

MANUAL

# AS CÉLULAS-TRONCO E A TERAPIA CELULAR

COMO PILARES FUNDAMENTAIS  
DA MEDICINA REGENERATIVA

**ANADEM**  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIREITO MÉDICO E BIOTÉCNICA

**UCA**  
Universidade Corporativa Anadem

**R:Crio**  
células-tronco

CERTIFICADO  
**ANADEM**  
NBR ISO 9001:2015  
NBR ISO 37001:2017

Great  
Place  
to  
Work.  
**ANADEM**  
Certificado



MANUAL

# AS CÉLULAS-TRONCO E A TERAPIA CELULAR

COMO PILARES FUNDAMENTAIS  
DA MEDICINA REGENERATIVA

**ANADEM**  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIREITO MÉDICO E BIOTÉCNICA

**UCA**

**R.Crio**  
células-tronco





## PALAVRA DO PRESIDENTE

“A mortalidade já é quase uma realidade palpável”.

Raul Canal

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

Naqueles locais onde tais medidas conseguiram se estabelecer, considerando os aspectos socioeconômicos e culturais envolvidos, essas doenças respondem hoje por cerca de 5% dos índices de mortalidade. Contudo, ainda há muito a ser feito e, hoje, as chamadas doenças degenerativas representam um grande desafio a ser vencido, para que possamos seguir adiante com o propósito de vivermos bem e mais.

As células-tronco adultas mesenquimais se apresentam como importante instrumento dentro do universo da Medicina e Odontologia Regenerativas, pois são células que, a despeito de serem inespecíficas, apresentam grande capacidade de multiplicação, diferenciação em células formadoras/constituintes de tecidos especializados e competência imunomodulatória. Há uma enorme quantidade de fontes de onde podem ser isoladas células-tronco adultas mesenquimais, tais como: medula óssea (Friedenstein, Piatetzky et al., 1966); tecido adiposo (Zuk, Zhu et al., 2001; Zuk, Zhu et al., 2002); músculo esquelético (Noth, Tuli et al., 2002; Wada, Inagawa-Ogashiwa et al., 2002); músculo orbicular labial (Bueno, Kerkis et al., 2009); polpa dentária (Gronthos, Mankani et al. 2000); e derme (Toma, Akhavan et al., 2001).

Essas células vêm sendo consideradas pela comunidade clínica e científica mundial sob diferentes propostas, que vão desde o uso *in vitro*, por meio da produção de mini órgãos funcionais a partir de células-tronco com o objetivo de estratificar doenças e desenvolver protocolos terapêuticos específicos, previsíveis e eficazes, até o uso em terapias celular e avançada, com fins regenerativos.

Com o avanço da medicina regenerativa e as terapias celulares, a tendência é que os humanos se tornem, num futuro breve, em seres Amortais (diferente de Imortais) ou seja, morreremos por traumas, causas externas e acidentes, não mais por doenças, complicações orgânicas ou funcionais.



**Dr. Raul Canal**  
Presidente da Anadem



## SUMÁRIO

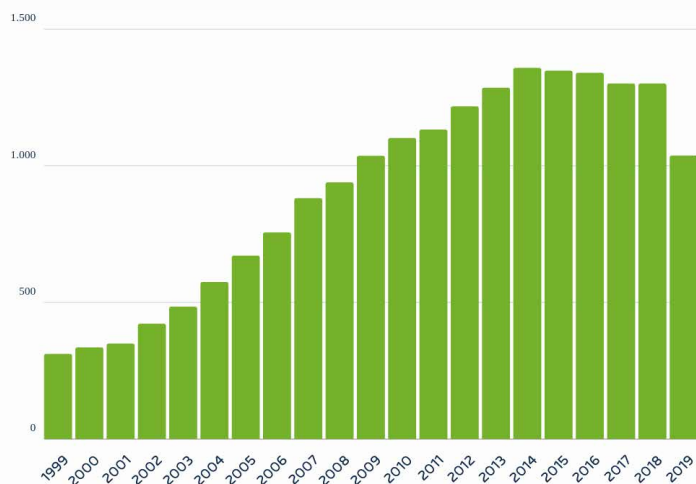
<b>PALAVRA DO PRESIDENTE.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2 - CONCEITO.....</b>	<b>9</b>
<b>3 - HISTÓRICO.....</b>	<b>13</b>
<b>4 - APLICAÇÕES DAS CÉLULAS-TRONCO.....</b>	<b>14</b>
<b>5 - ASPECTOS REGULATÓRIOS NO BRASIL.....</b>	<b>18</b>
<b>6 - CENTROS DE PROCESSAMENTO CELULAR (CPCs).....</b>	<b>19</b>
<b>7 - TERAPIA CELULAR E TERAPIA AVANÇADA.....</b>	<b>20</b>
<b>8 - CÉLULAS-TRONCO: DO LABORATÓRIO À PRÁTICA CLÍNICA.....</b>	<b>23</b>
<b>9 - POR QUE CRIOPRESERVAR CÉLULAS-TRONCO?.....</b>	<b>38</b>
<b>10 - FONTES DE CÉLULAS-TRONCO E MÉTODOS DE COLETA PARA ARMAZENAMENTO.....</b>	<b>39</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>46</b>





## INTRODUÇÃO

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



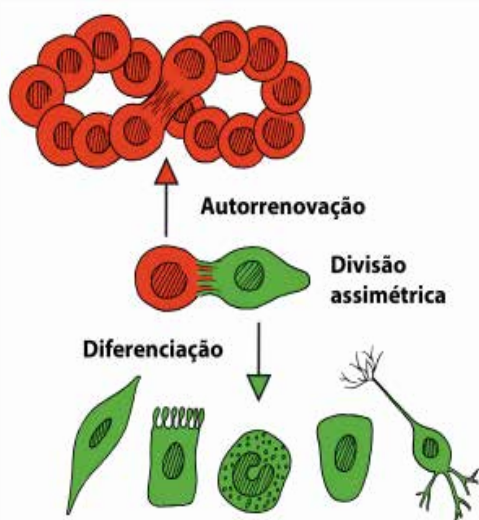
terapia genética. O crescente engajamento das comunidades científica e clínica, vem criando uma nova realidade relacionada à pesquisa, proporcionando, com isso, ótimas expectativas quanto à atuações profissionais alinhadas a esses novos conhecimentos e tecnologias, no âmbito da promoção de saúde.

**Figura 1:** número de publicações científicas encontradas por ano, de 1999 a 2019, na base de dados do U.S. National Library of Medicine, via site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), com a utilização do termo de busca "stem cells" (células-tronco) associado ao respectivo ano. Fonte: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Autor:

**Dr. José Ricardo Ferreira** - Diretor-Presidente da R-Crio Criogenia S.A. Membro da ISCT (*International Society for Cellular Therapy*) e Membro da ISCM (*International Society for Ceramics in Medicine*).

## 2 CONCEITO

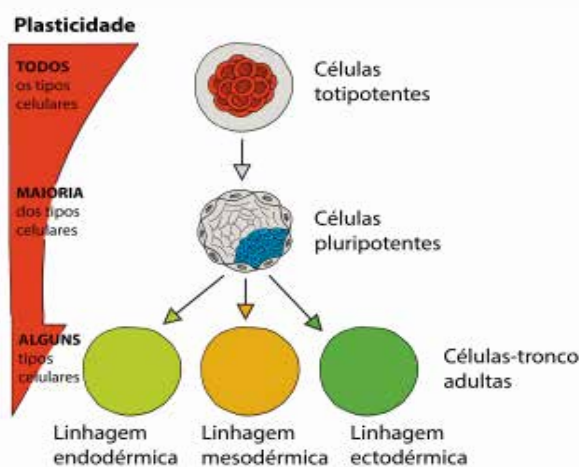


As capacidades de autorreplicação e diferenciação em células especializadas formadoras de tecidos, a partir de uma condição inicial indiferenciada, são competências que permitem definir uma célula-tronco.

**Figura 2:** propriedades das células-tronco. As células-tronco são capazes de se autorrenovar e de se diferenciar em outros tipos celulares. Isso significa que elas podem originar células-filhas que mantêm suas mesmas características ou que seguem vias específicas de diferenciação celular. Fonte: R-Crio células-tronco.

De acordo com seu potencial de diferenciação, podem ser classificadas em:

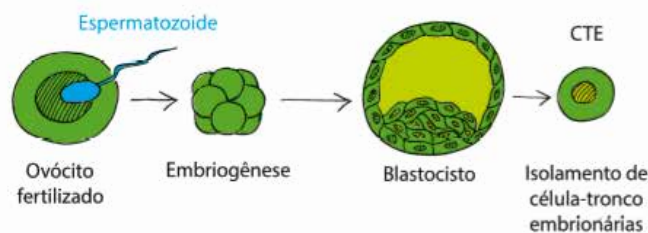
- **Totipotentes:** classificadas como células-tronco embrionárias (CTEs), são capazes de se diferenciar nos 216 tipos celulares que dão origem aos tecidos que formam o corpo humano, incluindo a placenta e os anexos embrionários. São encontradas nos embriões durante as primeiras fases da divisão celular, que correspondem a três ou quatro dias de vida. O zigoto e a mórula, formada após a divisão mitótica do zigoto, são exemplos de células-tronco totipotentes.
- **Pluripotentes:** classificadas como CTEs, são capazes de se diferenciar nos tipos celulares que dão origem a quase todos os tecidos humanos, excluindo a placenta e os anexos embrionários. São encontradas no embrião humano a partir do quinto dia de vida. Por exemplo, CTEs e células derivadas das camadas germinativas de endoderme, mesoderme e ectoderme, encontradas no início do desenvolvimento embrionário.
- **Multipotentes:** classificadas como células-tronco adultas (CTAs), são capazes de se diferenciar em uma família de células intimamente relacionadas, que dão origem a parte dos tecidos humanos. Por exemplo, células-tronco adultas hematopoéticas podem se diferenciar para se tornarem glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas.
- **Oligopotentes:** classificadas como CTAs, são capazes de se diferenciar em apenas algumas células. Por exemplo, CTAs linfóides ou mielóides.
- **Unipotentes:** classificadas como CTAs, são capazes de se diferenciar somente em um tipo celular.



**Figura 3:** potencial de diferenciação. As células-tronco totipotentes são as mais plásticas, isto é, podem se diferenciar em mais tipos celulares. As CTEs presentes na massa interna do blastocisto são pluripotentes, enquanto as CTAs são multipotentes. Conforme o nível de especialização aumenta, a plasticidade diminui. Fonte: R-Crio células-tronco.

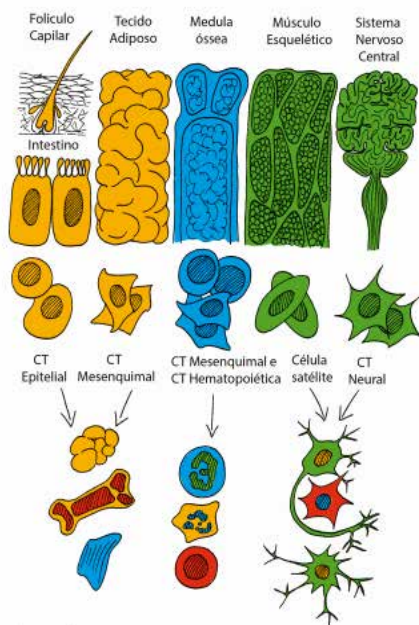
Quanto à origem, as células-tronco são classificadas em:

- **Células-tronco Embrionárias (CTEs):** derivadas do embrião em um estágio de desenvolvimento anterior ao momento em que a implantação normalmente ocorreria no útero. As CTEs são tipicamente provenientes do blastocisto, que é uma massa microscópica oca de células com cerca de três a cinco dias de idade;



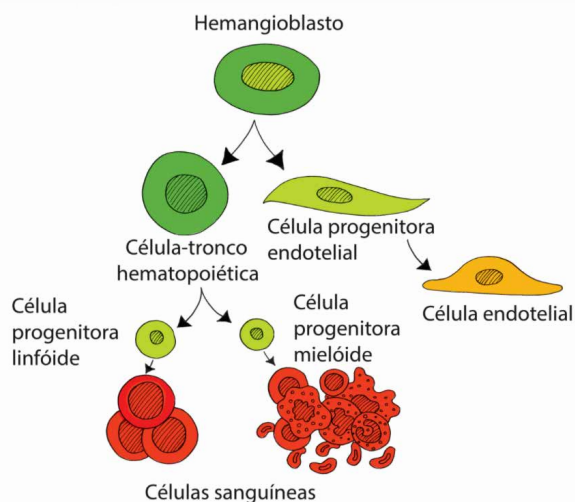
**Figura 4:** células-tronco embrionárias são derivadas da massa interna do blastocisto. Fonte: R-Crio células-tronco.

- **Células-tronco Adultas (CTAs):** também denominadas células-tronco somáticas. São indiferenciadas, encontradas entre as diferenciadas em todo o corpo, após o desenvolvimento embrionário. Além disso, podem se diferenciar para produzir a maioria das células especializadas do tecido ou órgão de onde se originam e, portanto, sua diferenciação é altamente localizada. Tem como função permitir a cura, o crescimento e a substituição de células que se perdem a cada dia. Dentre muitos tipos de CTAs, as principais são:



**Figura 5:** fontes de CTAs. Cada um dos tipos são encontrados em diversos tecidos. As CTAs epiteliais estão nos tecidos de revestimento, os epitélios, como por exemplo, folículo capilar, pele e revestimento do intestino; as hematopoiéticas são encontradas na medula óssea e sangue periférico; as mesenquimais já foram descritas no tecido adiposo, medula óssea, polpa de dente, trompa, etc; as musculares estão nos músculos esqueléticos; e as neurais estão presentes no sistema nervoso central. Fonte: R-Crio células-tronco.

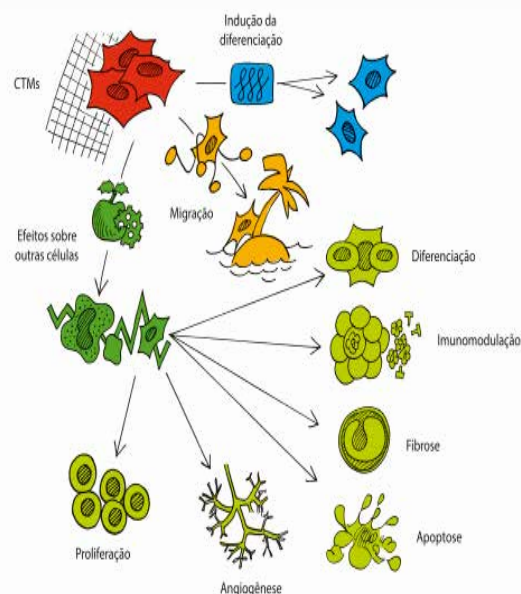
- \* **Células-tronco Hematopoiéticas (CTHs):** dão origem a todos os tipos de células do sangue: vermelhas, brancas e plaquetas. Esse processo ocorre na medula óssea vermelha, no centro da maioria dos ossos.



**Figura 6:** o hemangioblasto origina células progenitoras endoteliais e hematopoiéticas. As células progenitoras endoteliais se diferenciam terminalmente em células endoteliais e participam da angiogênese. As células progenitoras hematopoiéticas podem derivar todos os tipos de células sanguíneas, tanto de linhagens mielóides como de linhagens linfóides. Fonte: R-Crio células-tronco.

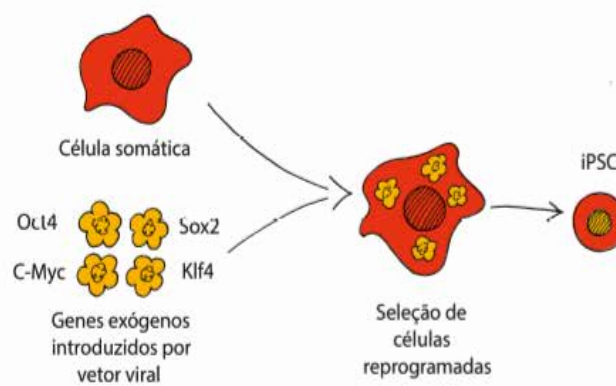
- \* **Células-tronco Mesenquimais (CTMs):** estão presentes e dão origem a todos os tecidos sólidos do corpo como cartilagem, osso, gordura, músculo e tecido nervoso. Recebem esse nome em razão de sua origem, a partir do mesênquima, um dos tecidos presentes no embrião a partir da terceira semana de gestação. As CTMs podem ser encontradas nos mais diversos tecidos, incluindo medula óssea, tecido adiposo, tecido muscular esquelético, polpa dentária (dentes decíduos e permanentes), perióstio e derme. Uma das vantagens dessas células é que os protocolos para isolamento e expansão são consolidados, sendo possível, portanto, aumentar em laboratório a quantidade de células disponíveis para uma eventual terapia em condições de boas práticas de manipulação (do inglês *Good Manufacturing Practices* ou GMP). Pesquisas clínicas envolvendo essas células têm aumentado exponencialmente desde sua descoberta; afinal, elas possuem o potencial de regenerar os mais diversos tecidos e órgãos lesados. Além disso, as CTMs possuem ação anti-inflamatória, e são capazes de migrar automaticamente para locais com inflamação ativa.

**Figura 7:** efeitos e propriedades das CTMs. Essas células respondem de diferentes formas aos estímulos que recebem do microambiente. Os fatores de crescimento, citocinas, hormônios, dentre outras moléculas e condições do microambiente, como concentração de oxigênio e conformação 3D, são estímulos que induzem as CTMs a diferentes respostas, e podem ser endógenos do organismo ou podem ser induzidos em uma cultura *ex vivo*. As respostas das CTMs podem ser uma diferenciação celular direta, a migração ou podem regular processos celulares em outras células, os chamados efeitos tróficos, seja por contato ou por secreção de outras moléculas, controlando a proliferação, diferenciação, angiogênese, apoptose e fibrose. A imunomodulação é um efeito trófico no qual as CTMs interagem com as células do sistema imune. Fonte: R-Crio células-tronco.



Alguns pesquisadores apresentam, ainda, outras subdivisões para as CTAs: células-tronco mãrias, intestinais, endoteliais, neurais, olfatórias, da crista neural e testiculares.

- **Células-tronco Pluripotentes Induzidas ou Células-tronco de Pluripotência Induzida (do inglês *induced pluripotent stem cells* ou iPSCs):** tipo de célula-tronco descoberta mais recentemente. Essas células são obtidas por meio de um processo denominado reprogramação celular, o qual consiste de modificar a expressão gênica de células somáticas, fazendo com que elas apresentem propriedades semelhantes às das CTEs, ou seja, as células já diferenciadas, após passarem pela reprogramação, voltam a ser pluripotentes.



**Figura 8:** as iPSCs são produzidas por meio da técnica de reprogramação de células somáticas.

Fonte: R-Crio células-tronco.

As classificações das células-tronco podem variar entre diferentes pesquisadores. Entretanto, a classificação utilizada para este manual é a mais utilizada para fins didáticos (CAN, 2008; ZAKRZEWSKJ *et al.*, 2019; RAJPOOT e TEWAIRI, 2018; e KALRA e TOMAR, 2014).

### 3 HISTÓRICO

As primeiras células-tronco foram descobertas nos anos 1900, quando notou-se a capacidade de algumas células se diferenciarem em glóbulos vermelhos. Em 1908, o histologista russo, Alexander Maksimov, propôs o termo “célula-tronco”. Na década de 50, foi realizado por Edward Donnall Thomas, o primeiro transplante de medula óssea. Em 1961, James Till e Ernest McCulloch apontaram a existência de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea de camundongos, abrindo perspectiva para a compreensão dos mecanismos envolvidos nesses transplantes.



A descoberta de células-tronco hematopoiéticas em 1978, ocorreu devido ao transplante de medula óssea entre dois irmãos, em 1968, para tratar com sucesso um caso de imunodeficiência combinada grave. Entre as décadas de 70 e 80, a equipe do Professor Alexander Friedenstein, estudando CTNs, demonstrou a capacidade de autorrenovação e diferenciação dessas células, atraindo a atenção da comunidade científica à necessidade de promover pesquisas voltadas para o uso, de forma direcionada e previsível, desse material biológico.

Em 1981, a primeira linhagem de CTEs *in vitro* foi desenvolvida a partir de camundongos. Em 1988, as CTEs foram derivadas a partir de hamsters, e em 1995, a partir de um primata. Em 1997, Ian Wilmut e seus colegas do *Roslin Institute*, em Edimburgo, criaram a ovelha Dolly, o primeiro clone animal artificial, por meio de produção de CTEs. Em 1998, James Thomas e sua equipe derivaram a primeira linhagem de CTEs humanas na Universidade de Madison, em Wisconsin. Em 2006, Shinya Yamanaka, da Universidade de Kyoto, no Japão, descobriu uma maneira de produzir células semelhantes às CTEs, a partir de células adultas diferenciadas. Essas células foram denominadas iPSCs e os pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel, em 2012, por este trabalho. Em 2010, um indivíduo com lesão medular se tornou o primeiro a receber um tratamento médico derivado de CTEs humanas, como parte de testes clínicos da empresa *Geron de Menlo Park*, localizada na Califórnia. Em 2013, Shoukhrat Mitalipov do *Oregon National Primate Research Center*, em Beaverton, e seus colegas produziram CTEs humanas a partir de células fetais usando clonagem terapêutica. Em 2014, as equipes lideradas por Dieter Egli, da *New York Stem Cell Foundation*, e Young Gie Chung, da *CHA University*, em Seoul, produziram independentemente CTEs humanas, a partir de células adultas, por meio de clonagem terapêutica. Atualmente muitos estudos vêm sendo realizados sobre edição gênica em células-tronco.

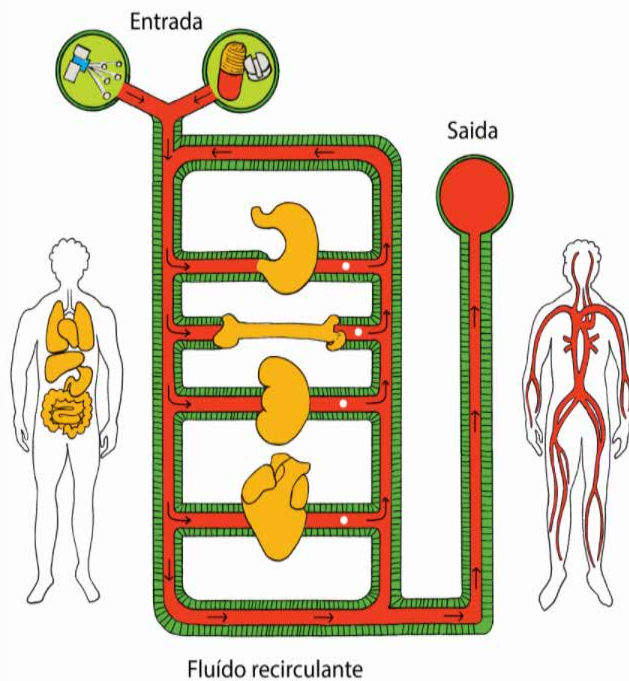
Essa é uma abordagem muito promissora, tanto para obter informações sobre diferentes tipos de doenças, quanto sobre possíveis tratamentos. Os diferentes tipos de células-tronco têm contribuído muito em pesquisa básica, triagem de medicamentos e aplicações terapêuticas (RAJPOOT e TEWARI, 2018).

## 4 APLICAÇÕES DAS CÉLULAS-TRONCO

Algumas possíveis aplicações das células-tronco em Medicina e Odontologia Regenerativas são (AHMED *et al.*, 2017; FERREIRA e GRECK, 2020):

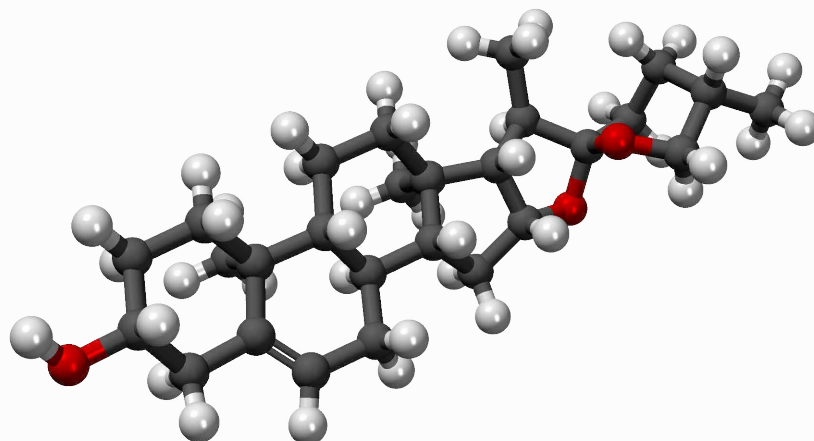
- **Estratificação de pacientes:** utilização de células-tronco para recriar uma doença específica em laboratório (Alzheimer, autismo, Parkinson, etc.) e, assim, permitir uma investigação mais detalhada, para que novos tratamentos possam ser desenvolvidos.

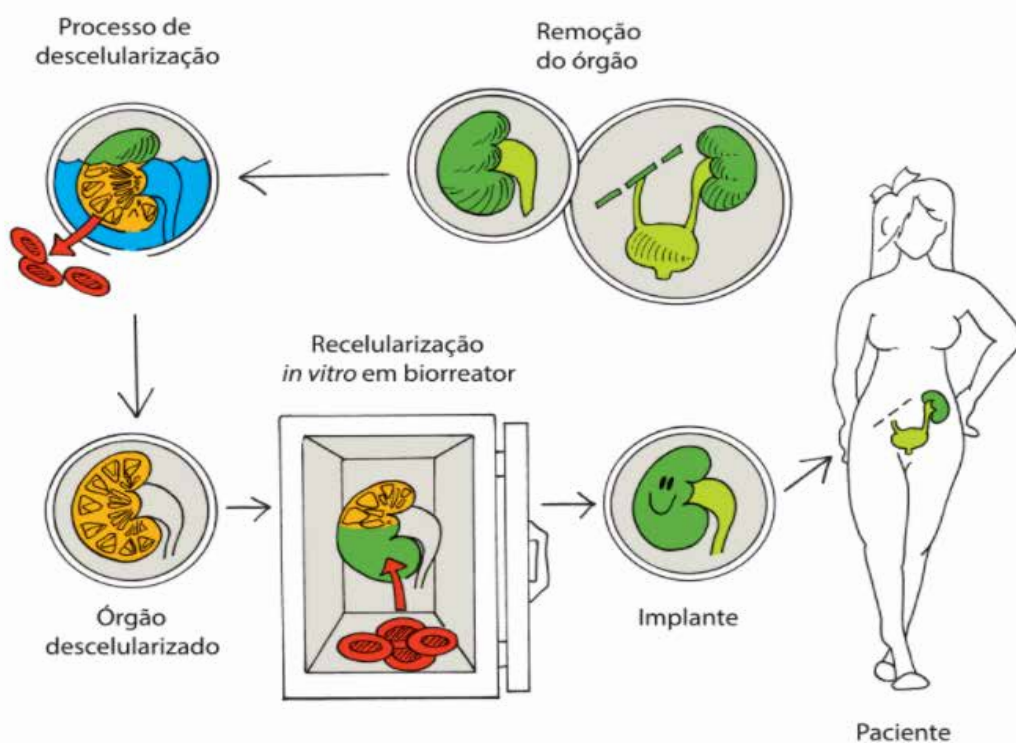
- **Desenvolvimento e testes de medicamentos:** utilização de células-tronco para gerar tecidos ou órgãos de interesse para o desenvolvimento e testes de novos medicamentos, permitindo uma avaliação local e sistêmica minimizando a necessidade de ensaios em animais e humanos.



**Figura 9:** chip multi-órgãos. Chips de órgãos individuais podem ser conectados por meio de uma plataforma de perfusão revestida com uma camada de células endoteliais, que funciona como uma membrana seletiva e permite a troca de metabólitos e sinalização bioquímica entre os diferentes componentes que integram o sistema. O meio de circulação pode conter células imunes, para simular o organismo humano de forma mais próxima à real. Medicamentos de diferentes tipos podem ser testados com o auxílio destes dispositivos, incluindo aerossóis e formulações desenvolvidas para administração via oral. Fonte: R-Crio células-tronco.

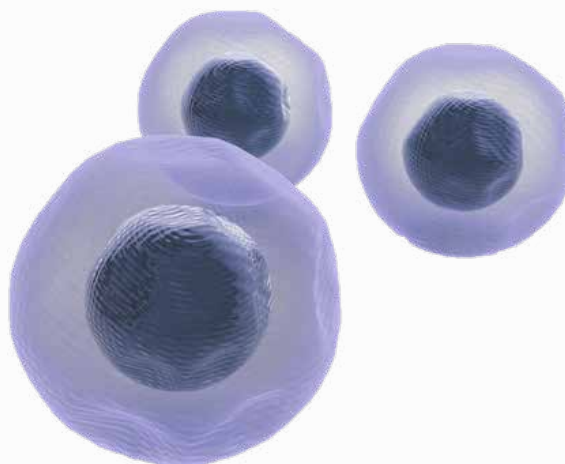
- **Geração de órgãos funcionais em laboratório:** por meio do direcionamento da diferenciação de células-tronco associadas a um arcabouço específico (órgão previamente descelularizado), gerando órgãos funcionais e imunologicamente compatíveis.



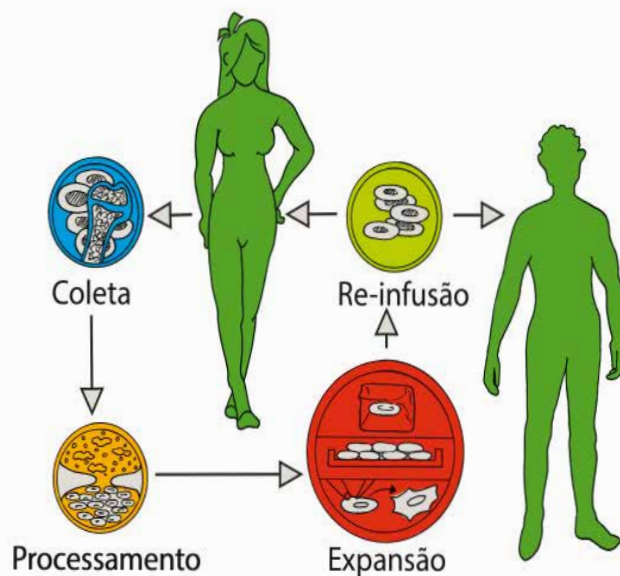


**Figura 10:** matrizes biológicas descellerizadas. A descellerização consiste na remoção eficiente de todas as células e conteúdo genético de um tecido ou órgão, deixando intacta apenas a matriz extracelular. Após a descellerização, as propriedades estruturais, composição bioquímica e propriedades biomecânicas da matriz devem ser preservadas. Então, a matriz descellerizada pode ser repovoada com células de diferentes tipos, incluindo células autólogas, pelo processo de recellerização. A recellerização pode ser feita *in vitro*, com o auxílio de um biorreator; ou então pode ocorrer *in vivo*, com células autólogas naturalmente repovoando a matriz cujo conteúdo celular original foi removido. Fonte: R-Crio células-tronco.

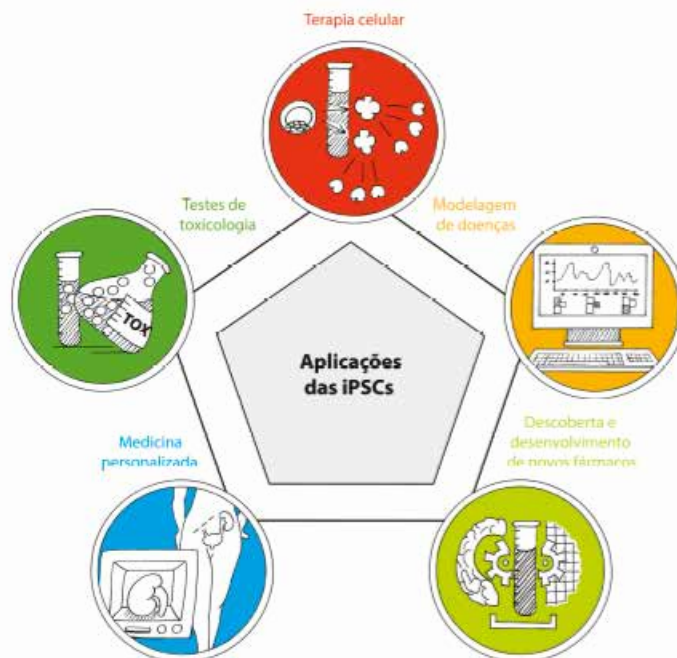
- **Terapia celular:** por meio do transplante ou injeção de células-tronco vivas, diferenciadas ou não, em um paciente, a fim de substituir ou regenerar células ou tecidos danificados.







**Figura 11:** transplante autólogo versus alogênico. No transplante autólogo o paciente recebe as suas próprias células, enquanto no transplante alogênico o paciente recebe células de um doador diferente dele mesmo. As células podem ir ao laboratório antes de serem transplantadas, passando por expansões, modificações genéticas, associações a bio-materiais, etc. Fonte: R-Crio células-tronco.



**Figura 12:** Resumo das possíveis aplicações das células-tronco. Fonte: R-Crio células-tronco.

## 5 ASPECTOS REGULATÓRIOS NO BRASIL

No Brasil, uma sequência de resoluções publicadas pela Anvisa, a partir de 2018, vem pavimentando os caminhos que poderão nos levar, em um curto espaço de tempo, a uma profunda mudança nos modelos teóricos e práticos que fundamentam a Medicina e a Odontologia, criando um novo pilar de sustentação à promoção de saúde.

Abaixo uma síntese dessas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) e seus principais propósitos:

- A RDC nº 214/2018, sob o título: “Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e Pesquisa Clínica”, estabeleceu diretrizes aos Centros de Processamento Celular (CPCs), para que possam trabalhar com células-tronco em condições adequadas para posterior aplicação dessas células em humanos (Anvisa, 2018a);
- A RDC nº 260/2018 sob o título: “Regras para Realização de Ensaios Clínicos com Produtos de Investigação Avançada no Brasil”, definiu padrões claros para a realização de estudos clínicos, e também estabeleceu uma classificação para terapia celular e genética (Anvisa, 2018b); e
- A RDC nº 338/2020 trouxe as diretrizes para o registro de produtos de terapia avançada no Brasil (Anvisa, 2020).

Além dos recentes avanços regulatórios, o Brasil possui um ambiente favorável e maduro para pesquisas e inovações voltadas para a Medicina e a Odontologia Regenerativa. Alguns fatores decisivos, presentes no País, que corroboram essa ideia, são:

1. ambiente regulatório espelhado na conduta das principais agências regulatórias internacionais como a *Food and Drug Administration (FDA)*, a *European Medicine Agency (EMA)* e a *Pharmaceuticals and Medicals Device Agency (PMDA)*;
2. respeito à Convenção de Paris de 1883, em relação à Propriedade Intelectual, por meio do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Atualmente, 173 países são signatários e o Brasil foi um dos 14 países signatários originais;
3. casuística elevada para patologias diversas, somada à dimensão continental do País, tornam o ambiente atrativo para realização de estudos clínicos robustos;

4. financeiro atrativo para a realização de estudos clínicos quando comparado a centros na Europa ou nos EUA; e
5. pesquisadores e laboratórios qualificados, seguindo as normas e os padrões internacionais.

## 6 CENTROS DE PROCESSAMENTO CELULAR (CPCs)

De acordo com a RDC nº 214/2018 publicada pela Anvisa: Centro de Processamento Celular refere-se ao

estabelecimento que possui infraestrutura física, equipamentos, técnicas e recursos humanos, podendo ter como atribuições a captação e seleção de doadores, incluindo a triagem clínica, social, física e laboratorial; a coleta, identificação, transporte, avaliação, processamento, acondicionamento, armazenamento e disponibilização de células de origem humana ou Produtos de Terapias Avançadas para uso terapêutico, podendo, ainda, fornecer células ou Produtos de Terapias Avançadas para pesquisa, ensino, treinamento, controle de qualidade ou validação de processos (Anvisa, 2018a).



**Figura 13:** infográfico com sequência de eventos para criopreservação celular. Fonte: R-Crio células-tronco.

Tais CPCs devem trabalhar em absoluta conformidade com as normas estabelecidas de boas práticas em células humanas que, segundo a mesma RDC, podem ser descritas como “parte da garantia de qualidade que assegura que as células e os Produtos de Terapias Avançadas sejam consistentemente manipulados e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido” (Anvisa, 2018a).



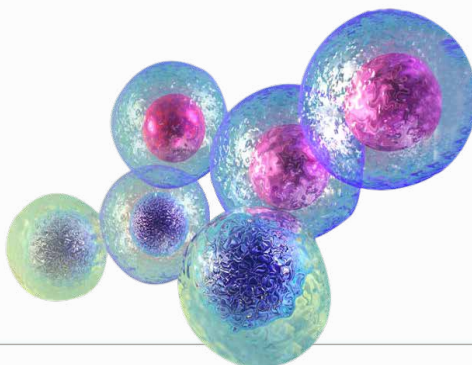
**Figura 14:** exemplos de processos em um centro de processamento celular. Fonte: R-Crio células-tronco.

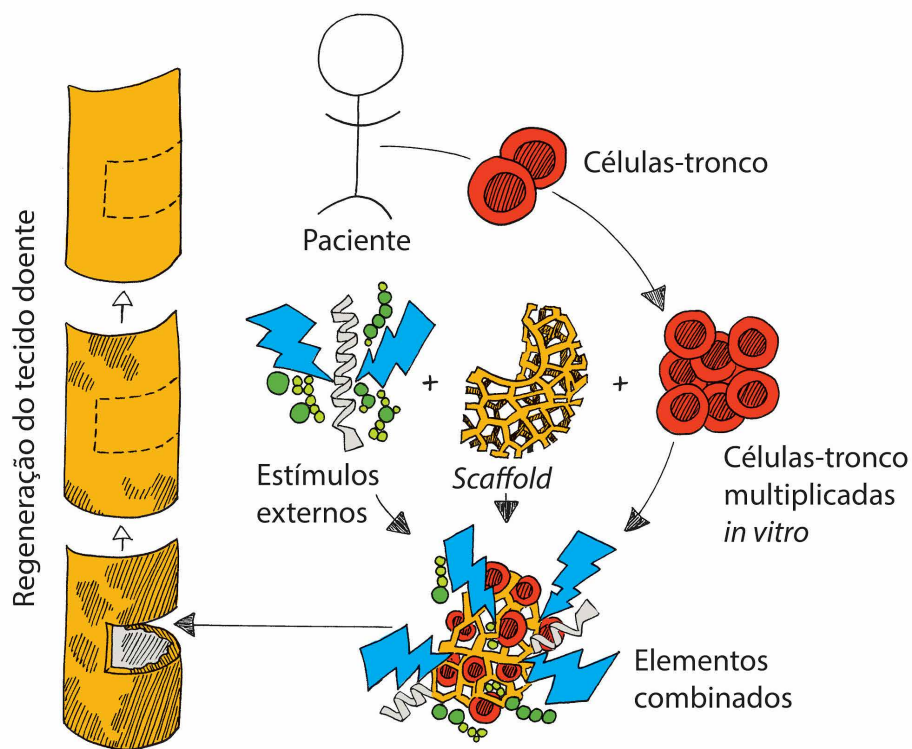
## 7 TERAPIA CELULAR E TERAPIA AVANÇADA

Nas RDCs nº 214/2018, nº 260/2018 e nº 338/2020 a Anvisa estabeleceu as premissas fundamentais para entendimento e diferenciação entre Produtos de Terapia Celular e Produtos de Terapia Avançada (Anvisa, 2018a; Anvisa, 2018b; e Anvisa, 2020).



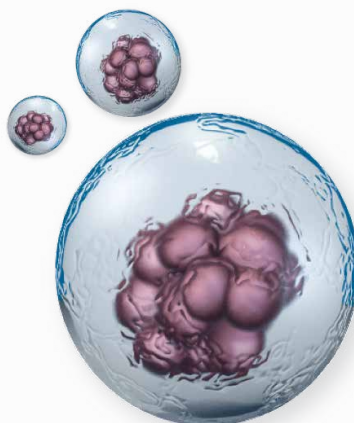
- **Produto de Terapia Celular:** caracteriza-se por demandar manipulação mínima, ou seja, “processamento das células ou tecidos que não altera de forma significativa as suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, o potencial de proliferação e a atividade metabólica. São considerados manipulação mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros”.
  
- **Produto de Terapia Avançada:** caracteriza-se por demandar manipulação extensa, ou seja, “processamento de células e tecidos que altera qualquer uma de suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. É todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. Todo tipo de cultivo celular é considerado manipulação extensa”. Os Produtos de Terapia Avançada podem ser classificados em Produtos de Terapia Celular Avançada, Produtos de Engenharia Tecidual e Produtos de Terapia Gênica.
  - \* **Produto de Terapia Celular Avançada:** produto biológico constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possui a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de seu modo de ação principal de natureza metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido à manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador.
  
  - \* **Produto de Engenharia Tecidual:** produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresentam propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou bio-compatível, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador.

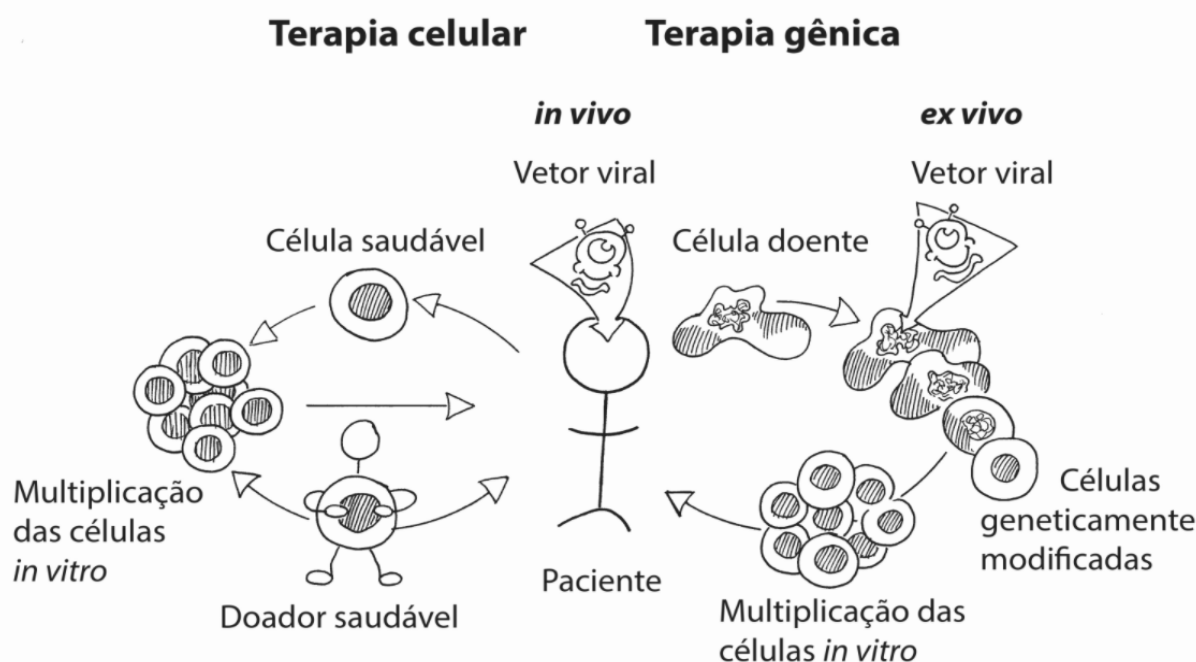




**Figura 15:** engenharia de tecidos. A engenharia de tecidos é uma abordagem da medicina regenerativa que combina o uso de células, biomateriais e/ou fatores bioquímicos e físico-químicos (estímulos externos) com o objetivo de criar tecidos e órgãos artificiais. Células-tronco isoladas do próprio paciente ou provenientes de um doador diferente são multiplicadas *in vitro* e cultivadas sobre um biomaterial biodegradável de suporte (*scaffold*) na presença de fatores que promovem sua proliferação e/ou diferenciação. O *scaffold* povoado com células é então implantado no paciente a fim de regenerar a região doente ou lesionada. Fonte: R-Crio células-tronco.

- \* **Produto de Terapia Gênica Constituído por ou à Base de Células:** produto biológico obtido por meio de transferência de material genético *ex vivo* em células humanas, com objetivo terapêutico, preventivo ou de diagnóstico, para uso autólogo ou alogênico em humanos.

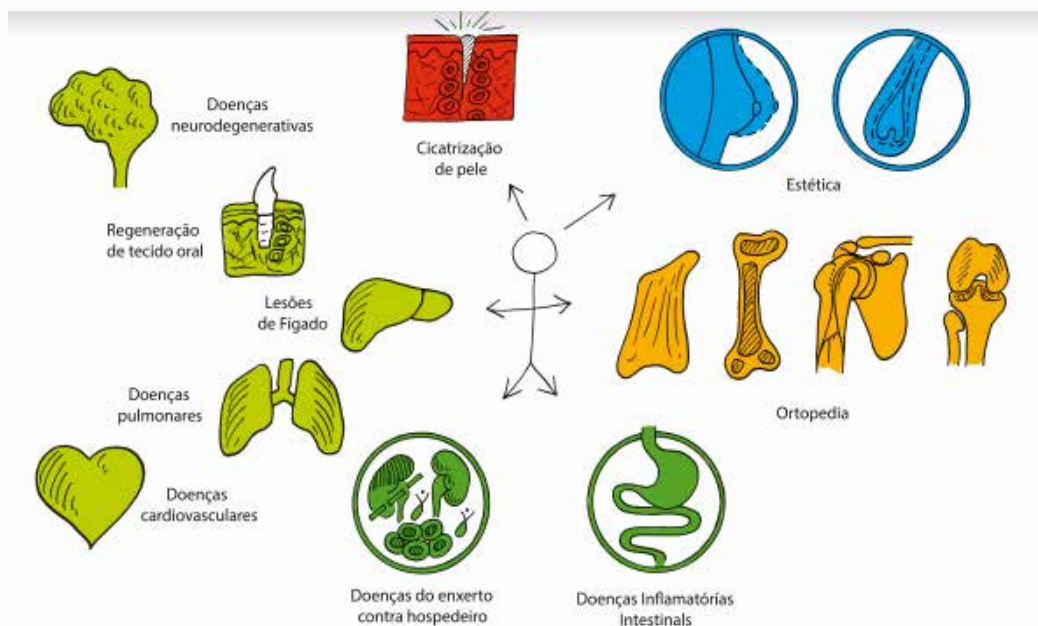




**Figura 16:** terapia celular e terapia gênica. A terapia celular é uma abordagem da medicina regenerativa que consiste na injeção de células saudáveis em tecidos afetados por doenças ou traumas. As células podem ser de origem autóloga (isoladas do próprio paciente) ou alogênica (obtidas de um doador diferente). A terapia gênica é outra vertente da medicina regenerativa que muitas vezes se sobrepõe à terapia celular: a técnica permite corrigir defeitos genéticos em células ou inserir nelas novos genes a fim de atribuir a elas novas funções. Pode ser realizada tanto *in vivo* (células são geneticamente modificadas diretamente no paciente) quanto *ex vivo* (células são modificadas fora do corpo e depois reintroduzidas no paciente). Fonte: R-Crio células-tronco.

## 8 CÉLULAS-TRONCO: DO LABORATÓRIO À PRÁTICA CLÍNICA

As CTMs, CTHs e iPSCs são as prováveis protagonistas da próxima revolução na medicina: a medicina regenerativa e personalizada. As CTHs já têm seu uso consagrado em diversas doenças hematopoiéticas, imunes e metabólicas. No entanto, há muito a ser descoberto sobre as aplicações de outros tipos de células-tronco. De acordo com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (*National Institutes of Health* ou NIH), em todo o mundo são mais de cinco mil pesquisas clínicas diferentes com células-tronco para diversas patologias. Algumas delas estão em estágio particularmente avançado, isto é, muito próximo do emprego na prática clínica.



**Figura 17:** terapias com células-tronco mesenquimais (CTMs). Tanto pelo potencial de diferenciação quanto pelos efeitos tróficos produzidos sobre outras células, as CTMs têm sido estudadas como terapia para inúmeras condições clínicas, nas mais diversas áreas médicas. Benefícios terapêuticos com o uso de CTMs já foram relatados, por exemplo, para tratamentos ortopédicos, estéticos e odontológicos, para lesão de fígado, doenças cardiovasculares, pulmonares, intestinais, neurodegenerativas, e doença do enxerto contra hospedeiro. Fonte: R-Crio células-tronco

Merecem destaque os resultados de terapias com células-tronco para infarto do miocárdio, lesões da medula espinal, doença de Parkinson e diabetes tipo 2. Esse tipo de terapia também mostrou-se segura, e parece ser eficaz contra esclerose múltipla, artrite reumatoide, acidente vascular cerebral, diabetes tipo 1, diferentes tipos de cegueira, entre diversos outros exemplos. Abaixo, encontram-se destacados alguns dos avanços mais importantes em cada especialidade.

## DERMATOLOGIA

O uso experimental de células-tronco para doenças dermatológicas graves e sem cura, como lúpus eritematoso sistêmico e epidermólise bolhosa distrófica recessiva, tem gerado resultados bastante positivos. Estudos pré-clínicos com vesículas extracelulares derivadas de CTMs em modelos de lúpus, mostraram resultados benéficos dessa intervenção. São estágios ainda iniciais de pesquisa, mas essa nova modalidade de tratamento pode ter algumas vantagens em relação ao uso das células, principalmente considerando-se a necessidade de produção industrial em larga escala (GAO *et al.*, 2016; RAD *et al.*, 2019). Com relação à epidermólise bolhosa, um ensaio clínico, realizado na Itália, obteve resultados muito promissores. O tratamento



consistiu no isolamento de células epidérmicas de um paciente, correção genética da mutação causadora da doença, cultivo e expansão das células corrigidas e enxerto de uma grande extensão de pele. O tratamento permitiu a regeneração de quase toda a pele do paciente (HIRSCH *et al.*, 2017).



**Figura 18.** Fonte: [www.anva.com](http://www.anva.com)

Além da aplicação em tratamentos de doenças dermatológicas, as células-tronco possuem importante papel para fins estéticos. Um exemplo dessa aplicação é o tratamento, com células-tronco derivadas da gordura, de pacientes acometidos pelo fotoenvelhecimento da pele da face. As células-tronco cultivadas foram injetadas sob a pele da face, em uma área próxima à orelha. Em poucas semanas, esse procedimento foi capaz de eliminar a rede de elastina danificada pelo sol, substituindo-a por tecidos e estruturas normais e sem danos, mesmo nas camadas mais profundas da pele (CHARLES-DE-SA e DEAMORIM, 2018). Outro exemplo é o desenvolvimento, em laboratório, de pele sintética humana contendo cabelo. Essa estrutura é extremamente promissora para o tratamento de doenças de pele, de lesões como queimaduras e, até mesmo, da calvície (LEE *et al.*, 2020).

## CIRURGIA PLÁSTICA

Algumas alterações estéticas nas mamas femininas podem acontecer devido à anomalias congênitas, câncer de mama, envelhecimento ou amamentação. O aumento de volume ou reconstrução mamária representa grandes desafios cirúrgicos. A cirurgia para o aumento de mamas é o tipo de cirurgia plástica mais realizada no mundo e os implantes de silicone têm sido os materiais mais utilizados para esse fim, mas, visando proporcionar maior satisfação e segurança para as pacientes, uma abordagem alternativa vem sendo utilizada para correção e aumento de mamas: o enxerto de gordura da própria paciente.

A extração de gordura por meio de lipoaspiração é um procedimento que pode ser realizado de forma segura, e a transferência dessa gordura lipoaspirada para outras áreas do corpo possibilita desde modificações pequenas de contorno até correções de grande volume. Além disso, a gordura da própria paciente é um material prontamente disponível, biocompatível, versátil e não causa rejeição pelo sistema imune. Contudo, esse método apresenta uma limitação com relação às taxas de retenção da gordura, pois a quantidade de gordura que permanece no local do transplante (ou seja, não é reabsorvida pelo organismo da paciente) varia de 25% a 80%. Assim, faz-se necessária, em alguns casos, a repetição do procedimento de enxertia. Por esse motivo, abordagens que aumentem a eficiência de retenção do enxerto tornam-se necessárias, especialmente em pacientes que possuem pouco tecido adiposo disponível.

Um procedimento utilizado para esse fim é a utilização de células-tronco derivadas de tecido adiposo para enriquecer o enxerto de gordura. Em um estudo recente, (KØLLE *et al.*, 2020), avaliaram se o enxerto de gordura enriquecido com as células-tronco derivadas de tecido adiposo (do inglês *adipose-derived stem cells* ou ADSCs) forneceria melhores resultados do que o enxerto convencional, não enriquecido.

As pacientes que receberam o enxerto enriquecido apresentaram maior taxa de retenção em relação às pacientes que receberam o enxerto convencional. Nenhuma paciente apresentou reações adversas sérias, mostrando que esse procedimento possui um perfil seguro de uso (KØLLE *et al.*, 2020).

## ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

As células-tronco são uma ferramenta promissora para o reparo de lesões ósseas e de cartilagem. Cientistas associados ao instituto *Helmholtz-Zentrum Geesthacht*, na Alemanha, desenvolveram uma “folha” polimérica que funciona como um atuador programável para sincronizar sinais térmicos e mecânicos aplicados à CTMs. Esta folha funciona como um biomaterial inteli-

gente, com memória de forma, e foi desenvolvida pelos pesquisadores à base de um polímero chamado policaprolactona (PCL), que se deforma em temperaturas que variam de 10 a 37°C. A folha polimérica desenvolvida pelos pesquisadores age como um “músculo artificial” e possui uma propriedade incomum: ela é treinada para se transformar reversivelmente quando exposta a mudanças repetidas de temperatura. Os pesquisadores moldaram uma grade na parte inferior da folha e a programaram para esticar à medida que a da temperatura corporal (37°C) para 10°C e contrair quando reaquecida. Eles então preencheram a folha com CTMs e monitoraram cuidadosamente a alteração nas dimensões da folha e das células conforme a grade. Com a ajuda desse músculo artificial, os cientistas foram capazes de usar um sinal físico – a mudança de temperatura – para enviar simultaneamente um sinal mecânico às células-tronco. A combinação de estímulos térmicos e mecânicos levou à diferenciação de CTMs em células ósseas. Esse biomaterial pode auxiliar na engenharia do tecido periosteal e na regeneração de ossos em casos de lesões graves (DENG *et al.*, 2020).

Uma outra forma em que as células-tronco podem auxiliar na recuperação de lesões ósseas, sem a necessidade do transplante em si, é a diferenciação de células-tronco presentes no organismo, por meio de edição gênica, para estimular a formação óssea. Até o momento, esse processo foi estudado somente *in vitro* e em modelos animais, mas futuramente essa abordagem pode ser testada em ensaios clínicos (MEYERS *et al.*, 2018).

Além de lesões ósseas, um dos aspectos mais preocupantes e dolorosos das lesões articulares é a perda da cartilagem, pois, uma vez comprometido, esse tecido raramente se regenera na idade adulta. O resultado é dor crônica, que pode ser aliviada com medicação e fisioterapia, mas que normalmente nunca mais vai embora, pois a cartilagem é incapaz de se recuperar. Ou seja, os tratamentos disponíveis aliviam os sintomas, mas não tratam a causa e nem oferecem cura. Por isso, os pesquisadores estão utilizando uma abordagem alternativa com objetivo de regenerar a cartilagem. Essa abordagem consiste na aplicação de células-tronco mesenquimais (CTMs) no local da lesão para que essas células se diferenciem em uma nova cartilagem ou, ainda, para que liberem fatores que podem estimular as células-tronco já presentes na articulação a diferenciarem-se. Essas abordagens estão sendo intensamente estudadas (NEGORO *et al.*, 2018).

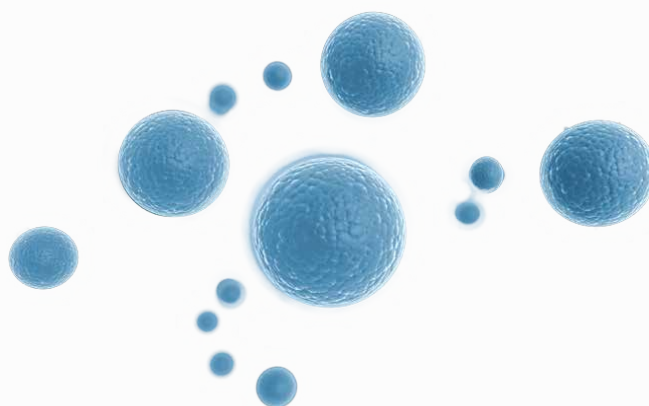
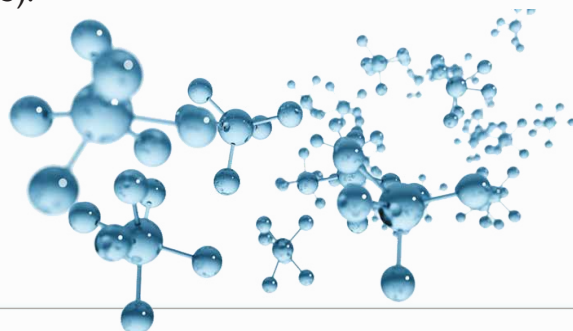


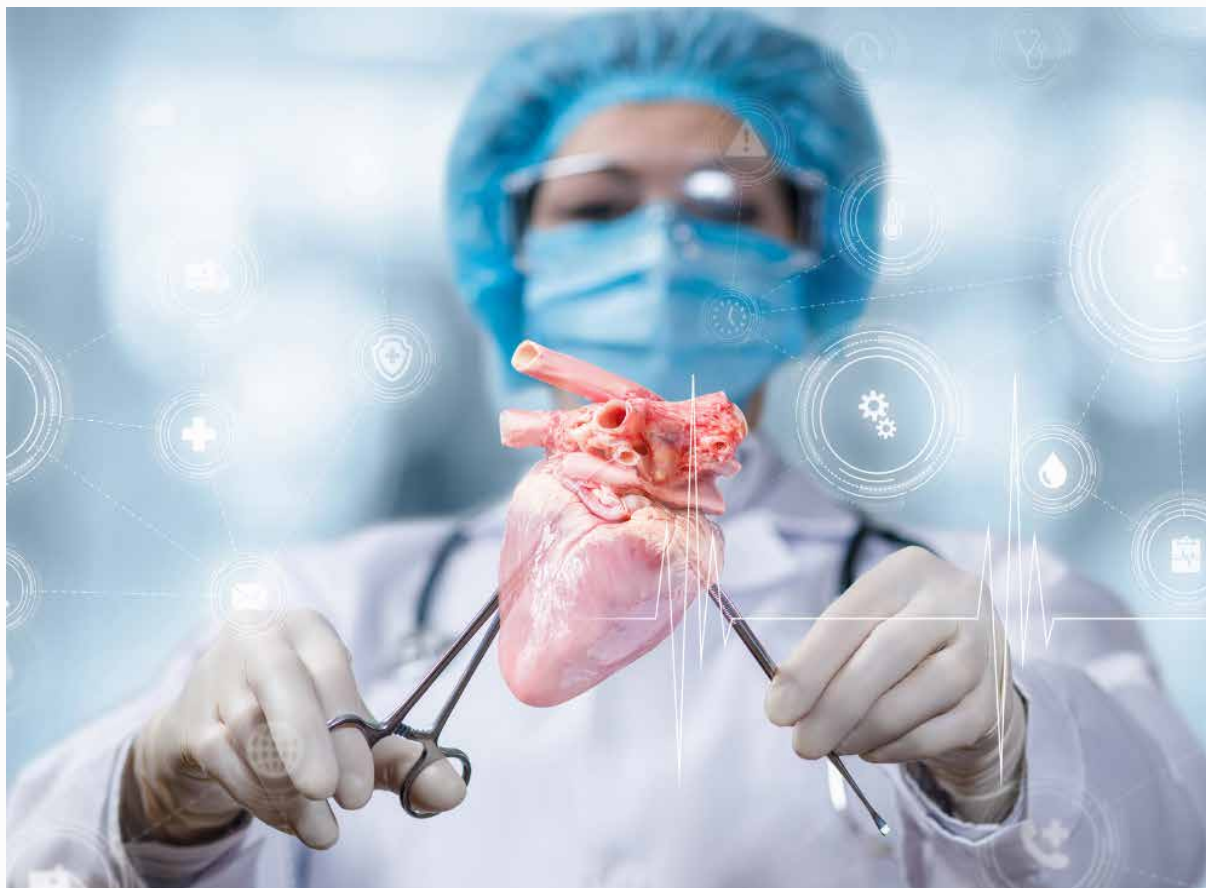


Figura 19. Fonte: [www.canva.com](http://www.canva.com)

## CARDIOLOGIA

Regeneração cardíaca é uma das áreas mais intensas de pesquisa em terapia celular. Um grande número de estudos já foi realizado, e a terapia se mostrou segura. O tipo celular a ser usado e a otimização do modo de aplicação estão em desenvolvimento, mas até o momento, as CTMs revelam resultados promissores. Injeções intra-miocárdicas de CTMs autólogas foram seguras e melhoraram a função miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica grave (MATHIASSEN *et al.*, 2015).





**Figura 20.** Fonte: [www.canva.com](http://www.canva.com)

Outra aplicação interessante das células-tronco em cardiologia é a possibilidade de associação de células-tronco e engenharia de tecidos para a geração de tecido cardíaco (GAO *et al.*, 2017), ou até mesmo o órgão cardíaco inteiro (NOOR *et al.*, 2019) para fins de transplante.

## GASTROENTEROLOGIA

O epitélio intestinal é o tecido adulto renovado com mais frequência, e a identidade molecular das células-tronco responsáveis por este processo foi descoberta recentemente. A habilidade de autorrenovação das células-tronco intestinais, em paralelo ao potencial de darem origem ao tecido epitelial adulto funcional e a típica anatomia das criptas intestinais, torna esse sistema ideal para estudos na área de medicina regenerativa. Além disso, o rápido avanço no entendimento das características das CTMs e, em particular, das células-tronco intestinais, as



tornam especialmente promissoras para o tratamento de uma ampla variedade de doenças e condições clínicas, incluindo doenças inflamatórias do intestino, úlceras, obesidade e diabetes. A doença de Crohn é manifestada quando o sistema imune ataca células da superfície do trato digestório, levando à inflamação crônica, ruptura da barreira epitelial e danos intestinais. O desenvolvimento de fístulas perianais ocorre em até 38% dos casos e os tratamentos atuais estão associados a altos índices de recorrência de fístulas, bem como a efeitos adversos. Ensaios clínicos utilizando células-tronco derivadas de tecido adiposo foram realizados visando o tratamento das fístulas. Alguns desses estudos apresentaram resultados positivos, ou seja, os pacientes mantiveram fechamento completo das fístulas, indicando que essa é uma abordagem promissora. Entretanto, esse resultado não é consistente em todos os estudos. Dessa maneira, mais ensaios clínicos precisam ser realizados para melhor elucidação do tema (TAVARES e BARBOSA, 2018).

As células-tronco podem auxiliar também em transplantes de intestino. As taxas de sucesso de transplantes de intestino são relativamente baixas, principalmente devido à rejeição pelo sistema imune do hospedeiro. Nesse contexto, o uso de células do próprio paciente é uma estratégia que tem o potencial de eliminar o problema das listas de espera para transplantes, assim como a possibilidade de rejeição do órgão pelo organismo e a necessidade do uso de imunossupressores. Um importante estudo que contribuiu para essa abordagem consistiu na utilização de iPSCs de pacientes para criar células progenitoras epiteliais intestinais. Essas células foram usadas para repovoar um arcabouço descelularizado obtido a partir de intestinos de ratos utilizados no experimento e essa estrutura foi enxertada novamente nos ratos. Os resultados mostraram que as funções de regulação da absorção da glicose e de gorduras estavam sendo, em algum grau, desempenhadas pelas células presentes na estrutura enxertada. O resultado é relevante para a pesquisa, mas ainda é necessário melhorar essa função em estudos posteriores para que a técnica desenvolvida possa ser usada em aplicações clínicas. Além disso, é preciso testar o uso em animais maiores e por períodos mais longos (KITANO *et al.*, 2017).

## ENDOCRINOLOGIA

Diabetes ainda não tem cura, mas a terapia celular a tem deixado cada vez mais próxima. Terapias celulares para diabetes tipo 2 mostram ótimos resultados em ensaios clínicos, principalmente por ação imunomodulatória. Estudos pré-clínicos em diabetes tipo I são também promissores, mas recriar células beta pancreáticas em humanos tem se mostrado complexo (SCHULZ *et al.*, 2012). Os principais desafios são dirigir a diferenciação das células-tronco em células beta maduras e, após o transplante celular, impedir que elas sejam atacadas pelo sistema

imune do hospedeiro. Um ensaio clínico em andamento aposta no uso de uma microcápsula para proteger as células beta imaturas do sistema imune. Os pesquisadores esperam que o ambiente guie a diferenciação dessas células após o transplante (WANG *et al.*, 2015).



Figura 21. Fonte: [www.canva.com](http://www.canva.com)

## NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA

Muitos dos resultados existentes associados ao uso de células-tronco para tratamento de doenças do sistema nervoso são baseados em tratamentos experimentais. Ou seja, são oferecidos gratuitamente a pacientes que se qualificam para os ensaios clínicos em que estas terapias estão sendo rigorosamente avaliadas.

Entre as terapias experimentais que já foram testadas em humanos, encontram-se as voltadas para esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, lesões cerebrais traumáticas, glioblastoma, paralisia cerebral e lesões da medula espinhal, todas

com resultados bastante positivos até o momento. Além da terapia celular, outro uso para as células-tronco de pacientes com síndromes psiquiátricas ou neurológicas é o seu cultivo em laboratório, possibilitando melhor compreensão dessas doenças que são extremamente complexas (SONG *et al.*, 2018).



**Figura 22.** Fonte: [www.canva.com](http://www.canva.com)

Um número crescente de pesquisas investiga como células-tronco podem ajudar a entender, e mesmo tratar, os transtornos do espectro autista. As terapias atuais tratam os sintomas, mas não atacam as causas do transtorno, e uma das razões para isso é o fato de as causas permanecem desconhecidas. Células-tronco têm um papel cada vez mais importante no diagnóstico, tratamento e compreensão das causas do autismo, e podem ajudar de diversas maneiras.

Injeções de células-tronco podem se tornar uma terapia para transtornos do espectro autista. O uso tem sido intensamente investigado: muitos ensaios clínicos envolvendo diferentes tipos de células-tronco (hematopoiéticas, mesenquimais e do sangue do cordão umbilical) já foram ou estão sendo conduzidos. Muitos ensaios já foram realizados para verificar a segurança do tratamento. Alguns deles indicam que a terapia é segura e mostram algumas melhoras na manifestação dos sintomas, mas são estudos pequenos e, em sua maior parte, sem grupo controle. O estudo mais recente realizado nessa área é um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com uma quantidade maior de pacientes. Os resultados do estudo não foram muito animadores: apesar de confirmarem que o uso de células-tronco do cordão umbilical para tratar



autismo é seguro, não apresentaram evidências de que essa abordagem é eficaz. Não houve diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo que recebeu o tratamento sob investigação. Porém, mais estudos ainda precisam ser realizados para investigar melhor a terapia. Certamente esse estudo destaca a importância sobre a cautela quanto ao uso de tratamentos ainda não comprovados (CHEZ *et al.*, 2018).

## OFTALMOLOGIA

Lesões em diferentes estruturas dos olhos podem levar à perda de visão. Doenças e traumas podem afetar a córnea, retina e o cristalino. As células-tronco podem regenerar ou substituir células do olho afetadas por diferentes patologias. O olho humano possui várias reservas de células-tronco, e uma possibilidade é utilizar essas células que já estão naturalmente presentes a fim de reparar lesões. Elas podem ser extraídas do paciente, cultivadas em laboratório e re-implantadas ou simplesmente estimuladas a se regenerar no próprio olho. No entanto, nem sempre as células do próprio paciente são adequadas, já que elas podem possuir a mesma mutação genética responsável pela doença a ser tratada. Células-tronco de doadores saudáveis ou de embriões podem ser utilizadas nesses casos. Especificamente no caso da retina, é impossível obter células de doadores saudáveis sem lesionar gravemente a retina do próprio doador. Por isso, existe grande expectativa de que tratamentos que utilizem células derivadas de iPSCs abrirão novas possibilidades no campo de células-tronco e deficiência visual.



**Figura 23.** Fonte: [www.canva.com](http://www.canva.com)

Um estudo publicado na revista *Nature Biotechnology* relatou bons resultados de um ensaio clínico com células-tronco embrionárias para tratamento de degeneração macular úmida: dois pacientes, uma mulher na faixa dos 60 anos e um homem na faixa dos 80 anos, não eram capazes de ler antes do tratamento, mesmo usando óculos. Depois da operação, eles passaram a ler entre 60 e 80 palavras por minuto com óculos de leitura (DA CRUZ *et al.*, 2018). Mais estudos precisam ser realizados utilizando essa abordagem, mas o sucesso desse tratamento corrobora a ideia de que esse tipo de tratamento poderá começar a ser utilizado na prática clínica.

Um exemplo de utilização de tratamento oftalmológico com utilização de células derivadas a partir de iPSCs é o ensaio clínico que foi aprovado no Japão para ser realizado na Universidade de Osaka: a ideia é tratar pacientes com cegueira, decorrente de doença ou lesão na córnea, por meio de transplante de células da córnea produzidas a partir iPSCs. A expectativa é de que as células transplantadas continuem produzindo células da córnea e, assim, contribuam para a recuperação da visão (CYRANOSKI, 2019).

## COVID-19

Diversos estudos sugerem que as CTMs exerçam seus efeitos protetores contra o novo coronavírus, por meio de mecanismos indiretos e diretos. Indiretamente, elas podem influenciar o papel da resposta imune do hospedeiro contra o patógeno, especialmente na coordenação dinâmica dos elementos pró e anti-inflamatórios do sistema imunológico, ou por meio do aumento da atividade dos fagócitos; e, diretamente, pela secreção de fatores antimicrobianos e atuação regenerativa.

Um estudo incluindo dez pacientes com diagnóstico confirmado da covid-19 relatou melhora significativa nos sintomas de todos os pacientes tratados com CTMs sem efeitos adversos. Os pacientes foram acompanhados por 14 dias. Os resultados observados incluíram uma redução significativa da infiltração torácica, redução das citocinas pró-inflamatórias, aumento da expressão gênica anti-inflamatória e de fatores tróficos. Embora mais estudos incluindo mais pacientes sejam necessários, os dados publicados na literatura até agora sugerem que as CTMs são seguras e eficazes para o tratamento de pneumonia associada à covid-19 (CHOUDHERY e HARRIS, 2020; MAZZEO e SANTOS, 2020).



Figura 24. Fonte: [www.canva.com](http://www.canva.com)

## ODONTOLOGIA

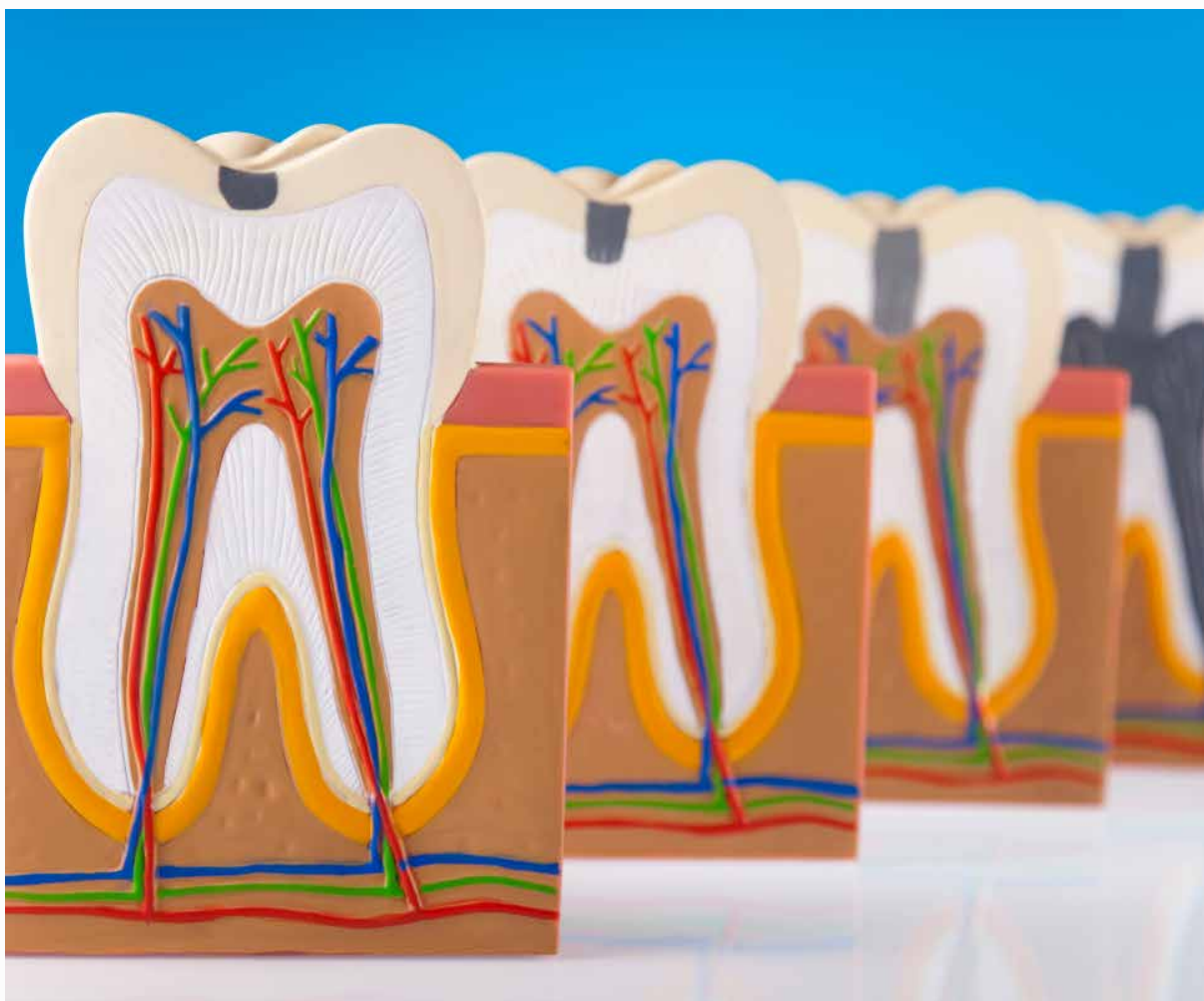
Atualmente, para a reabilitação de estruturas orais danificadas ou perdidas, são usadas técnicas não biológicas como próteses e implantes. No entanto, não há dúvida a respeito da importância que o uso de células-tronco terá no futuro da regeneração e do transplante de tecidos dentais, orais e craniofaciais. Muitos desses usos já começam a ser explorados em humanos, ou estão cada vez mais próximos disso. Diferentes tipos de células-tronco estão sendo investigadas para uso na ortodontia, incluindo tanto células embrionárias como adultas. Dentre as células-tronco adultas, as células mesenquimais (como as células da polpa dental) são foco intenso de pesquisas, visto que são elas as responsáveis pela formação de, praticamente, todas as estruturas dentais, orais e craniofaciais (LIU *et al.*, 2015).

Em caso de fissuras, a regeneração do osso danificado é normalmente obtida por meio de enxertos ósseos. Entre as possíveis fontes de material para enxerto encontram-se cadáveres humanos (que têm baixa disponibilidade) ou coleta de tecido do próprio paciente (que pode

resultar em sequelas permanentes, como cicatriz no local da extração, dor crônica e alterações posturais). Células-tronco podem vir a ser uma fonte segura e virtualmente ilimitada para enxertos ósseos. Como as células-tronco da polpa do dente de leite compartilham a mesma origem tecidual que as células ósseas da mandíbula, elas parecem ser particularmente adequadas para regeneração de defeitos alveolares ou orofaciais. O primeiro estudo controlado e randomizado a investigar o uso de células-tronco na regeneração óssea craniofacial em humanos mostrou que a aplicação de células no local leva à reconstrução completa do osso alveolar, com menor tempo de recuperação e menor necessidade de um enxerto secundário, quando comparado aos procedimentos tradicionais (KAIGLER *et al.*, 2013).

Doenças que acometem a articulação temporomandibular são extremamente prevalentes. Efetuar a regeneração simultânea de osso e cartilagem, no entanto, é um grande desafio. Uma solução bem-sucedida é o uso de um sistema hidrogel com duas camadas: fatores de crescimento condro-indutivos (fator de crescimento transformante-beta 1 ou TGF- $\beta$ 1) são adicionados a uma camada e fatores osteoindutivos (proteína morfogenética óssea 4 ou BMP-4) são adicionados à outra. Tanto utilizando arcabouços de biomateriais como suporte em testes *in vitro* e *in vivo*, essa técnica possibilita a formação simultânea de cartilagem hialina e de osso subcondral. Com o auxílio de tecnologia CAD-CAM, (tecnologia que permite escanear a arcada do paciente, criar o projeto da prótese e confeccioná-la em questão de minutos) é possível gerar cêndilos artificiais idênticos aos naturais que foram substituídos (MEHROTRA, 2013).

No Brasil, em 2015, um grupo da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (USP) apresentou, em estudo pré-clínico em ratos, uma regeneração completa do tecido pulpar após 28 dias da pulpectomia e inoculação de células-tronco autólogas no local. Em 2017, Nakashima e colaboradores realizaram o primeiro estudo clínico, com o objetivo de avaliar o potencial regenerativo de células-tronco pulpares em tecidos pulpares acometidos por pulpíte, por meio de transplantes autólogos. Neste estudo, cinco pacientes com diagnóstico de pulpíte irreversível foram submetidos ao tratamento endodôntico e posteriormente tratados com células-tronco autólogas, com acompanhamento de 24 semanas. As células-tronco pulpares foram associadas a fatores SDFI (Fator I derivado de células do estroma) específicos em uma estrutura de colágeno, uma vez que, segundo os autores, a tríade da Medicina Regenerativa – composta por células progenitoras, fatores de crescimento/migração e uma estrutura – é essencial para o processo regenerativo “ideal” acontecer. Após quatro semanas, eles foram capazes de verificar uma resposta regenerativa robusta, por meio do teste de polpa elétrica (EPT). Com 24 semanas, por meio de ressonância magnética e tomografia computadorizada, puderam observar a presença de tecido pulpar regenerado e formação de dentina funcional.



**Figura 25.** Fonte: [www.canva.com](http://www.canva.com)

Há muito fatores que limitam a extensão do movimento ortodôntico, entre os quais podemos destacar o envelope ósseo, que é influenciado pela pressão exercida pelos tecidos moles adjacentes, forças neuromusculares e níveis de inserção periodontal. A movimentação ortodôntica é realizada por meio da remodelação do ligamento periodontal adjacente em resposta à carga imposta por sua constrição na região influenciada pela ação de cargas ortodônticas compressivas. Osteoclastos de células-tronco hematopoiéticas são recrutados para atuar diretamente no processo de remodelação óssea, acelerando a movimentação ortodôntica. A influência da velocidade de movimentação ortodôntica, em relação à expressão do colágeno tipo I pelas células-tronco do ligamento periodontal adjacente, foi demonstrada com base em estudo realizado em ratos. Os autores observaram a supressão do colágeno tipo I local, pelas células-tronco do ligamento periodontal, durante a aplicação da carga ortodôntica, e um aumento da expressão local após a retirada dessa carga. O uso de células-



tronco pode, então, representar uma importante janela de oportunidade, para que o processo de remodelação óssea, determinado pelas forças ortodônticas aplicadas, aconteça de forma mais rápida e previsível.

A reabsorção radicular externa é uma complicação que, frequentemente, resulta de tratamentos ortodônticos e leva à perda de cemento e dentina radicular. O potencial cementogênico de células-tronco do ligamento periodontal e do folículo pericoronário foi investigado, considerando que as células que formam o cemento são derivadas dessas células-tronco. Os autores observaram que as células-tronco do ligamento periodontal isoladas por digestão enzimática apresentam características especiais para a cementogênese. Eles foram capazes de formar, *in vivo*, um tecido semelhante ao cemento celular, contendo células positivas para osteocalcina. As outras amostras, por outro lado, formaram materiais semelhantes a um cemento acelular.

Considerando que o defeito no cemento radicular deve ser regenerado a partir da deposição de novo cemento celular, o uso de células-tronco do ligamento periodontal, isoladas por digestão enzimática, pode constituir um caminho a ser seguido nas tentativas terapêuticas de regeneração nos casos de reabsorção radicular externa.

## 9 POR QUE CRIOPRESERVAR CÉLULAS-TRONCO?

Como mencionado anteriormente, as células-tronco têm sido cada vez mais usadas na busca de tratamentos para diversos tipos de doenças. A utilização de células-tronco embrionárias pode não ser tão simples devido a dilemas éticos e, além disso, esse tipo de células nunca pode ser proveniente do paciente que receberá o tratamento, ou seja, com esse tipo de células, o uso autólogo não é possível. Em contrapartida, as CTAs podem ser coletadas, armazenadas e, posteriormente, utilizadas como forma de terapia no próprio indivíduo doador. Uma grande vantagem do transplante autólogo é a diminuição do risco de rejeição pelo sistema imunológico do paciente. Duas fontes interessantes de CTAs para esse fim são as células-tronco extraídas dos dentes de leite (do inglês *stem cells from human exfoliated deciduous teeth* ou SHEDs) e as ADSCs. As SHEDs são uma população de células altamente proliferativas, capazes de se diferenciarem em uma variedade de tipos de células, incluindo células neurais, adipócitos e odontoblastos. Além de serem altamente acessíveis, elas são capazes de fornecer células suficientes para uma aplicação clínica potencial. Assim, os dentes decíduos podem ser uma fonte muito interessante de células para terapia (MIURA *et al.*, 2003). As ADSCs possuem um potencial muito parecido com o das SHEDs, possuindo atividade progenitora para se diferenciar em células de origem mesenquimal, como adipócitos, miócitos, condrócitos e osteócitos. Essas

células podem ser obtidas a partir do tecido adiposo subcutâneo, que é abundante e fácil de se obter, e seu acesso pode ser realizado repetidas vezes, fornecendo uma clara vantagem. A lipoaspiração é um procedimento cirúrgico comum que é seguro, e um grande número de células pode ser obtido com risco (CHENG *et al.*, 2011).

A criopreservação das células-tronco adultas é de extrema importância, pois proporciona o seu armazenamento de forma segura e permite sua utilização imediata após a expansão da população celular. Além disso, quanto mais jovens as células-tronco, melhor sua plasticidade e potencial, assim, quanto antes elas forem criopreservadas, melhor será sua qualidade (AHMED *et al.*, 2017). Não podemos prever quando e como precisaremos das células-tronco, desta maneira, a possibilidade de termos essas células armazenadas é uma sábia decisão.

## 10 FONTES DE CÉLULAS-TRONCO E MÉTODOS DE COLETA PARA ARMAZENAMENTO

Embora as CTMs possam, hipoteticamente, ser obtidas e isoladas a partir de quase qualquer tecido do corpo humano, há limitações práticas relacionadas à dificuldade, à invasividade do processo de obtenção e às várias características do doador. Para selecionar uma fonte de células adequadas, o médico ou o dentista deve considerar a dificuldade de se obter as amostras e os potenciais efeitos adversos da coleta das células no doador. A obtenção de CTMs de medula óssea, por exemplo, pode resultar em dor, sangramento ou infecção, tornando a coleta dessa fonte mais problemática do que a coleta de células de sangue periférico ou remanescentes cirúrgicos, como tecido adiposo; ou tecidos derivados do nascimento, como placenta e líquido amniótico.

Atualmente, as mais comuns de CTMs são: medula óssea, tecido adiposo, polpa dentária, perioste, tecidos derivados do nascimento, sangue periférico, líquido sinovial, endométrio, pele e músculo (BEREBICHEZ-FRIDMAN; MONTERO-OLVERA, 2018). Entretanto, dessas fontes, há três que apresentam algumas vantagens: polpa dentária, tecido adiposo e perioste.

A principal vantagem da obtenção de CTMs a partir de tecido adiposo é a conveniência, uma vez que o tecido adiposo subcutâneo humano costuma ser abundante em todo o corpo e é um subproduto de procedimentos cosméticos e terapêuticos de lipoaspiração. Estima-se que, aproximadamente, 100% das células obtidas desse tecido são viáveis. Outrossim, as características morfológicas, fenotípicas e funcionais das ADSCs são semelhantes às das CTMs obtidas da medula óssea.

Além de sua estabilidade em culturas de células de longo prazo, as ADSCs podem expandir-se efetivamente *in vitro*, pois possuem alto potencial de diferenciação em distintas linhagens celulares. Assim, o tecido adiposo representa uma fonte autóloga mais prática de CTMs do que a medula óssea. No entanto, um dos cuidados que devem ser tomados é em relação à idade do doador, uma vez que essa característica pode afetar a expansão e diferenciação das ADSCs, particularmente em linhagens osteogênicas e condrogênicas, embora a adipogênica não seja afetada (BEREBICHEZ-FRIDMAN e MONTERO-OLVERA, 2018).

As CTMs obtidas a partir da polpa dentária possuem características fenotípicas semelhantes às da medula óssea, como multipotência, capacidade de autorrenovação e de regenerar o complexo dentina-polpa. No geral, as CTMs derivadas da polpa dentária são fáceis de criopreservar. As aplicações clínicas mais promissoras para essa fonte de células-tronco envolvem a correção de doenças metabólicas e o tratamento de doenças hepáticas com altas taxas de mortalidade, como cirrose e carcinoma hepatocelular. Essas células também têm sido utilizadas no campo da regeneração óssea. Além do mais, quando elas são cultivadas em hidrogéis, podem diferenciar-se espontaneamente em fenótipos odontogênicos e osteogênicos (BEREBICHEZ-FRIDMAN e MONTERO-OLVERA, 2018).

As CTMs derivadas do periósteo possuem um potencial osteogênico único. Entretanto, apesar dessas células possuírem diferenciação osteogênica preferencial, também têm potencial adipogênico e condrogênico. A análise qualitativa comparativa do potencial osteogênico de CTMs de medula óssea, células ósseas alveolares e células periosteais mostraram que essa última possui superioridade *in vivo* no aumento da regeneração óssea. Além disso, a comparação histológica do osso neoformado, após enxerto de medula óssea e periosteal em defeitos calvários de ratos, mostrou que o enxerto de medula óssea induziu a formação de osso esponjoso, enquanto o periosteal produziu estrutura óssea cortical em defeito.

Verificou-se que, em condições normais, as CTMs da medula óssea são mais osteogênicas do que as células do periósteo. No entanto, as células periosteais têm capacidade proliferativa mais rápida e são mais sensíveis ao pré-tratamento, com algumas moléculas de sinalização antes do transplante e, portanto, são mais osteogênicas. As CTMs derivadas do periósteo expandidas podem oferecer uma fonte valiosa para a engenharia de tecido ósseo baseada em células, reduzindo o volume necessário de enxerto ósseo em 40%, permitindo procedimentos menos traumáticos. Além disso, o processo de regeneração óssea pode ser orientado de forma desejada com base no uso de biomateriais semelhantes ao próprio periósteo, em combinação com uma construção apropriada que imite a matriz extracelular do osso (EBRAHIMI e BOTELHO, 2017).



Os procedimentos para a coleta e para o posterior armazenamento das CTMs obtidas a partir de polpa dental, tecido adiposo e periósteo estão descritos a seguir:

## COLETA DO DENTE DECÍDUO OU TERCEIRO MOLAR

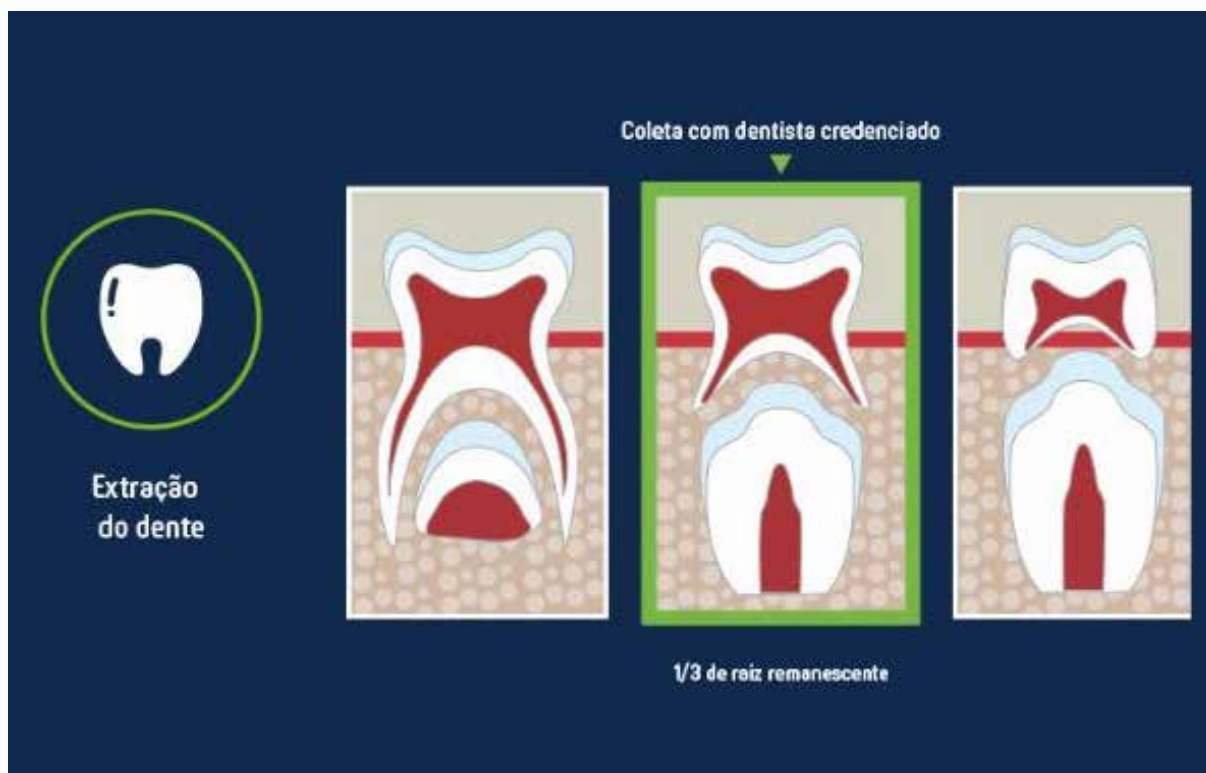
Primeiramente, o paciente deve passar por uma avaliação clínica e radiográfica, a fim de identificar o dente a ser considerado para exodontia e, também, o melhor momento para o agendamento da coleta. É importante que o dente decíduo possua 1/3 de volume de raiz presente e que o permanente subjacente esteja com 2/3 de sua rizogênese completa. Assim, garante-se que não está sendo caracterizada uma indicação precoce para a exodontia do elemento decíduo.

Para os dentes supranumerários ou sisos, que possuem indicação para a exodontia, é requisito a presença de 1/3 de volume de raiz. É impeditivo o procedimento de odontosecção, garantindo-se, desta maneira, que a polpa dentária apresente as condições adequadas, em quantidade e qualidade, para a sua coleta e para o posterior isolamento/expansão das células em laboratório.

A coleta do dente deve ser realizada em data programada previamente, para que o dentista responsável pelo procedimento possa receber no hospital/na clínica um kit contendo uma caixa térmica com três frascos (tubos estéreis com fundo cônico, sempre com um frasco de reserva) preenchidos com solução de transporte enriquecido e solução antibiótica; um folheto explicativo sobre o procedimento; e o lacre unívoco para garantir o controle e a não violação do material.

O procedimento de exodontia precisa seguir o protocolo técnico convencional, devendo o dentista ater-se aos cuidados necessários para inserir o elemento dental no tubo estéril com fundo cônico contendo o meio de cultivo, imediatamente após a exodontia. O tubo deve, então, ser fechado e lacrado com um selo de identificação do paciente por código de barras, garantindo, desse modo, o controle da amostra e a identidade do paciente.

Cabe ao próprio Centro de Processamento Celular (CPC) o transporte do dente coletado, desde a clínica, em condições adequadas, por meio de empresas especializadas e homologadas para esse fim em todo o território nacional. O procedimento de transporte deve ser realizado dentro de um prazo de até 48h, a fim de garantir a máxima viabilidade do conteúdo celular.



**Figura 26.** ilustração de 1/3 de raiz remanescente no dente

## COLETA DO TECIDO ADIPOSEO

Primeiramente, o paciente deve passar por exame de sorologia para verificação de doenças infectocontagiosas pré-existentes, segundo as exigências estabelecidas pela Anvisa. O resultado positivo para quaisquer doenças não inviabiliza o processo, mas é base para que sejam estabelecidos processos de biossegurança, de modo a controlar o risco de contaminação cruzada. É imprescindível que o Alvará Sanitário específico, para a finalidade a que se destina, do hospital e/ou da clínica, esteja em período de vigência.

A coleta do tecido adiposo deve ser realizada em data programada previamente, para que o médico responsável pelo procedimento possa receber no hospital/na clínica um kit contendo uma caixa térmica com três frascos (tubos estéreis com fundo cônico, sempre com um frasco de reserva) preenchidos com solução de transporte enriquecido com solução antibiótica; um folheto explicativo sobre o procedimento; e o lacre unívoco para garantir o controle e a não violação do material. O procedimento de coleta do tecido adiposo deve seguir o protocolo técnico convencional, devendo o profissional ater-se aos cuidados necessários para inserir o tecido adiposo no tubo estéril com fundo cônico contendo a solução de transporte, imediata-

mente após a retirada do tecido adiposo. O tubo deve, então, ser fechado e lacrado com um selo de identificação do paciente por código de barras, garantindo, desse modo, o controle da amostra e a identidade do paciente.

Cabe ao próprio Centro de Processamento Celular (CPC) o transporte do dente coletado, desde a clínica, em condições adequadas, por meio de empresas especializadas e homologadas para esse fim em todo o território nacional. O procedimento de transporte deve ser realizado dentro de um prazo de até 48h, a fim de garantir a máxima viabilidade do conteúdo celular.



**Figura 27.** ilustração do procedimento de coleta do tecido adiposo

## COLETA DO PERIÓSTEO DO PALATO

A descrição do procedimento de coleta de tecido conjuntivo intra-oral, mais especificamente do perióstio do palato, segue um protocolo técnico e minimamente invasivo. Após a realização de anestesia local, a coleta deve ser realizada por meio de um bisturi circular descartável, com 3mm de diâmetro, nas proximidades da região dos pré-molares superiores. É indicada uma distância de 3 a 4 mm da junção ameloementária dos dentes permanentes, minimizando uma eventual hemorragia. Deve ser realizado um movimento rotacional durante a incisão do

bisturi, tanto no sentido horário quanto no sentido anti-horário. Também é imprescindível que uma pressão seja exercida, até o contato com o tecido ósseo palatino, para a retirada total do perióstio. Após a remoção do bisturi circular, um descolador pode ser utilizado, ocasionalmente, para gentilmente deslocar o tecido que permanece no local de incisão. Não existe a necessidade da realização de suturas neste procedimento e, eventualmente, em caso de algum nível de sangramento, uma breve compressão com gaze estéril é suficiente.

A coleta do perióstio deve ser realizada em data programada previamente para que o dentista responsável pelo procedimento possa receber no hospital/na clínica um kit de coleta contendo uma caixa térmica com três frascos (tubos estéreis com fundo cônico, sempre com um frasco de reserva) preenchidos com solução de transporte enriquecido com solução antibiótica; um folheto explicativo sobre o procedimento; e o lacre unívoco para garantir o controle e a não violação do material. O profissional deve ater-se aos cuidados necessários para inserir o tecido conjuntivo intra-oral no tubo estéril com fundo cônico contendo o meio de cultivo, imediatamente após a coleta do tecido. O tubo deve, então, ser fechado e lacrado com um selo de identificação do paciente por código de barras, garantindo, desse modo, o controle da amostra e a identidade do paciente.

Cabe ao próprio Centro de Processamento Celular (CPC) o transporte do dente coletado, desde a clínica, em condições adequadas, por meio de empresas especializadas e homologadas para esse fim em todo o território nacional. O procedimento de transporte deve ser realizado dentro de um prazo de até 48h, a fim de garantir a máxima viabilidade do conteúdo celular.



**Figura 28.** ilustração de local para extração do perióstio

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As células-tronco vêm sendo intensamente estudadas devido ao seu incrível potencial de contribuição para a Medicina e Odontologia Regenerativas. É inegável que estamos entrando em uma era em que essa ferramenta mudará completamente as formas de terapias conhecidas atualmente. Obter o melhor proveito possível dessa tecnologia é, sem dúvidas, fundamental. Protocolos seguros e eficazes para armazenamento, preservação e aplicação dessas células representam um trabalho importantíssimo e constante. O Brasil possui um ótimo ambiente com profissionais qualificados e aspectos regulatórios muito favoráveis ao aproveitamento de todas as possibilidades associadas ao uso das células-tronco. Contudo, é imprescindível que os investimentos em pesquisa no País sejam incentivados para que possamos contribuir de forma robusta para a construção do conhecimento aplicado na área, entregando soluções a sociedade capazes de promover saúde com segurança, previsibilidade, eficácia e acessibilidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, A. S. I. Effect of aging on stem cells. **World Journal of Experimental Medicine**, n. 7, 1–10, 2017.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 214, de 07 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre as boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, nº 36, fev. 22, 2018a.

\_\_\_\_\_. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 260, de 21 de dezembro de 2018. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, nº 249, dez. 21, 2018b.

\_\_\_\_\_. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 338, de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, nº 38, fev. 20, 2020.

BEREBICHEZ-FRIDMAN, R.; MONTERO-OLVERA, P.R. Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells: state-of-the-art review. **Sultan Qaboos Univ. Med. J**, n. 18, e264–e277, 2018.

CAN, A. A concise review on the classification and nomenclature of stem cells. **Turk J Haematol** v. 25, p. 57-59, 2008.

CHARLES-DE-SA, L.; DE AMORIM, N. G. Abstract: autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cell therapy improves skin photo-ageing. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 6, p. 151-152, 2018.

CHENG, K-H. *et al.* Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and current application in regeneration medicine. **Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences**, v. 3, n. 2, p. 53-62, 2011.

CHEZ, M. *et al.* Safety and observations from a placebo-controlled, crossover study to assess use of autologous umbilical cord blood stem cells to improve symptoms in children with autism. **Stem Cells Translational Med.** v. 7, 2018.

CHOUDHERY, M. S.; HARRIS, D.T. Stem cell therapy for COVID-19: possibilities and challenges. **Cell Biology International**, p. 1-10, 2020.

CRUZ, L. *et al.* Phase I clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. **Nature Biotechnology**, v. 36, p. 328-337, 2018.

CYRANOSKI, D. Japan poised to allow “reprogrammed” stem-cell therapy for damaged corneas. **Nature...**, 15 March 2019.

DENG, Z. Polymeric sheet actuators with programmable bioinstructivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, p. 1895-1901, 2020.

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

EBRAHIMI, M.; BOTELHO, M. Adult stem cells of orofacial origin: current knowledge and limitation and future trend in regenerative medicine. **Tissue Eng Regen Med** v. 14, p. 719–733, 2017.

GAO, F. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. **Cell Death & Disease**, v. 7, e2062, 2016.

GAO, L. *et al.* Myocardial tissue engineering with cells derived from human-induced pluripotent stem cells and a native-like, high-resolution, 3-dimensionally printed scaffold. **Circulation Research**, v. 120, 2017.

HIRSCH, T. *et al.* Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. **Nature**, v. 551, 2017.

KAIGLER, D. Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled feasibility trial. **Cell Transplant**. v. 22, p. 767-777, 2013.

KALRA, K.; TOMAR, P. C. Stem cell: basics, classification and applications. **American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics** v. 2, n. 7, p. 919-930, 2014.

KITANO, K. *et al.* Bioengineering of functional human induced pluripotent stem cell-derived intestinal grafts. **Nat. Commun.** v. 8, 2017.



KØLLE, S. T. Ex vivo-expanded autologous adipose tissue-derived stromal cells ensure enhanced fat graft retention in breast augmentation: a randomized controlled clinical trial. **Stem cells Translational Medicine**, 2020.

LEE, J. *et al.* Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells. **Nature**, v. 582, 2020.

LIU, J. Concise reviews: characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. **Stem Cells**, v. 33, p. 627-638, 2015.

MATHIASSEN, A. B. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). **Eur. Heart J.** v. 36, 2015.

MAZZEO, A.; Santos, E. J. C. Mesenchymal stem cells in the treatment of coronavirus-induced pneumonia (COVID-19). **Einstein**, v. 18, eCE5802, 2020.

MEHROTRA, D. TMJ Bioengineering: a review. **J Oral Biol Craniofac Res**, v. 3, p. 140–145, 2013.

MEYERS, C. A. *et al.* WISP-1 drives bone formation at the expense of fat formation in human perivascular stem cells. **Sci. Rep.**, v. 8, 2018.

MIURA, M. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 100, 2003.

NEGORO, T. Trends in clinical trials for articular cartilage repair by cell therapy. **NPJ Regen Med**, v. 3, 2018.

NOOR, N. 3D Printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts. **Adv. Sci.**, v. 6, 1900344, 2019.

RAD, F. Mesenchymal stem cell-based therapy for autoimmune diseases: emerging roles of extracellular vesicles. **Mol. Biol. Rep.** v. 46, p. 1533-1549, 2019.

RAJPOOT, S.; TEWARI, G. Review on stem cells: basics classification and applications. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 49, n. 2, p. 48-52, 2018.

SCHULZ, T. C., *et al.* A scalable system for production of functional pancreatic progenitors from human embryonic stem cells. **PLoS One**, v. 7, e37004, 2012.

SONG, C-G. Stem cells: a promising candidate to treat neurological disorders. **Neural Regeneration Res.**, v. 13, p. 129-1304, 2018.

Tavares, M.M.R., and Barbosa, L.E.R. (2018). Adipose tissue-derived stem cells: a new approach to the treatment of Crohn's disease-associated perianal fistulae. **Journal of Coloproctology**, v. 38, p. 240-245.

WANG, Z-X. Clinical efficacy of autologous stem cell transplantation for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. **Cytotherapy**, v. 17, 2015.

ZAKRZEWSKI, W. Stem cells: past, present, and future. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 10, 2019.



## DIRETORIA EXECUTIVA



**Raul Canal**

Presidente



**Rodrigo Canal**

Vice-presidente



**Luis Flávio Carvalhais**

Vice-presidente de  
Segurança do Paciente  
e Riscos Assistenciais



**Walduy Fernandes**

Diretor Jurídico



**Ione Medeiros**

Diretora Financeira



**Alexandre Lemos**

Diretor Comercial



**Paloma Furtado**

Diretora  
Administrativa



**Francisco Rossi**

Diretor Científico



**José Ramalho**

Diretor de Gestão e  
Planejamento Estratégico



**José Lira**

Diretor de Compliance  
e Presidente do  
Conselho Fiscal



**Andrew Simek**

Diretor de  
Comunicação



**José Mauro**

Diretor de  
Projetos Especiais



**Luis Vargas**

Diretor Comercial  
do Cirurgia Segura



# ANADEM

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIREITO MÉDICO E BIOÉTICA

**Central de Atendimento 24 horas: 0800-61-3333**

SHS Quadra 02 - Bloco J - Sala 103 - CEP 70322-901 - Mezanino - Brasília (DF)

[www.anadem.org.br](http://www.anadem.org.br)

 @anademoficial  /anademoficial

Impresso em dezembro de 2021. Valores e informações podem ser alterados sem aviso prévio.  
Para informações atualizadas consulte o site ou se informe pelo 0800 61 3333.