesse deste trabalho. O Art. 199, § 4º diz: “A lei disporá sobre as condições e os requisitos que facilitem a remoção de órgãos e 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” No art. 200 temos que: “Ao sistema único de saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde e participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos.

Assim, dando continuidade ao arcabouço legal, leis e decretos, publicados para regulamentar o Artigo 199 e parte do Art. 200 da CRFB/88, e as Portarias e Resoluções subsequentes, dividiram os materiais biológicos em dois grandes grupos:

- Sangue, seus componentes e hemoderivados; estando compreendidos, neste grupo, o sangue humano venoso, o placentário e o de cordão umbilical;
- Órgãos, células e os demais tecidos, que não o sangue.

Neste contexto algumas questões básicas prevalecem e devem ser mantidas. Todos os materiais biológicos são tratados da mesma forma, independentemente de sua natureza ou origem. As questões relacionadas à proibição de comerciali-

zação e remuneração, além da específica previsão de doação para uso em transplante ou tratamento, são as mesmas para sangue ou qualquer tecido ou órgão:

- Toda doação de material biológico deve ser, obrigatoriamente, gratuita e voluntária e, somente, ocorrer apenas após consentimento informado e por escrito pelo paciente, quando da doação em vida ou por seu responsável, quando da doação *post mortem* ou quando o doador em vida for incapaz de se responsabilizar por seus atos;
- Todas as formas de doação não devem ter cunho comercial;
- Todas as formas de doação preveem, exclusivamente, o uso em transplante ou tratamento. Para a pesquisa, cada projeto deve ser submetido ao Conselho de Ética em Pesquisa e as diretrizes destas normas não podem ser desrespeitados.

As duas primeiras Leis publicadas após a CRFB/88 para tratar destes artigos foram 9.434/1997¹¹ e 10.205/2001¹². Estas foram complementadas por outras, e regulamentadas por decretos, portarias e resoluções (Figura 1) publicadas pelo Ministério da Saúde (MS), através da ANVISA ou Gabinete do Ministro (GM), de forma que o acesso ao doador e ao material biológico humano não ocorresse de forma inconsequente, ou seja, que ocorresse sem o risco de violação ao direito à vida ou ao princípio constitucional da dignidade da vida humana.

A Lei 9.434/1997 dispõe sobre a “remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de *transplante e tratamento*”. São considerados pontos fundamentais nesta lei: a *gratuidade* da doação de órgãos, tecidos e partes do corpo humano, em vida ou *post mortem*; a finalidade de coleta dos materiais biológicos, exclusivamente, para *transplante e tratamento*; a *proibição* da comercialização; e, a *exclusão* dos tecidos *sangue, espermatozoides e óvulo* de suas disposições. Esta foi atualizada pelas Leis 10.211/2001¹³ e 11.521/2007, as quais permitem a retirada, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), de órgãos e tecidos de doadores que se encontrem em instituições hospitalares não autorizadas a realizar transplantes¹⁴; e pela Lei 11.633/2007, a qual acrescenta o artigo 9º à Lei 9.434/1997, dando *direito* a toda mulher grávida, em período de consultas pré-natais e no momento da realização do parto, a receber informações sobre as possibilidades e os benefícios da *doação voluntária de sangue do cordão umbilical e placentário*¹⁵.

O Decreto 2.268/1997¹⁶ regulamentou a Lei 9.434/1997, com a criação e organização do *Sistema Nacional de Transplante (SNT)*, responsável pelo desenvolvimento do processo de captação e distribuição de tecidos, órgãos e partes do corpo humano para *finalidades terapêuticas*, e a criação das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNDO).

A Lei 10.205/2001 regulamenta o parágrafo 4º do art. 199 da CRFB/88, relativo a coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do *sangue, seus componentes e derivados*¹⁵, uma vez que a Lei 9.434/1997 os excluiu de suas disposições¹¹. A Lei 10.205/2001 foi regulamentada pelo Decreto 3.990/2001¹⁷ e pelo Decreto 5.045/2004¹⁸, os quais tratam da



Regulação relacionada ao parágrafo 4º do artigo 199 da CONSTITUIÇÃO FEDERAL DE 1988

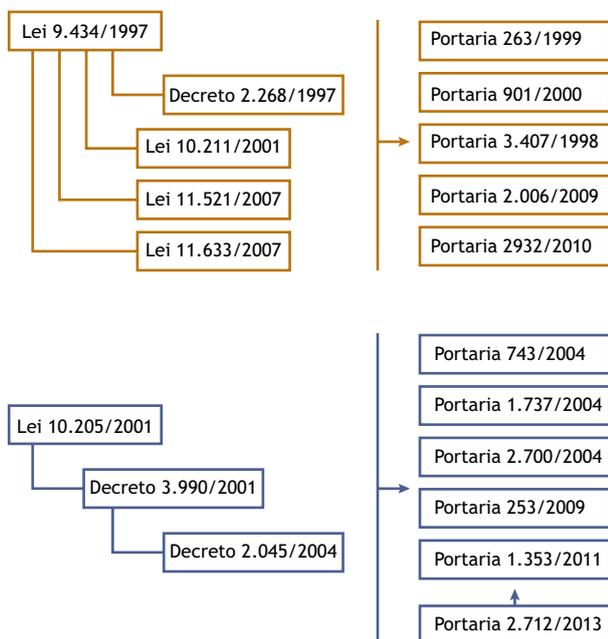


Figura 1. Principais Leis, Decretos e Portarias que seguiram à publicação das Leis 9.434/1997 e 10.205/2001, regulamentando e estabelecendo as formas de acesso seguro ao doador e ao material biológico humano.

Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados e do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados (SINASAN), descrevendo seus princípios e diretrizes, estrutura organizacional e competências. Neste conjunto de leis e decretos foram estabelecidas: as disposições para captação, proteção ao doador e ao receptor, coleta, processamento, estocagem, distribuição e transfusão do sangue, de seus componentes e derivados; a definição de sangue, componentes e hemoderivados, como produtos e subprodutos originados do sangue humano venoso, placentário ou de cordão umbilical; a proibição de compra, venda ou qualquer outro tipo de comercialização do sangue, componentes e hemoderivados e de outras cobranças incluindo os serviços e diagnóstico dos doadores. Foi criado o Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados (SINASAN) no âmbito do SUS. A tabela 1 apresenta o descritivo de normas que complementam e operacionalizam as leis e decretos supracitados.

É de extrema importância destacar que a Lei 10.205/2001 e a Portaria MS/GM 2.712/2013, as quais tratam especificamente de sangue, seus componentes e derivados¹², e do regulamento técnico de procedimentos hemoterapêuticos³⁵, respectivamente, viabilizam o uso do excedente deste material biológico, captado para fins terapêuticos e que não teve uso conforme programado, para produção de outros compostos e derivados. Este é o modelo legalmente estabelecido de utilização de sangue, seus componentes e derivados e que pode ser utilizado como base para uma solução equilibrada para o

problema da distribuição e acesso, de modo não comercial, a materiais biológicos humanos como células, tecidos, órgãos ou partes do corpo humano para outros fins, tais como a obtenção de células certificadas para fins de pesquisa, desenvolvimento científico, avaliações de qualidade e certificações de novos produtos com fins terapêuticos em humanos.

O histórico da legislação brasileira mostra que para sangue, componentes e derivados, foram tratadas todas as questões envolvidas com a garantia da segurança de paciente e receptor, com incentivo às doações e com a garantia do aproveitamento integral de toda doação concebida. No entanto, para os demais materiais biológicos, que não sangue, ainda não foi desenvolvida a regulamentação necessária que torne viável seu uso de forma plena para a população, tanto na geração de material para prevenção e tratamento da saúde, como para o melhoramento tecnológico.

Isto é afirmado com base da não previsão da possibilidade de uso do excedente de material biológico captado, mas não utilizado em transplante ou tratamento, nas normas vigentes. Para o sangue, componentes e derivados, de forma regulamentar, tal excedente pode ser direcionado para a produção industrial de derivados, retornando com maior valor agregado ao SUS.

A rede formada pelos serviços que compõem o SINASAN permite que o uso assistencial de sangue, componentes e derivados esteja sob total controle do Ministério da Saúde e, havendo excedente, como plasma, este possa ser direcionado para a produção de hemoderivados e, assim, seguir rumo a alcançar a autossuficiência do País neste setor de produção. O uso do excedente de transfusões para produção de hemoderivados e preparo de amostras de controle de qualidade, garantem a proteção que o paciente/receptor deve receber e que o MS-ANVISA prima por garantir.

O segundo grupo de material biológico que compreende todos os tecidos, órgãos, células e partes do corpo humano, está sob o controle do SNT. De acordo com a regulamentação, as funções do SNT são exercidas pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT), da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Fazem parte da organização do SNT, as Centrais regionais e a Central Nacional de Notificação, Captação, Distribuição de Órgãos e os Bancos de Multitecidos, todos sob o âmbito da SAS. A cadeia de controle de receptor, com a lista única de espera, Cadastro Técnico Único, rede de avaliação de potenciais doadores, das Organizações de Procura de Órgãos e Tecidos (OPO) e todo o aparato criado para operacionalização do SNT, permitem realização do processo de captação de materiais biológicos e uso no transplante de forma segura e eficaz.

No entanto, distintamente do que foi previsto para sangue com seus componentes e derivados, o conjunto de normas que permeiam o SNT não prevê o uso de tecidos, órgãos, células e partes do corpo humano, que não tenham sido utilizados em transplante. Também este conjunto de normas não abrange a captação de restos cirúrgicos que podem ser utilizados para outros fins que não o de transplante e tratamento e, desta forma, evitar o descarte.



Tabela 1. Descritivo cronológico de normas que complementam e operacionalizam as Leis 9.434/1997 e 10.205/2001 e os Decretos 2.268/1997, 3.990/2001 e 5.045/2004

Norma	Emenda e Aspectos Gerais
MS, GM, PORTARIA 263/1999 ²⁶	Estabelece que a utilização de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano para fins científicos somente será permitida depois de esgotadas as possibilidades de sua utilização em transplantes.
MS, GM, PORTARIA 901/2000 ²⁷	Cria a Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos, subordinada à Coordenação do Sistema Nacional de Transplantes.
MS, GM, PORTARIA 743/2004 ²⁸	Define que, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde, o SINASAN fica sob a responsabilidade do Departamento de Atenção Especializada.
MS, GM, PORTARIA 1.737/2004 ²⁹	Dispõe sobre fornecimento de sangue e hemocomponentes no SUS e ressarcimento de seus custos operacionais.
MS, GM, PORTARIA 2.700/2004 ³⁰	Institui a Câmara de Assessoramento Técnico à Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, e dá outras providências / composição do SINASAN.
MS, GM, PORTARIA 253/2009 ³¹	Institui o Comitê Nacional de Assessoramento Técnico para Captação de Doadores Voluntários de Sangue. <i>“Considerando a importância da política de captação de doação de sangue, voluntária, altruísta, solidária, visando salvar vidas”.</i>
MS, GM, PORTARIA 2.600/2009 ³²	Revoga a Portaria 3.407/1998 ³³ e aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes; <i>“Considerando a necessidade de aprimorar o funcionamento e o gerenciamento do Sistema Nacional de Transplantes, das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos e dos demais integrantes do Sistema, estabelecendo mecanismos que permitam uma melhor articulação entre essas instâncias”; “Considerando a necessidade de aperfeiçoar as normas...”; “É obrigatória a observância do disposto no Regulamento Técnico ora aprovado para o desenvolvimento de toda e qualquer atividade relacionada à utilização de células, tecidos, órgãos ou partes do corpo para fins de transplante em todo o território nacional”.</i>
MS, ANVISA, RES 31/2009 ¹⁹	Altera a RDC n° 153/2004 ²⁰ , que trata do 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.
MS, GM, PORTARIA 2.932/2010 ³⁴	Institui, no âmbito do SNT, o Plano Nacional de Implantação de Bancos de Multitecidos (BMT), para uso em transplantes; com <i>“objetivo de aumentar a disponibilidade de enxertos humanos para uso assistencial”</i> e ainda, estabelece que os BMT funcionarão em obediência à CNCDO.
MS, ANVISA, RDC 56/2010 ²¹	Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências.
MS, ANVISA, RDC 57/2010 ²²	Revoga a RES 153/2004 e determina o regulamento sanitário para serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais.
MS, ANVISA, RDC 9/2011 ²⁵	Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia; <i>“entende-se como células humanas as células somáticas, células germinativas, células-tronco adultas, células-tronco embrionárias e células-tronco pluripotentes induzidas”.</i>
MS, ANVISA, RDC 19/2012 ²³	Altera e revoga, parcialmente, a RDC n° 56/2010, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de CPH provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências.
MS, GM, PORTARIA 2.712/2013 ³⁵	Revoga a Portaria 1.353/2011 ³⁶ . Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos.
MS, ANVISA, RDC 51/2013 ²⁴	Altera a RDC n° 57/2010, que determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais.
MS, ANVISA, Consulta Pública 13/2014 ³⁷	Elaboração de Regulamento Sanitário para o Funcionamento de Bancos de Tecidos. Agenda Regulatória 2013-2014. Área responsável: Gerência-Geral de Sangue, Outros Tecidos, Células e Órgãos (GGSTO). Esta norma se aplicará a todos os Bancos de Tecidos, de qualquer natureza, que realizam atividades com um ou mais tipos de tecidos de origem humana e revogará a RDC n° 220/06 (Bancos de Tecidos Musculoesqueléticos e Pele) ³⁸ e a RDC n° 67/08 (Bancos de Tecidos Oculares) ³⁹ , além de preencher a lacuna regulatória para os demais bancos em funcionamento no país desprovidos de normativa, inclusive aqueles que manipulam mais de um tipo de tecido em suas instalações (conhecidos como “multitecidos”). A grande inovação dessa proposta de RDC está no seu art. 6º, que estabelece que o Banco de Tecidos somente deve disponibilizar tecidos que estejam de acordo com as Boas Práticas descritas no regulamento. Agenda Regulatória de 2013-2014.



Adequação legal para o uso de células humanas em processos biotecnológicos e testes toxicológicos

Algumas ações do Poder Público evidenciam o interesse brasileiro crescente em avançar no desenvolvimento tecnológico aplicado às ciências da vida. Pode ser citada como uma das ações mais significativas o Termo de Cooperação e Assistência Técnica, em 8 de abril de 2009, firmado entre o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior e o Ministério da Saúde, no qual ambos se comprometem a trabalhar efetivamente no desenvolvimento da saúde do País. Nos termos desse convênio, ambos se comprometem, entre outros, a:

- Estabelecer programas interinstitucionais de trabalho para melhoria da qualidade da produção nacional, pública e privada, para os segmentos produtivos do Complexo Industrial da Saúde;
- Criar mecanismos para permitir a utilização dos laboratórios acreditados no âmbito do Sistema Brasileiro de Avaliação da Conformidade (SABC), como apoio analítico para as ações do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, no que se refere aos produtos de interesse da saúde, observados os dispositivos legais vigentes e o disposto no arcabouço regulatório sanitário brasileiro;
- Estabelecer um cronograma para a certificação de produtos de interesse da saúde a ser realizada com base em Normas Técnicas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) ou, se regulamentações técnicas específicas não existirem, por normas técnicas de reconhecimento internacional, prioritariamente nesta ordem, obedecido o disposto no arcabouço regulatório sanitário brasileiro e as responsabilidades e atribuições legais da ANVISA;
- Estabelecer mecanismos de apoio complementar às ações do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária no que se refere à análise de conformidade de produtos para a saúde, obedecido o disposto no arcabouço regulatório sanitário brasileiro e as responsabilidades e atribuições legais da ANVISA.

A ANVISA, representada pela Gerência de Tecidos, Células e Órgãos / Gerência-Geral de Sangue, Outros Tecidos, Células e Órgãos (GETOR/GGSTOR/ANVISA) considera que “O uso de sangue, outros tecidos, células e órgãos humanos para tratamento de agravos é uma *tecnologia já disponível no Brasil*”⁴³. Para garantir a qualidade e a segurança destes tratamentos, a “Vigilância Sanitária, sob a responsabilidade da GETOR, elabora normas e regulamentos técnicos, inspeciona os serviços credenciados, capacita profissionais e monitora a ocorrência de eventos adversos com a utilização das tecnologias disponíveis”⁴⁰.

Segundo a GETOR/GGSTO, seu objetivo primordial é “*Garantir a qualidade e a segurança dos produtos*”. As ações efetuadas para alcance da redução de risco estão focadas na captação, utilização, descarte e observação de registro de efeitos adversos. Porém, não estão previstas a avaliação técnica-laboratorial de preparo de materiais biológicos utilizados com

fins terapêuticos, ou relatórios de avaliação de rendimentos, viabilidade, função e caracterização de células por métodos certificados e ou por comparações interlaboratoriais, como os ensaios de proficiência. É possível que o monitoramento de risco praticado atualmente seja suficiente para proteção do indivíduo, quando se trata de doação de órgãos, imediatamente usados, mas quando se trata de uso imediato ou posterior de células manipuladas *in vitro* ou de órgãos e tecidos congelados ações adicionais podem ser necessárias.

Células utilizadas em terapias são obtidas por meio de processos laboratoriais complexos e manuais, na grande maioria das vezes. Para tais processos não há método de monitoramento disponível. Estudos vem sendo realizados por Institutos Nacionais de Metrologia da Inglaterra, Alemanha, Estados Unidos e Brasil (Inmetro), entre outros, para desenvolver e disponibilizar métodos padronizados para a quantificação e avaliação da qualidade celular, no entanto, o preparo de materiais biológicos de referência depende da disponibilização de materiais biológicos humanos. A inclusão de ensaios de qualidade com uso de material de referência e parâmetros definidos em comparações interlaboratoriais contribuirão para a maior qualidade e confiança das análises. A tecnologia deve se desenvolver no sentido de padronizar procedimentos ou uniformizar produtos que serão colocados no mercado. No mesmo contexto se verifica a necessidade de materiais de referência para controle de qualidade de processos usados no preparo de células para os ensaios toxicológicos de fármacos, substâncias químicas e produtos da biotecnologia, tanto nas fases iniciais para registro, quanto de acompanhamento subsequente à sua liberação para distribuição e comercialização. A continuidade do uso de animais em testes toxicológicos de cosméticos já representa, hoje, uma barreira ética e técnica que impede o crescimento do Brasil e sua competitividade no mercado internacional.

Especialistas da Europa, América do Norte e Ásia, reunidos pelo CAAT-Europa (*Center for Alternatives to Animal Testing*), criaram estratégias científicas para a avaliação de riscos e o resultado foi, então, discutido e aperfeiçoado em duas reuniões de consenso, com mais de 200 interessados. As principais recomendações foram: foco na melhoria dos métodos existentes, em vez de favorecer novos projetos; combinar testes para avaliação de risco predições toxicocinéticas; desenvolver estratégias de testes integrados; incorporar aos ensaios clássicos as novas análise de alto conteúdo (*high content endpoints*); evoluir os procedimentos de validação de teste; promover a colaboração e compartilhamento de dados de diferentes setores industriais; integrar novas disciplinas, como biologia de sistemas e rastreamento de alto desempenho (*high throughput screening*); e envolver os reguladores no início do processo de desenvolvimento de teste⁴¹.

Neste cenário reconhecido como Toxicologia Preditiva para o Século XXI há um espaço específico para o desenvolvimento de validação de métodos alternativos. O processo brasileiro de validação de métodos alternativos ao uso de animais está em construção. Embora a Resolução nº 899/2003⁴² estabeleça um “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”,



este é restrito, principalmente, a ensaios físico-químicos. No sentido de ampliar a atuação brasileira no campo dos métodos alternativos, o MCTI instituiu, através da Portaria Nº 491/2012, a RENAMA, constituída por três laboratórios: Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e o Laboratório Nacional de Biociências (LNBio). A RENAMA foi criada com o propósito de disponibilizar, através da rede de laboratórios associados, as metodologias disseminadas pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (Organization for Economic Co-operation and Development – OCDE), monografias de farmacopéias que utilizam modelos alternativos para avaliar a toxicidade de substâncias relevantes para saúde humana, incluindo (mas não limitando-se a) fármacos, medicamentos, cosméticos, químicos, agrotóxicos e testes de potência para produtos imunobiológicos. Outro marco do avanço regulatório brasileiro foi a publicação da Resolução Normativa Nº 17, em 3 de julho de 2014, pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA)⁴³. Esta Resolução estabelece o processo para reconhecimento de métodos alternativos ao uso de animais, em atividades de pesquisa no Brasil e determina o prazo de 5 (cinco) anos como limite para a substituição obrigatória do método original pelo método alternativo. Dentre os 17 métodos alternativos reconhecidos pelo CONCEA, três deles fazem uso de células obtidas a partir do tecido humano pele, sendo ensaios de potencial de irritação e corrosão da pele e absorção cutânea sendo, respectivamente, Método OECD TG 439 (Teste de Irritação Cutânea *in vitro*), Método OECD TG 431 (Corrosão dérmica *in vitro*: Teste da Epiderme Humana Reconstituída) e Método OECD TG 428 (Absorção Cutânea método *in vitro*). Este avanço regulatório deve ser acompanhando pelo avanço técnico-científico, o qual depende da disponibilização de material biológico humano, para que sejam preparadas células humanas, com qualidade, devidamente caracterizadas e certificadas.

Nesta perspectiva, é fundamental e crucial o acesso a células humanas de qualidade e pureza certificadas que permitam a realização dos testes validados e reconhecidos pelas agências reguladoras com a confiança e rastreabilidade definidas. Identificamos que um entrave para o desenvolvimento tecnológico efetivo é a falta de base legal que permita a obtenção de células humanas com qualidade certificada para a realização destes testes. Entendemos que uma fonte de material biológico humano passível de ser manipulado para este fim seria aquele que *não teve uso para transplante ou tratamento, tendo sido obtido por captação realizada pelo SNT de doador morto ou por doação de descarte cirúrgico*. Atualmente, o único destino legalmente possível para estes materiais biológicos é o descarte final, como resíduo biológico de serviço de saúde.

Autorizar e incentivar a doação voluntária de materiais biológicos para a produção de células de referência, seja para fins de controle de qualidade de células utilizadas na terapia celular ou para uso em ensaios diagnósticos ou para uso em ensaios toxicológicos, será colocar à disposição da sociedade brasileira um avanço absolutamente bem-vindo.

A consulta pública sobre 13/2014 da ANVISA demonstra a preocupação da instituição com a necessidade de ajuste da regulamentação no que tange a definição de células como produto ou processo. No entanto, devemos reconhecer que esta não é a única carência emergencial nesta matéria. Independentemente da forma como serão as células fornecidas ao paciente para fins terapêuticos, o uso do excedente de material biológico deve ser revisto. Para o excedente, a geração das células será tratada como *processo de preparo de material biológico qualificado ou de referência* e não como produto.

Buscar a base regulatória determinada para sangue, seus componentes e derivados, como guia para estruturação da regulação de outros tecidos, é um processo natural. Nas mais diversas esferas da saúde, governos e conselho de medicina, no Brasil e em países da Comunidade Europeia e da América do Norte, as Instituições voltadas para tratamento com sangue absorveram e adaptaram-se para a gerência e coordenação de outros tecidos, os quais vêm sendo apresentados como ferramentas disponíveis em uma nova gama de tratamentos e produtos.

Citando como exemplo, a Sociedade Internacional para Hemoterapia e Engenharia de enxertos (*International Society for Hemotherapy & Graft Engineering* (ISHAGE)) foi criada para tratar de assuntos relacionados às terapias com sangue e células progenitoras hematopoiéticas. A ISHAGE adaptou-se e mudou sua formação para Sociedade Internacional de Terapia Celular (*International Society for Cellular Therapy* (ISCT)), como é denominada atualmente. A ISCT é uma sociedade global de médicos, reguladores, técnicos e parceiros do setor com uma visão compartilhada para traduzir terapia celular em terapias seguras e eficazes para melhorar a vida dos pacientes. Toda a base de conhecimento e aplicação em terapia celular foi adquirida com o Transplante de Medula Óssea, realizado com as células progenitoras hematopoiéticas. No Brasil, a Resolução que estabelece os requisitos técnico-sanitários mínimos para os estabelecimentos que manipulam células para fins de terapia celular humana, a RDC 9/2011²⁵, foi estruturada com base na resolução que estabelece os requisitos técnico-sanitários para os serviços hemoterápicos.

A base regulatória brasileira criada para sangue, seus componentes e derivados garante que as etapas de captação, processo e utilização na saúde, ocorram de forma absolutamente segura. Estão previstos todos os cuidados com doador e receptor; todos os cuidados com relação ao controle de qualidade, e com sabedoria, também está previsto e viabilizado o uso do plasma excedente, quando então possibilita a produção de derivados que dependem destes materiais biológicos.

Considerações Finais

Como poderemos efetivamente desenvolver e incorporar o conhecimento científico específico se a legislação proíbe a obtenção de matéria-prima para a pesquisa e para o cumprimento de algumas normas técnicas já estabelecidas?

O levantamento realizado neste trabalho evidenciou que o cultivo *in vitro* de células humanas para uso terapêutico já



é uma prática corrente no país, com autorização legal da ANVISA, e que o Brasil se organiza e se prepara para acompanhar o movimento internacional, consolidado, para redução e até mesmo substituição progressiva e responsável do uso de animais para ensaios laboratoriais, utilizando métodos alternativos validados e com aceitação regulatória, como previsto na Lei Arouca (Lei 11.794/2008) e nas resoluções do CONCEA. Obstante a estas evidências de avanço científico e tecnológico, verificou-se que a legislação brasileira não torna sustentável o avanço do desenvolvimento tecnológico nessa área quando não garante o acesso a materiais biológicos humanos necessários à obtenção da matéria-prima, as células humanas, para que sejam transformadas em produtos com qualidade certificada.

A análise crítica do tema indica a necessidade de tomada de decisão nas instâncias pertinentes para que se efetue rapidamente a revisão da legislação brasileira atual, de modo a garantir o acesso legal ao material biológico humano, como fonte de obtenção das células que viabilize efetivamente o desenvolvimento, validação e oferta de métodos alternativos como determinado na Lei 11.794/2008 e de testes de controle de qualidade, que possam ser implementados para o controle de processos de obtenção de células para uso humano e demais produtos de uso humano.

A primeira ação, que entendemos ser efetiva para a solução do problema da falta de acesso a material biológico humano, é a inclusão da possibilidade de captação de restos cirúrgicos na lei que trata da doação de órgãos, seguindo o modelo de inclusão, que foi adotado para a doação de sangue de cordão umbilical e placentário. Esta via parece atender à demanda atual para acesso legal a material biológico humano e está, no nosso entender, em perfeito acordo com princípios de proteção à saúde humana da CRFB/88.

A doação voluntária de sangue do cordão umbilical e placentário foi possibilitada, pelo acréscimo de artigo específico à Lei 9.434/1997, por meio da publicação da Lei 11.633/2007, art. 9º: “Art. 9º acrescentado à Lei 9.434/97: É garantido a toda mulher o acesso a informações sobre as possibilidades e os benefícios da doação voluntária de sangue do cordão umbilical e placentário durante o período de consultas pré-natais e no momento da realização do parto.” Este artigo possibilitou a opção da doação voluntária, de forma totalmente gratuita, do material que seria descartado como resíduo de saúde e que passou, então, a ser utilizado para o transplante de células Progenitoras Hematopoiéticas. Com a adoção

deste novo procedimento, será possível a doação voluntária de restos cirúrgicos de pacientes que venham a ser submetidos a cirurgias eletivas, ou mesmo, por indicação médica, desde que tal doação não traga qualquer tipo de prejuízo ao paciente ou à própria cirurgia, sendo esta doação totalmente gratuita e somente aceita após consentimento informado do paciente ou do responsável legal. Esta doação é justificada, nos termos da legislação vigente, uma vez que restos cirúrgicos, desde que atendam aos critérios previstos de doação, podem ser preparados e utilizados para fins terapêuticos, podendo ser citado como exemplo o uso em transplante de pele.

A segunda ação, que deve ser sequencial à primeira é a reavaliação da legislação vigente com o intuito de dar tratamento, ao excedente de tecidos, células e órgãos, de forma equivalente ao tratamento que é dado ao excedente do sangue, nos Serviços de Hemoterapia. Sob o controle do SINASAN, regulamentado pela Portaria 2.732 de 12 de novembro de 2013, o excedente (material que não teve uso em terapia) de sangue e componentes processados em Serviços de Hemoterapia, deve ser destinado à produção de hemoderivados. Portanto, a ação sugerida tem por objetivo viabilizar o uso do excedente de tecidos, células e órgãos, o qual poderá ser destinado à produção de seus derivados, estando dentre estes, as células com qualidade certificada.

Tal qual o Serviço de Hemoterapia (Banco de Sangue) é responsável pelo processamento e liberação de sangue, seus componentes e derivados, os Bancos de Tecidos, regulados pela Portaria 2.932 de 27 de setembro de 2010 e pela futura RDC, que se apresenta sob Consulta Pública nº 13, de 1º de abril de 2014, devem ser responsáveis pelos processamentos mais simples e a liberação de tecidos, células e órgãos. Com a mudança sugerida, os Bancos de Tecidos passariam a liberar, também, o excedente de tecidos, células e órgãos. Assim, o SNT controlará o Banco de Tecidos e autorizará o uso dos excedentes, assim como o SINASAN efetua para os Serviços de Hemoterapia o uso de seus excedentes. Para complementar, deve ser elaborado, tal qual existe para o sangue, a orientação formal para operacionalização do fornecimento de tecidos, células e órgãos para produção de seus derivados. A experiência bem sucedida da Rede de Sangue é logo um modelo a ser seguido para moldar a Rede de Tecidos, Células e Órgãos (Figura 2) e permitir ao Brasil alcançar o padrão de competitividade internacional que vem buscando no campo do complexo econômico da saúde, atendendo os preceitos do SUS.

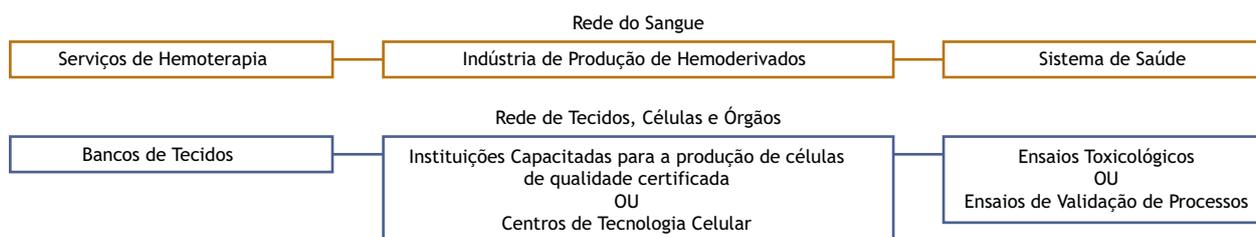


Figura 2. Esquema ilustrativo da Rede de Sangue existente e da Rede de Tecidos, Células e Órgãos proposta



Referências

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment. Paris: OECD; 2005. (Environmental health and Safety Monograph Series on Testing and assessment; nº 34).
2. Brasil. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Diário Oficial da União. 9 out. 2008.
3. Butler M, Spearman M. The choice of mammalian cell host and possibilities for glycosylation engineering. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;30:107-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2014.06.010>.
4. Murray CJ, Baliga R. Cell-free translation of peptides and proteins: from high throughput screening to clinical production. *Curr Opin Chem Biol.* 2013;17(3):420-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2013.02.014>
5. Klimyuk V, Poque G, Herz S, Butler J, Haydon H. Production of recombinant antigens and antibodies in *Nicotiana benthamiana* using 'magniffection' technology: GMP-compliant facilities for small- and large-scale manufacturing. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;375:127-54. 10.1007/82_2012_212
6. INMETRO. Norma nº NIT-DICLA-035. Princípios das boas práticas de laboratório - BPL. Rev 01. Rio de Janeiro: INMETRO; 2011.
7. Bruner LH, Carr GJ, Chamberlain M, Curren RD. Validation of alternative methods for toxicity testing. *Toxicol In Vitro.* 1996;10(4):479-501. [http://dx.doi.org/10.1016/0887-2333\(96\)00028-8](http://dx.doi.org/10.1016/0887-2333(96)00028-8)
8. Brasil. Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 13 fev 1998.
9. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Gabinete do Ministro. Portaria nº 491, de 3 de julho de 2012. Institui a Rede Nacional de Métodos Alternativos - RENAMA e sua estrutura no âmbito do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI, que será supervisionada por um Conselho Diretor. Diário Oficial da União. 05 jul 2012;Seção 1; p. 19.
10. Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado; 1988.
11. Brasil. Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. Diário Oficial da União. 5 fev. 1997.
12. Brasil. Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 22 mar 2001.
13. Brasil. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da Lei No 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que "dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento". Diário Oficial da União. 24 mar 2001.
14. Brasil. Lei nº 11.521, de 18 de setembro de 2007. Altera a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para permitir a retirada pelo Sistema Único de Saúde de órgãos e tecidos de doadores que se encontrem em instituições hospitalares não autorizadas a realizar transplantes. Diário Oficial da União. 19 set 2007.
15. Brasil. Lei nº 11.633, de 27 de dezembro de 2007. Altera a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Diário Oficial da União. 28 dez 2007.
16. Brasil. Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fim de transplante e tratamento, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 1 jul 1997.
17. Brasil. Decreto nº 3.990, de 30 de outubro de 2001. Regulamenta o art. 26 da Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, que dispõe sobre a coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, e estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades. Diário Oficial da União. 31 out 2001.
18. Brasil. Decreto nº 5.045, de 8 de abril de 2004. Dá nova redação aos arts. 3º, 4º, 9º, 12 e 13 do Decreto nº 3.990, de 30 de outubro de 2001, que regulamenta os dispositivos da Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Diário Oficial da União. 12 abr 2004.
19. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 31, de 28 de maio de 2009. Altera a Resolução RDC nº 153, de 14 de junho de 2004, que trata do 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. Diário Oficial da União. 29 mai 2009.
20. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 153, de 14 de junho de 2004. Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea. Diário Oficial da União. 24 jun 2004.



21. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 56, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências. Diário Oficial da União. 17 dez 2010.
22. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 57, de 16 de dezembro de 2010. Determina o regulamento sanitário para serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. Diário Oficial da União. 17 dez 2010.
23. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 19, de 23 de março de 2012. Altera e revoga, parcialmente, a Resolução RDC nº 56, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências. Diário Oficial da União. 28 mar 2012.
24. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 51 de 07 de novembro de 2013. Altera a Resolução - RDC nº 57, de 16 de dezembro de 2010, que determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. Diário Oficial da União. 13 nov 2013.
25. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 9, 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.
26. Ministério da Saúde. Portaria nº 263, de 31 de março de 1999. Define que a utilização de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano para fins científicos somente será permitida depois de esgotadas as possibilidades de sua utilização em transplantes. Diário Oficial da União. 5 abr 1999. p. 14.
27. Ministério da Saúde. Portaria nº 901, de 16 de agosto de 2000. Cria, no âmbito do Sistema Nacional de Transplantes, a Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos. Diário Oficial da União. 18 ago 2000.
28. Ministério da Saúde. Portaria nº 743, de 22 de abril de 2004. Define que, no âmbito da secretaria de atenção à saúde, a coordenação e execução do que dispõe o decreto nº 5.045, de 8 de abril de 2004, publicado no diário oficial da união nº 69, de 12 de abril de 2004, ficam sob a responsabilidade do departamento de atenção especializada. Diário Oficial da União. 23 abr 2004.
29. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.737, de 19 de agosto de 2004. Dispõe sobre fornecimento de sangue e hemocomponentes no SUS e ressarcimento de seus custos operacionais. Diário Oficial da União. 23 ago 2004.
30. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.700, de 23 de dezembro de 2004. Institui a Câmara de Assessoramento Técnico à Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 24 dez 2004.
31. Ministério da Saúde. Portaria nº 253, de 11 de fevereiro de 2009. Institui o Comitê Nacional de Assessoramento Técnico para Captação de Doadores Voluntários de Sangue. Diário Oficial da União. 12 fev 2009.
32. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União. 30 out 2009.
33. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.407, de 5 de agosto de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre as atividades de transplantes e dispõe sobre a Coordenação do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União. 6 ago 1998.
34. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.932, de 27 de setembro de 2010. Institui, no âmbito do Sistema Nacional de Transplantes - SNT, o Plano Nacional de Implantação de Bancos de Multitecidos (BMT). Diário Oficial da União. 28 set 2010.
35. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.712, de 12 de nov de 2013. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial da União. 13 nov 2013.
36. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.353, de 16 de junho de 2011. Aprova o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial da União. 14 jun 2011.
37. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 13, de 1º de abril de 2014. Elaboração de Regulamento Sanitário para o Funcionamento de Bancos de Tecidos. Agenda Regulatória 2013-2014. 4 abr 2014.
38. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RES nº 220, de 27 de dezembro de 2006. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Funcionamento de Bancos de Tecidos Músculoesqueléticos e de Bancos de Pele de origem humana. Diário Oficial da União. 29 dez 2006.
39. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RES nº 67, de 30 de setembro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Funcionamento de Bancos de Tecidos Oculares de origem humana. Diário Oficial da União. 1º out 2008.



40. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Início: sangue, tecidos e órgãos. [acesso em 15 maio 2014]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Sangue+Tecidos+e+Orgaos>.
41. LEIST M, et al. Consensus report on the future of animal-free systemic toxicity testing. ALTEX. 2014;31(3):341-56. <http://dx.doi.org/10.14573/altex.1406091>.
42. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RES nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. Diário Oficial da União. 2 jun 2003.
43. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Resolução Normativa nº 17, de 3 de Julho de 2014. Dispõe sobre o reconhecimento de métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil e dá outras providências. Diário Oficial da União. 04 jul 2014; Seção 1; p. 51.

Data de recebimento: 31/07/2014

Data de aceite: 11/08/2014

Siglas

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
 BraCVAM - Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos;
 CRFB/88 - Constituição da República Federativa do Brasil de 1988;
 CGSH - Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados;
 CGSNT - Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplante;
 CNCDO - Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos;
 CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal;
 CPH - Células Progenitoras Hematopoiéticas;
 DAHU - Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência;
 DOU - Diário Oficial da União;
 Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz;
 GETOR - Gerência de Tecidos, Células e Órgãos;
 GGSTO - Gerência-Geral de Sangue, Outros Tecidos, Células e Órgãos;
 GM - Gabinete do Ministro;
 INCQS - Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde;
 INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia;
 MCTI - Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação;
 MS - Ministério da Saúde;
 OECD - Organization for Economic Co-operation and Development;
 RDC - Resolução da Diretoria Colegiada;
 RENAMA - Rede Nacional de Métodos Alternativos;
 RES - Resolução;
 SAS - Secretaria de Atenção à Saúde;
 SINASAN - Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados;
 SNT - Sistema Nacional de Transplante;
 SUS - Sistema Único de Saúde.