



Manual Técnico para o Credenciado

	Manual Técnico Profissional Credenciado CPC Curityba Biotech		CPC.ADM.005	
	Status	Aprovado	Revisão	05
	Elaboração	Moira Pedroso Leão	Data	31/10/2016
	Revisão	Moira Pedroso Leão	Data	01/05/2020
	Aprovação	João Cesar Zielak	Data	01/05/2020

Bem-vindo(a) à Curityba Biotech!

A Curityba Biotech tem a satisfação de disponibilizar aos profissionais da saúde e à população em geral o serviço de processamento de material biológico, preparação para uso clínico, isolamento, criopreservação e armazenamento de células. Neste manual foram inseridas as principais informações para que o profissional possa realizar a coleta de material biológico de forma segura e padronizada, auxiliando no controle de qualidade e diminuindo o temido viés quando da aplicação em pesquisas.

A Curityba Biotech iniciou suas atividades em 2008, com a formalização da empresa. Desde então, seus gestores têm trabalhado de forma determinada para auxiliar na regulamentação na área, garantindo o amparo legal para que os profissionais credenciados possam trabalhar com segurança, tranquilidade e previsibilidade. A Curityba Biotech mantém um Centro de Processamento Celular (CPC), compatível para atividade de expansão celular, e possui todos os registros exigidos por lei (Alvará de Funcionamento, Alvará dos bombeiros, Licença Sanitária, Registro no Conselho Regional de Odontologia (CROPR 3360) e no Conselho Regional de Medicina (CRMPR 10133), obtidos após cuidadosa análise e execução do projeto arquitetônico, descrição de protocolos e contínuo acompanhamento sanitário.

O trabalho de um CPC é regulamentado pela Anvisa, e contempla o trabalho com material biológico (células, tecidos e órgãos) que se destinam a aplicação em humanos, por meio de trabalhos de pesquisa e em terapias, no tratamentos de tecidos e órgãos lesados, além do tratamento de doenças sistêmicas e outras possíveis aplicações tais como modificações genéticas para a personalização do tratamento de doenças, por meio da realização de testes e produção de medicamentos personalizados. Porém, antes de uma nova aplicação clínica cada protocolo precisa passar por validação pela Vigilância Sanitária local e/ou Anvisa, conforme a natureza da atividade.

A Curityba Biotech mantém o compromisso de utilizar recursos regulamentados para que os métodos utilizados no manejo das células sejam executados com o total rigor científico disponível no momento. Uma perfeita coleta de material biológico é o primeiro passo para o desejado sucesso clínico!

Obrigado por depositar sua confiança na Curityba Biotech!
É uma honra tê-lo como profissional credenciado!

DESCOBRINDO A TECNOLOGIA

O que são células-tronco?

Células-tronco são células indiferenciadas capazes de se multiplicarem inúmeras vezes dando origem a células idênticas em um processo conhecido por mitose ou clonagem. Estas células também possuem a capacidade de se transformarem (diferenciarem) em tipos celulares especializados.

As células-tronco podem ser classificadas em células-tronco do tipo embrionárias e células-tronco adultas.

As **células-tronco embrionárias** são oriundas de embriões. Elas são coletadas nos primeiros dias após a fecundação em um estágio de desenvolvimento chamado de blastocisto. Estas células são provenientes de doação consentida de embriões produzidos por fertilização in vitro e, de modo geral, todas as células do blastocisto (embrião total) são coletadas. Entretanto, já existem técnicas capazes de isolar apenas algumas células do blastocisto (parcial), sem comprometer a integridade dos embriões (Zhang et al, 2014). No Brasil as pesquisas com células-tronco embrionárias são permitidas, porém, de forma bastante restrita. Estas células são utilizadas basicamente para a pesquisa básica em laboratório e em modelos animais. Até o momento não há aplicação clínica direta deste tipo de células indiferenciadas em humanos no Brasil.

Quanto à potencialidade de se diferenciarem em tipos celulares especializados, podemos definir o zigoto (união do gameta masculino com o feminino) como sendo uma célula-tronco do tipo TOTIPOTENTE, ou seja, uma única célula capaz de produzir um ser humano completo. Fora o zigoto, todas as demais células-embrionárias obtidas do blastocisto possuem PLURIPOTÊNCIA, ou seja, são capazes de produzir qualquer tecido do corpo, porém, não são capazes de produzir um organismo completo, pois não são capazes de se organizar para formarem os anexos embrionários.

As **células-tronco adultas**, de interesse para o armazenamento e potencial uso futuro, são as células-tronco do tipo **hematopoiéticas** e as **células-tronco mesenquimais**. Ambas são classificadas como MULTIPOTENTES, ou seja, possuem uma potencialidade limitada para a diferenciação em tipos celulares específicos.

As **células-tronco hematopoiéticas** são encontradas em maior quantidade na medula óssea, no sangue do cordão umbilical e placentário, e em menor quantidade no sangue periférico.

As células-tronco hematopoiéticas, como o próprio nome diz, são pré-programadas para produzir células da linhagem hematopoiética, ou seja, células do sangue. O isolamento das células-tronco hematopoiéticas foi descrito há 50 anos, retiradas da medula óssea e, desde então, vem sendo usadas para o tratamento de doenças hematológicas (Friedenstein et al., 1970; Prockop, 1997). O uso clínico das células-tronco hematopoiéticas, no âmbito da hematologia, possui uma regulamentação e reconhecimento específicos e são usadas em tratamentos de rotina, especialmente nos casos de leucemias. Entretanto, quando a finalidade de uso deixa de ser a hematologia e utilizam-se células-tronco hematopoiéticas com uma finalidade diferente da produção de células da linhagem sanguínea, há o entendimento de que haverá uma mudança de expectativa de função da célula, caracterizando-se assim numa terapia celular avançada, ainda em fase de pesquisa e, devendo o "novo protocolo" seguir os trâmites de ética em pesquisa com seres humanos e os trâmites legais para registro na Anvisa.

As **células-tronco mesenquimais**, tradução do termo em inglês *Mesenchymal Stem Cells (MSCs)* também são encontradas na medula óssea, no sangue e principalmente no tecido do cordão umbilical (geléia de Wharton), mas também estão presentes em praticamente todos os tecidos do corpo, tais como o tecido adiposo, pele, pâncreas, fígado, polpa dentária, saco pericoronário, papila apical, etc.

As MSCs, por serem MULTIPOTENTES, não possuem a capacidade de diferenciação em todos os tecidos do corpo, mas podem se diferenciar em grupos específicos de células.

Para que uma célula-tronco seja considerada uma MSC é necessário que ela preencha alguns requisitos mínimos, estabelecidos pela Sociedade Internacional de Terapia Celular (Dominici, et al., 2006).

Estes requisitos são:

- 1- Aderência ao plástico em condições de cultura padrão;
- 2- Marcação imunofenotípica para marcadores encontrados na superfície celular (positiva para CD105, CD73 e CD90; negativa para CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD7 α ou CD19);
- 3- Diferenciação em 3 tipos celulares especializados (ex. osteoblastos, condroblastos e adipócitos).

1 Aderência ao plástico

Ao aderirem ao plástico em condições de cultura padrão (garrafas de cultivo), as células-tronco mesenquimais iniciam um processo de multiplicação contínua, chamado de clonagem. Elas possuem uma vida longa, e enquanto se multiplicam aderidas ao plástico algumas células vão encerrando o seu ciclo de vida, entram em apoptose e morrem. As trocas frequentes do meio de cultivo garantem a "lavagem" do cultivo, e em poucas semanas é possível se observar nas garrafas de cultivo um tipo celular predominante: as células-tronco mesenquimais.

2 Marcação imunofenotípica

Morfologicamente alguns tipos celulares são muito parecidos, quando examinados por microscopia, entretanto, todos os grupamentos celulares possuem conjuntos de moléculas (geralmente proteínas) bastante específicas na superfície de suas membranas celulares. São estas moléculas que as identificam. É como se fossem as impressões digitais das células. Estes locais são chamados de grupamentos de identificação (do inglês "cluster differentiation"), ou simplesmente CD. Cada CD recebe um nome específico, em geral uma junção do nome das moléculas que o compõem, gerando nomes imensos destas proteínas. Para facilitar a vida dos pesquisadores, em 1982, foi criada uma lista numérica com estes nomes e, a partir desta data, passou-se a encontrar estes números nos artigos científicos para definir as células que foram identificadas, por meio destes marcadores de superfície. As MSCs e as células-tronco hematopoiéticas são morfologicamente muito parecidas, porém, quando se faz a marcação imunofenotípica, as células-tronco hematopoiéticas possuem o CD34, por isto são chamadas de CD34+; já as MSCs não possuem este conjunto de moléculas de superfície chamadas de CD34, por isto são chamadas de CD34-. Isto é especialmente importante quando lemos um artigo científico pois afirmar que uma célula-tronco CD34+ (hematopoiética) foi capaz de se transformar em osso, um tecido primariamente de origem mesenquimal, contraria integralmente o que se conhece do processo de diferenciação celular e, por esta razão, encontra-se tanta resistência no meio acadêmico em aceitar tal afirmação. Por outro lado, afirmar que uma célula CD34+ (hematopoiética) foi capaz de auxiliar no processo de formação do osso, sugere uma abordagem completamente diferente, pois sabe-se que as células-tronco (todas) possuem uma função parácrina^{1*} muito importante e complexa, e que esta função parácrina realmente pode ter alguma influência no processo do reparo.

Em geral, usam-se anticorpos para se realizar estas marcações imunofenotípicas. Estes anticorpos possuem uma porção que se liga ao CD, e uma porção fluorescente, que ao passar por um equipamento sensível à fluorescência (citômetro de fluxo) faz a leitura da porcentagem de células que estão marcadas com determinado marcador. Existem várias cores diferentes de fluoróforos, desta forma é possível em um mesmo teste medir vários marcadores simultaneamente, tomando-se o cuidado de usar uma cor diferente para cada marcador. A indústria possui centenas de combinações possíveis destes anticorpos o que torna a vida do pesquisador inexperiente bastante complicada.

Definir um painel de marcações imunofenotípicas pode ser uma tarefa difícil para um pesquisador iniciante, além disso, um painel completo para marcar as MSCs possui valores nada atraentes para a realidade econômica brasileira.

Esta marcação imunofenotípica também pode ser obtida por um microscópio específico, chamado confocal, para fins de avaliação em espécimes/amostras de importância tridimensional.

¹ *função parácrina: capacidade da célula em produzir substâncias e exudá-las (jogar para o meio extracelular) e, desta forma, comunicar-se com as células adjacentes.

3 Diferenciação Celular

Existem protocolos pré-estabelecidos com “receitas de ingredientes” (meios de indução) que quando adicionados às células são capazes de induzir uma célula-tronco a seguir o seu caminho de diferenciação, tornando-se uma célula especializada. Para serem consideradas MSCs é fundamental que estas células assumam a forma e a função de uma célula especializada. Assim, as células são colocadas em placas com poços (plaqueamento), lado-a-lado: poços com células de controle que continuam recebendo apenas meio de cultivo (líquido contendo aminoácidos com PH controlado), e poços com células que recebem os meios de indução. Ao final do experimento (em torno de 21 dias) estas placas são coradas, e de acordo com a imagem formada pelas colorações específicas (*screening*) pode-se afirmar que as células plaqueadas foram capazes de diferenciação ou não.

Também é possível fazer a comprovação da diferenciação celular medindo-se as substâncias que as células produzem, em geral aminoácidos/proteínas. Células como os osteoblastos, por exemplo, produzem proteínas específicas como a osteopontina, osteocalcina, etc. Tais substâncias não são detectadas enquanto as células estão na forma de células-tronco. A detecção destas proteínas no cultivo auxiliam na elaboração da afirmação de que a célula se diferenciou em uma célula da linhagem óssea.

Outra forma de comprovar o processo de ativação da célula, e subsequente diferenciação celular, é a análise das alterações genéticas da célula. Por meio das técnicas de extração de DNA e RNA, é possível verificar se um determinado gene foi ou não ativado. Células que são sensibilizadas para iniciar um processo de reparo, por exemplo, ativam genes específicos de reparo, o que desencadeia uma série de alterações no funcionamento celular cujos sinais são detectados por meio de sensíveis métodos de biologia molecular.

Aplicações Clínicas das células-tronco

Muitas empresas internacionais têm se dedicado há anos a pesquisas para o desenvolvimento de terapias que utilizam as células embrionárias. Porém, estas células possuem uma pluripotência muito forte, e com isto, surge uma tendência para geração de teratomas (tumores de multitecidos) - informação de testes quando foram aplicadas em modelos animais (Carvalho; Goldenberg., 2012).

Cientistas japoneses publicaram em 2006 uma técnica onde, por meio de uma manipulação genética, demonstrou-se possível transformar células comuns do conjuntivo da pele (fibroblastos) em células-tronco de pluripotência induzida, conhecidas pela sigla IPSs, do inglês *Induced Pluripotent Stem Cells*.

Outro avanço imenso na área da Engenharia Genética foi a descoberta da tecnologia CRISPR/Cas-9, em que é possível realizar a edição do DNA de uma célula viva, corrigindo possíveis limitações ou defeitos genéticos da célula, sem usar como coadjuvante organismos vivos como os vírus, por exemplo. A nova técnica CRISPR poderá ser usada no futuro, inclusive para corrigir erros genéticos presentes nas células armazenadas, quer sejam hematopoiéticas ou mesenquimais.

Por enquanto, as manipulações genéticas ainda são procedimentos muito recentes e, como ainda trazem muitas incertezas, especialmente em situações onde possa existir o risco de transmissão destas “mutações” genéticas a gerações futuras, quando aplicadas em pacientes jovens. Por esta razão, as aplicações clínicas destas células, alteradas geneticamente, precisam seguir um rigor ainda maior.

Por outro lado, estudos apontam para um futuro promissor no tratamento de idosos, além da possibilidade de se estudar novos medicamentos e entender os mecanismos de patologias desconhecidas, “criando-se” modelos de estudo em laboratório.

TERAPIAS CELULARES

O transplante de células e tecidos de um mesmo paciente não é novidade para os cirurgiões. Muitas são as técnicas que utilizam a remoção de um tecido em um sítio cirúrgico para colocá-lo em outro. Faz-se isto com tecidos moles e duros e a este procedimento dá-se o nome de enxerto. Quando se faz um enxerto, tira-se células de um local, e ao transportá-las para outro sítio, cirúrgico, espera-se que elas continuem a exercer a mesma função: osso fazendo função de osso; gengiva fazendo função de gengiva - este procedimento é legal e reconhecido. No entanto, quando se remove um tecido de um determinado sítio cirúrgico e transplanta-se para outra região, a fim de que exerça função diferente da origem, isto é considerado Terapia Celular: por exemplo, coleta de tecido gorduroso (função de preenchimento, armazenamento energético, e manutenção térmica), em que se separam as células de interesse levando-as até uma articulação (função de suporte e biomecânica da cartilagem). De acordo com as Regulamentações da Anvisa, a prática terapêutica que utiliza as Terapias Celulares Avançadas estão condicionadas ao registro na Anvisa (RDC 214 e 260/2018; RDC 338, 339 e 363/2020).

A obtenção de MSCs dos tecidos odontológicos é possível graças a um conjunto de procedimentos, que envolvem a manutenção das células por um determinado período de tempo em cultivo celular. O fato de haver este cultivo já classifica esta modalidade terapêutica como sendo Terapia Celular, portanto, a aplicação clínica somente será possível dentro de protocolos de pesquisa aprovados por Comitê de Ética e/ou Comissão

Nacional de Pesquisa em Seres Humanos (sistema CEP/CONEP), após reconhecimento terapêutico pelo CFM e/ou CFO, em conjunto com a Anvisa ou por decisão judicial.

Atualmente, apenas o transplante de células-tronco hematopoiéticas (Transplante de Medula Óssea) usadas para o tratamento de doenças hematológicas, possui o reconhecimento terapêutico pelo CFM.

ENGENHARIA TECIDUAL

Quem trabalha com reconstrução de tecidos vivos já está habituado com o termo Engenharia Tecidual. Esta denominação é usada para designar a reconstrução em 3D de um tecido ou órgão. Se na Terapia Celular as células em suspensão são aplicadas diretamente no local de interesse ou por meio da aplicação sistêmica, na Engenharia Tecidual as células são transplantadas organizadas de forma tridimensional, de forma mais semelhante como nos tecidos.

A descelularização de um órgão de um doador para uso/recuperação da matriz extracelular, a fim de repovoar com células é um dos objetivos da Engenharia Tecidual (ex.: tentativa de obtenção de um rim, pâncreas, ou coração com 100% de biocompatibilidade).

TERAPIA GÊNICA

Realizar alterações no DNA em uma célula viva já não é mais coisa de ficção científica. Em 2016, iniciou-se na Pensilvânia, o primeiro estudo clínico em que as células do sangue de pacientes (que não encontraram doadores de medula compatíveis) foram submetidas a um processo de "edição", com uma tecnologia que utiliza um conjunto de proteínas para remover, adicionar ou modificar genes defeituosos. Neste estudo, as células tiveram seu DNA editado e voltaram para a circulação sanguínea do paciente, vivas. Esta tecnologia, que recebe o nome de CRISPR (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, ou seja, Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas), promete acelerar significativamente o estudo e a criação de novas variedades genéticas para serem usadas, não apenas na saúde mas também na indústria de alimentos, como já vem sendo usada até agora, por acaso. (Stadmauer et al., 2020)

As IPSs também entram nesta categoria de Terapia Gênica, e começaram a ser usadas em tratamentos oftalmológicos no Japão, mais precisamente nos casos de degeneração macular associada à idade (Mandai, et al., 2017).

AUTÓLOGO OU ALOGÊNICO

Um material biológico usado para transplante pode ter origens distintas.

O material **autólogo**, quando é obtido da própria pessoa, é em geral mais bem aceito por vários motivos:

- Totalmente biocompatível;
- Risco mínimo de transmissão de doenças (relacionadas apenas à manipulação);
- Ausência de reação antígeno X anticorpo.

Entretanto, nem sempre é possível obter este material, ou pela condição sistêmica do paciente, pela morbidade da obtenção ou pela limitação de material da área doadora.

Na impossibilidade de uso de material autólogo, busca-se por um material **alogênico**, quando é utilizado um material de outro indivíduo da mesma espécie. A principal desvantagem do uso deste material é o risco de transmissão de doenças, além da possibilidade de indução de ativação do sistema imune.

No Brasil, o armazenamento do material biológico pode ser feito em um banco público ou um banco privado. Quando o material é encaminhado a um banco público ele será usado para qualquer pessoa, ou seja, em transplante alogênico. Quando o material é armazenado em um banco privado, o material biológico é de uso do BENEFICIÁRIO, portanto, autólogo. Entretanto, ainda não há nenhuma lei que proíba que este material possa ser usado por outros membros da mesma família (transplante alogênico), desde que satisfaçam as exigências legais de segurança biológica para uso alogênico. A possibilidade de uso destas células armazenadas seguirá sempre a Legislação Brasileira à época da necessidade. É importante estar ciente de que os testes e dados previstos em Lei, no momento da coleta, podem ser insuficientes para a segurança do receptor, no caso de uso de material alogênico ou mesmo autólogo no futuro. Portanto, o CPC Curityba Biotech realiza o serviço particular de armazenamento para uso AUTÓLOGO, e armazena material biológico para pesquisa e/ou uso futuro ALOGÊNICO, desde que dentro de protocolos de pesquisa APROVADOS e com pequeno intervalo de tempo de armazenamento.

Vale ressaltar que os exames sorológicos para uso AUTÓLOGO são diferentes dos exames para uso ALOGÊNICO.

REALIZAÇÃO DA COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

O CPC Curityba Biotech irá receber material biológico **exclusivamente** por meio dos profissionais credenciados. O credenciamento está condicionado à realização do “**Curso de Capacitação em Coleta de Material Biológico**”, ministrado sob responsabilidade do Responsável Técnico do CPC e/ou seu substituto. Neste curso são abordados tópicos como: Conceitos sobre as células-tronco; Atual estado-da-arte; Documentação necessária para o envio do material; Instruções técnicas da coleta; e Legislação vigente. Além disto, o profissional precisará apresentar os seguintes documentos válidos:

- Contrato de Credenciamento entre a Curityba Biotech e o profissional (original e com reconhecimento de firma);
- Carteira profissional (CRO ou CRM) (cópia);
- CPF ou CNH (cópia);
- Carteira de vacinação atualizada (cópia);
- Alvará de Funcionamento e Licença Sanitária do Estabelecimento em que irá executar os procedimentos de coleta (cópia).

Porque coletar material biológico para obter e armazenar células-tronco mesenquimais

- Praticamente em todos os tecidos do corpo há MSCs que podem ser acessadas a qualquer tempo. Entretanto, o processo de isolamento e expansão celular pode demorar semanas, inviabilizando tratamentos emergenciais.
- As pessoas nascem com centenas de milhares de células-tronco mesenquimais que, ao longo da vida, são usadas para repor as células perdidas. Assim, quanto mais jovem for o paciente mais células-tronco disponíveis terá, mais fácil será o isolamento e a expansão em laboratório.
- As MSCs obtidas em procedimentos odontológicos tem sido objeto de interesse de muitos pesquisadores em todo o mundo, por suas características de intensa proliferação em laboratório.
- É uma coleta de oportunidade, coletar o material biológico aproveitando um momento de intervenção cirúrgica ou da queda dos dentes decíduos é uma forma de obter o material sem a necessidade de utilizar um acesso mais invasivo, como no caso dos aspirados de medula óssea.

As principais fontes de células-tronco mesenquimais de origem odontológica são:

- 1- Polpa de Dentes Permanentes;
- 2- Polpa de Dentes Decíduos;
- 3- Saco Pericoronário do Dente Subjacente ao Decíduo em Exfoliação;
- 4- Saco Pericoronário do Dente do Siso;
- 5- Papila Apical;
- 6- Folículo Dental;
- 7- Ligamento Periodontal;
- 8- Medula Óssea Alveolar;
- 9- Tecido Adiposo (Palato, Bola Adiposa de Bichat, etc).

A coleta deve ser feita preferencialmente em uma situação de oportunidade.

O CPC irá receber o material coletado mediante o contato prévio entre o CPC e o(s) CONTRATANTES, e o pagamento prévio da taxa de contrato, de acordo com o Contrato de Prestação de Serviço. Após a confirmação do pagamento, o CPC avisará ao Credenciado de que o pagamento inicial já foi realizado para que seja agendada a coleta.

O CPC receberá o material coletado mediante agendamento, portanto, é fundamental que o **profissional credenciado** avise ao CPC da data e horário do agendamento clínico que realizará o procedimento, para que seja possível preparar os insumos necessários e disponibilizar a equipe de trabalho para receber e processar o material. Além disto, o transporte do Material Biológico até o CPC é de responsabilidade do CPC e, portanto, o CPC precisa indicar ao profissional credenciado um número para o rastreamento do envio, que será fornecido pela empresa parceira do CPC para a realização do transporte.

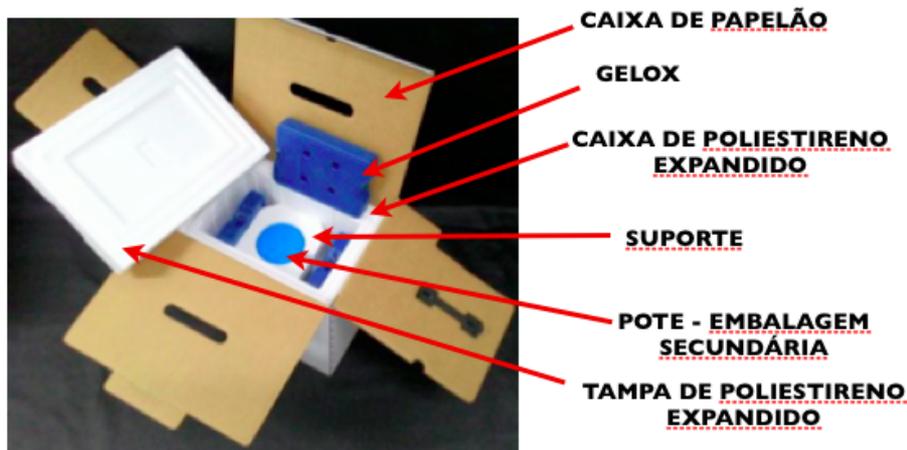
As células são muito sensíveis à falta de nutrição, por isto, é preciso que o profissional solicite o **kit para transporte** ao CPC, com antecedência.

Caso o profissional queira adquirir kit(s) extra(s) para tê-lo(s) no consultório, é importante atentar para o fato de que o **líquido para transporte** que acompanha o kit tem **validade** de apenas **30 dias**. Caso o profissional não realize nenhuma coleta durante este período, é importante que o líquido para transporte seja repostado, tão logo o profissional agende uma nova coleta. Cada kit tem um custo tabelado, que o profissional pode pagar com cartão de débito, crédito, transferência bancária ou boleto bancário, e o valor ressarcido pelo contratante, quando da realização da coleta ou consulta inicial, diretamente ao profissional.

O material biológico precisa ficar resfriado durante todo o transporte, por isto, deve-se ter o cuidado de manter o **líquido para transporte** em **geladeira (4° C)**, lacrado com o parafilme (fita de vedação) até o momento do acondicionamento do material coletado para o envio ao CPC.

O kit para transporte possui 3 placas de **Gelox**, que precisam ser previamente colocadas e mantidas no **freezer ou congelador** por pelo menos **12 horas**, até o momento da coleta e do acondicionamento do material para o envio ao CPC.

O **kit para transporte** é composto por 1 caixa de papelão ondulado (externa), 1 cx de poliestireno expandido (isopor), 03 unidades de Gelox, 1 Pote de 2L em polietileno de alta densidade (embalagem secundária), 3 frascos de 15 mL com meio para transporte ou 1 frasco de 50mL (conforme o material a ser coletado), mantas absorventes, etiquetas de identificação dos frascos, papel contact e parafilme (fita de vedação), conforme Legislação vigente.



Observação: manter o líquido para transporte na geladeira e os Gelox no congelador (preferencialmente no freezer), até o momento da coleta do material biológico.

A documentação que acompanha a coleta é tão importante quanto o material biológico. Qualquer negligência no preenchimento da documentação inviabilizará o processamento da amostra:

- 1) **Ficha de Triagem Clínica;**
- 2) **TCLE;**
- 3) **Cópia ou original do Contrato de Prestação de Serviço;**
- 4) **Formulário da ANAC, quando da utilização de transporte aéreo.**

Como as MSCs estão em praticamente todos os tecidos do corpo, e ainda não se conhece indicações futuras específicas para o tratamento de doenças, usando-se células oriundas da polpa ou células oriundas da papila apical, por exemplo, toda a amostra precisa vir identificada com precisão quanto ao local em que foi obtida.

O CPC irá processar os tecidos separadamente. E, somente após a confirmação da viabilidade de armazenamento das células-tronco é que o CPC irá entrar em contato com os CONTRATANTES (BENEFICIÁRIO ou responsáveis legais, quando o beneficiário for menor ou incapaz) para finalizar o processo de cobrança e realização de **Termo Aditivo** para armazenamento de amostras

PREENCHIMENTO DA DOCUMENTAÇÃO

1- **Ficha de Triagem Clínica.** É o primeiro documento que deve ser preenchido. Nesta Ficha deve constar os dados de identificação do paciente (BENEFICIÁRIO), seu histórico de saúde sistêmica e da cavidade oral e, o relatório da coleta:

- Nome do paciente;
- Dados clínicos;
- Dados laboratoriais (se houver);
- Resultados dos Exames Sorológicos (se já estiverem prontos);
- Material coletado: (exemplo: polpa de dente decíduo + saco pericoronário);
- Sítio de coleta: (exemplo: Dente 55 + Dente 15);
- Data e hora da coleta: (exemplo: 10/12/2020 às 16 horas);
- Responsável pela coleta: (nome do profissional credenciado);
- Temperatura de Armazenamento do Material Biológico para o Transporte: (exemplo: se foi armazenado em geladeira 4°C, por quanto tempo até ser colocado na caixa para transporte);
- Transportadora: Nome da transportadora e número do voucher, quando for o caso;
- Descrição do procedimento de coleta: (exemplo: Se foi feita anestesia local ou tópica, se teve alguma intercorrência cirúrgica, se o dente precisou ser seccionado, se foi feita alguma fenda para facilitar o acesso às células, se foi removida alguma restauração e/ou cárie, se foi obtido por meio de uma biópsia).

Serão aceitos preferencialmente dentes HÍGIDOS, sempre livres de cáries e sem histórico de qualquer acesso pulpar, previamente ao procedimento de coleta.

1.2 – Exames sanguíneos para armazenamento autólogo:

CID 10 – K. 08.9 (Sugestão)

40306615 - *Trypanosoma cruzi* (Chagas) - IgG

40306623 – *Trypanosoma cruzi* (Chagas) - IgM

40306666 - Citomegalovírus - IgG

40306674 - Citomegalovírus – IgM

40307182 – HIV total (HIV I e HIV II)

40307166 - HIV - Antígeno P24 - PESQUISA E/OU DOSAGEM

40307212 – HTLV I ou HTLV II - Western Blot (anticorpo anti-HTLVI ou HTLVII / cada, pesquisa e/ou dosagem)

40304361 – Hemograma com contagem de plaquetas ou frações.

40307018 – Hepatite B- HBSAG

- 40306968** – Hepatite B - HBCAC- IgM (anti- HBC total)
- 40306992** – Hepatite B - HBSAC (anti- HBS)
- 40307026** – Hepatite C - Anti- HCV
- 40304299** - Grupo sanguíneo ABO e fator RH0 Determinação
- 40307735** – *Treponema pallidum* (sífilis)- FTA-ABS-IgG
- 40307743** - *Treponema pallidum* (sífilis)- FTA-ABS-IgM
- 40307824** - *Toxoplasma gondii* (toxoplasmose) – IgG
- 40307832** - *Toxoplasma gondii* (toxoplasmose) – IgM

Para pacientes moradores ou que estiveram em área endêmica de Malária (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) nos últimos 12 meses, pedir também os exames abaixo. Sempre que tiver dúvida, consulte a Vigilância Sanitária local.

40307484 – Malária – IgG

40307492 –Malária - IgM

Pacientes que estejam com febre ou com doença infecciosa ativa devem sair da fase aguda antes de se realizar coleta para armazenamento.

Caso haja dúvida em relação ao resultado dos exames, podem ser solicitados exames adicionais.

1.2 Análise dos Exames sorológicos:

IgG (Imunoglobulina G) e IgM (Imunoglobulina M) são anticorpos produzidos pelo organismo quando há algum contato com um microrganismo invasor;

IgM = indica que o indivíduo teve um contato recente com o patógeno, portanto, está presente na fase aguda;

IgG = indica que o indivíduo teve contato com o patógeno, quer seja por meio de uma infecção ou por vacinação. Também aparece na fase aguda, porém, estes anticorpos são mais específicos e tendem a permanecer por toda a vida, auxiliando na proteção do indivíduo de novas infecções;

IgG negativo (não reagente) e IgM negativo (não reagente) = significa que o indivíduo nunca entrou em contato com o patógeno (nunca teve a doença ou nunca tomou vacina);

IgG- e IgM+ = infecção aguda (dias, semanas);

IgG+ e IgM+ = infecção recente (semanas ou meses);

IgG+ e IgM- = infecção antiga (meses ou anos) ou sucesso da vacina.

Pacientes com doença infecciosa aguda ou crônica poderão não ter sua amostra armazenada. Cada caso receberá análise personalizada e pode ser solicitado ao paciente que os exames sejam avaliados por um infectologista .

Exames sanguíneos prévios à coleta de material biológico para obtenção de células-tronco				
Exame	Código	Resultado	Sem restrições	Providências
Trypanosoma cruzi (Chagas) IgG	40306615	Positivo		Verificar IgM
		Negativo	X	
Trypanosoma cruzi (Chagas) IgM	40306623	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	
Citomegalovírus IgG	40306666	Positivo/ Negativo	X	
Citomegalovírus IgM	40306674	Positivo/ Negativo	X	
HIV Total (HIV I e HIV II)	40307182	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	
HIV- Antígeno P24	40307166	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	
HTLV I ou HTLV II	40307212	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	
Hepatite B HBSAg	40307018	Positivo		Verificar HBSAC anti-HBS
		Negativo	X	

Hepatite B HBCAC-IgM (anti HBC total)	40306992	Positivo		Indivíduo teve contato. Verificar HBSAC anti-HBS
		Negativo	X	
Hepatite B HBSAC (anti-HBS)	40306992	Positivo	X	Imunizado pela vacina
		Negativo	X	
Hepatite C - Anti-HVC	40307026	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	
Treponema pallidum (sífilis) FTA-ABS-IgG	40307735	Positivo		Verificar IgM
		Negativo	X	
Treponema pallidum (sífilis) FTA-ABS-IgM	40307832	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	
Toxoplasmose gondii - IgG	40307824	Positivo		Verificar o IgM
		Negativo	X	
Toxoplasmose gondii - IgM	40307832	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	
Grupo Sanguíneo ABO e fator Rh	40304299		X	
Hemograma com contagem de plaquetas	40304361		X	

Para regiões endêmicas de malária Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. Sempre que tiver dúvida, consulte a Vigilância Sanitária local.				
Exame	Código	Resultado	Apto	Providências
Malária- IgG	40307484	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	
Malária- IgM	40307492	Positivo		Encaminhar ao infectologista
		Negativo	X	

No caso de uso de material biológico alogênico (para outra pessoa), como nos ensaios clínicos, por exemplo, exames mais específicos são necessários.

Verificar com o CPC se é o caso do paciente que está sendo atendido, evitando-se a necessidade de nova coleta sanguínea ou impossibilidade de uso alogênico do material coletado.

2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O TCLE também é um item obrigatório pelas normas vigentes, nele são descritos os procedimentos que serão realizados de forma clara para que o paciente e seus responsáveis possam entender todo o processo técnico da coleta, do processamento do material, da guarda e/ou do descarte. É preciso deixar o paciente e/ou seus representantes legais lerem, e em seguida ler em conjunto, EXPLICANDO cada item. Será por meio do **TCLE** que o CPC se guiará quanto aos procedimentos de encaminhamento do material biológico caso o material não possa ser armazenado, caso haja desistência do pagamento do serviço de processamento ou desistência do serviço de armazenamento. É importante que TODOS os campos sejam preenchidos: 1ª via deverá ser encaminhada ao CPC; a 2ª via deve entregue ao BENEFICIÁRIO e/ou seus representantes legais, juntamente com o Contrato de Prestação de Serviços; o profissional também deve guardar uma cópia, mesmo que eletrônica do TCLE devidamente preenchido no prontuário do paciente, inclusive naqueles casos em que o paciente apontar que não tem interesse em armazenar o material biológico.

É por meio do TCLE assinado que o profissional poderá no futuro se garantir de que deu ao paciente a informação sobre a possibilidade de realizar o armazenamento do material biológico, mesmo se o paciente e/ou seus responsáveis optarem pela não contratação do serviço.

3 – Contrato de Prestação de Serviços. É de responsabilidade do profissional credenciado a verificação do completo preenchimento de todos os documentos, inclusive do contrato de prestação de serviço. O contrato possui um valor base que é o custo do processamento de uma amostra. Após o processamento da amostra, o CPC entrará em contato com o(s) cliente(s) para informar sobre a viabilidade para armazenamento, quando for o caso, e irá formalizar diretamente com o(s) clientes(s) a contratação do serviço de armazenamento ou outros serviços. Caso o paciente tenha disponível mais de 1 amostra que possa ser coletada no mesmo momento, é possível se realizar o processamento ao mesmo tempo, pagando-se taxas adicionais, conforme acordado e descrito em **Termo Aditivo**.

Vale lembrar que amostras de indivíduos diferentes serão processadas em tempos ou cabines de segurança biológica diferentes, pois não é possível processar amostras de pacientes diferentes ao mesmo tempo e na mesma cabine, por determinação sanitária da Anvisa. Portanto, todo o material de consumo, equipamentos e hora/trabalho do profissional pode ser otimizado quando se processam mais tecidos DO MESMO INDIVÍDUO, no mesmo momento.

Processamentos de uma mesma amostra, com finalidades de uma utilização imediata (processamento mínimo), e outra destinada à expansão das células para armazenamento, o valor a ser cobrado será de 2 processamentos, além dos custos de armazenamento(s), acordados em **Termo Aditivo**.

O CPC não recomenda em HIPÓTESE ALGUMA, que um material biológico seja coletado precocemente, apenas por uma questão de economia. *Dentes decíduos não devem ser removidos antecipadamente apenas com o intuito de se armazenar células*.

O beneficiário ou seus responsáveis legais quando menor ou incapaz, precisam se manifestar em até 10 dias após serem cientificados da viabilidade celular, para que as amostras celulares sejam armazenadas. Caso esta comunicação não seja realizada o material terá o destino indicado em TCLE.

A não realização do pagamento implicará na não prestação de serviços, entretanto, os custos com o processamento inicial (50% da taxa de contrato) serão cobrados, caso os CONTRATANTES não informem sobre a desistência antes do início do processamento da amostra. O custo do transporte do material biológico do local de coleta até o CPC será cobrado de qualquer forma.

3.1 Termo Aditivo ao Contrato de Prestação de Serviço. O **Contrato de Prestação de Serviço em processamento, criogenia e armazenamento de material biológico, Contrato Original**, prevê o processamento de uma única amostra. Após o início do processamento, e após atestar a viabilidade para o armazenamento das células, o CPC entrará em contato diretamente com os CONTRATANTES para cientificá-los sobre a viabilidade, e realizar a cobrança do pagamento da taxa de armazenamento. Portanto, para o armazenamento de uma ou mais amostras, ou contratação de serviços adicionais de processamento, será necessário o preenchimento de **Termo Aditivo ao Contrato Original**. O beneficiário ou seus responsáveis legais, quando menor ou incapaz, precisam se manifestar, por meio do envio do **Termo Aditivo** devidamente assinado, em até 10 dias após serem cientificados desta viabilidade celular para que as amostras celulares adicionais sejam armazenadas e demais serviços prestados. Caso esta comunicação não seja realizada, o material terá o destino constante em TCLE.

IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA

Junto com o kit para transporte seguirão etiquetas, papel *contact* e parafilme. Cada frasco de coleta (embalagem primária) deve ser identificado com:

- Nome do paciente:
- Material coletado:
- Sítio de coleta:
- Data e hora da coleta:

- Responsável pela coleta:

Após realizar as anotações deve-se retirar o frasco da geladeira, secar a parte externa, colar a etiqueta, secar novamente e colocar o papel contact por cima da etiqueta de identificação para protegê-la da umidade.

O frasco contém o líquido para manutenção das células e é preparado em ambiente estéril, portanto, somente deve ser aberto no momento de colocar o material biológico coletado. Após a colocação do material biológico o frasco deve ser fechado imediatamente e lacrado com o parafilm que acompanha o kit para transporte.

Tomar o cuidado de a amostra ficar totalmente envolvida com o líquido. Se a amostra ficar grudada na tampa, por exemplo, o material biológico pode chegar ao CPC sem que seja possível obter células vivas.

O PROFISSIONAL DA SAÚDE CREDENCIADO ATESTA E DÁ FÉ DE QUE TODAS AS INFORMAÇÕES ENVIADAS POR ELE AO CPC SÃO VERDADEIRAS E SERÁ RESPONSÁVEL CIVIL E CRIMINALMENTE POR ELAS.

O frasco com o material biológico (embalagem primária) deve ser colocado no interior do pote presente no kit para transporte (embalagem secundária). Para que a amostra se mantenha estável e também para evitar vazamento de líquidos durante o transporte é necessário preencher os espaços no interior da embalagem secundária com a manta de absorção. Tampar o pote logo em seguida.

Obs: tecidos de fontes diferentes devem ser colocados preferencialmente em frascos (embalagem primária) diferentes.

As placas de Gelox (previamente colocadas no freezer/congelador) devem ser acomodadas no interior da caixa térmica, em seguida deve-se colocar a embalagem secundária no interior da caixa térmica, ao centro das placas Gelox, fechando a caixa térmica o mais breve possível. Entre a caixa térmica e a caixa de papelão acomoda-se a pasta/envelope contendo a Ficha de Triagem, o TCLE e o Contrato de Prestação de Serviço entre os CONTRATANTES e o CPC.

Faz-se o fechamento da caixa de papelão e realiza-se a identificação do remetente.

O material deve ser enviado pelos correios ou empresa indicada pelo CPC.

O CPC SOMENTE RECEBERÁ MATERIAL BIOLÓGICO ENVIADO POR UMA DAS EMPRESAS PARCEIRAS DO CPC CUJO NÚMERO DE RASTREAMENTO SERÁ FORNECIDO PELO CPC AO PROFISSIONAL CREDENCIADO QUANDO DO CONTATO PARA COMUNICAÇÃO DO AGENDAMENTO PARA A COLETA.

O profissional deve providenciar a remessa do material biológico ao CPC o mais breve possível. Quanto mais rápido o material chegar ao CPC maiores são as chances de se conseguir um rápido e eficiente processamento do material de forma a se conseguir células-tronco em quantidade e viabilidade adequadas ao armazenamento.

Um mesmo BENEFICIÁRIO pode ter armazenadas quantas amostras quiser. Amostras coletadas em momentos cirúrgicos diferentes devem ter um novo **Termo Aditivo** necessitando o preenchimento de nova **Ficha de Triagem Clínica e TCLE**.

Dentro da embalagem primária podem ser enviado material de apenas UM ÚNICO paciente e, quando coletados separadamente, também devem ser acondicionados em frascos separados. Qualquer dúvida no processo de coleta, preenchimento documental e remessa do material biológico devem ser elucidadas por meio dos e-mails a seguir:

suporte@curitybabiotech.com.br
contato@curitybabiotech.com.br
administrativo@curitybabiotech.com.br

Telefones para contato:

(41) 99234.9202 (contato)
(41) 3117.3733 (contato)
(41) 99235.6656 (suporte técnico)

Endereço do Centro de Processamento Celular Curityba Biotech
Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5.300 Bloco Marrom, 1º andar, sala 111
Campo Comprido – CEP 81.280-330
Curitiba – PR - Brasil

CHECK LIST

- Realizar a consulta inicial do paciente, orientar quanto à possibilidade realizar a coleta.
- Solicitar os exames sorológicos do paciente. (Os exames para Malária, deve ser solicitado apenas quando o paciente morar em áreas endêmicas ou nos casos em que o paciente tenha visitado áreas endêmicas em período inferior a 12 meses);
- Orientar o paciente e/ou seus representantes legais quando menor ou incapaz, para entrar em contato com o CPC por meio do e.mail contato@curitybabiotech.com.br ou WhatsApp (41) 99234.9202, indicando telefones e horários para que o CPC possa entrar em contato para explicar e firmar o Contrato de Prestação de Serviços.
- Após o BENEFICIÁRIO e/ou seus representantes realizarem o pagamento da taxa de contrato, o CPC avisará o profissional e orientará ao paciente para que seja marcada uma nova consulta para realização da coleta.
- Verificar se possui todo o material necessário para o envio da amostra e se os meios para transporte estão dentro do período de validade, caso contrário solicitar o envio de um novo kit e/ou de frascos com meio para transporte;
- Certificar-se de ter colocado os “Gelox” do kit para transporte no congelador/freezer com pelo menos com 12 horas de antecedência;
- Avisar o CPC do agendamento da coleta com no mínimo 24 horas de antecedência pelo e-mail: suporte@curitybabiotech.com.br;
- Ler, explicar e auxiliar o BENEFICIÁRIO e/ou os CONTRATANTES no preenchimento do TCLE; Auxiliar o(s) contratante(s) a preencher adequadamente o contrato de prestação de serviço com o CPC. Solicitar a apresentação de documentos pessoais para conferência de dados;
- Verificar a correta identificação dos frascos que receberão o material biológico (Nome do beneficiário, tecido coletado, sítio cirúrgico, data e hora, nome do profissional que realizou a coleta); utilizar preferencialmente a etiqueta enviada pelo CPC e proteger a etiqueta com o “papel contact”.
- Enviar o material biológico adequadamente acondicionado usando uma das empresas parceiras e usando o número de rastreamento fornecido pelo CPC.

ANEXOS

RESOLUÇÃO CFO-157/2015

08 de junho de 2015

RESOLUÇÃO CFO-157/2015

Terapias avançadas, em especial, o uso de células-tronco.

O Presidente do Conselho Federal de Odontologia, no uso de suas atribuições regimentais, "ad referendum" do Plenário,

Considerando ser o Conselho Federal de Odontologia, criado pela Lei nº 4.324, de 14 de abril de 1964, regulamentada pelo Decreto nº 68.704, de 03 de junho de 1971, Autarquia responsável pela supervisão da ética odontológica em todo o território nacional, e ainda, por zelar e trabalhar pelo bom conceito da profissão e dos que a exercem legalmente;

Considerando que a Lei nº 5.081, de 24/08/66, que regula o exercício da Odontologia no País, reza em seu artigo 6º, que compete ao cirurgião-dentista: "I - praticar todos os atos pertinentes à Odontologia, decorrentes de conhecimentos adquiridos em curso regular ou em cursos de pós-graduação;";

Considerando que o Código de Ética Odontológica, Resolução CFO-118/2012, em seu artigo 5º: "Constituem direitos fundamentais dos profissionais inscritos, segundo suas atribuições específicas:", em seu inciso I: "diagnosticar, planejar e executar tratamentos, com liberdade de convicção, nos limites de suas atribuições, observados o estado atual da ciência e sua dignidade profissional;"; em seu artigo 44: "Constitui infração ética:", em seu inciso III: "anunciar ou divulgar técnicas, terapias de tratamento, área da atuação, que não estejam devidamente comprovadas cientificamente, assim como instalações e equipamentos que não tenham seu registro validado pelos órgãos competentes;"; e, ainda, em seu artigo 20: "Constitui infração ética:", inciso III: "receber ou dar gratificação por encaminhamento de paciente;" incluindo-se neste sentido também os Centros de Tecnologia Celular (CTCs);

Considerando o avanço da tecnologia em Terapias Avançadas, em especial o uso de células-tronco;

Considerando os resultados promissores do uso das células-tronco, porém, ainda em fase de pesquisa;

Considerando serem Terapias Avançadas: as Terapias Celulares Avançadas, Engenharia Tecidual e as Terapias Gênicas; e,

Considerando serem os Centros de Tecnologia Celular - CTCs, cujo funcionamento para fins de pesquisa clínica e terapia está disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 16 de março de 2011, da ANVISA,

RESOLVE:

Art. 1º. Proibir o uso de Terapias Avançadas na prática clínica da Odontologia.

Art. 2º. A coleta de material biológico de origem odontológica deve ser realizada em consultório ou centro cirúrgico por cirurgião-dentista, quando devidamente habilitado.

§ 1º. Todo material de origem odontológica coletado com a finalidade de possível uso em humanos, seja com intuito de pesquisa clínica ou para armazenamento, deverá ser processado em Centros de Tecnologia Celular (CTCs) que possuam os requisitos sanitários compatíveis com expansão celular, previsto na RDC nº 09/2011 da ANVISA ou a que vier a substituí-la e/ou complementá-la.

§ 2º. As células humanas e seus derivados somente poderão ser disponibilizados para aplicação em pesquisa clínica pelos CTCs, mediante a comprovação de aprovação da pesquisa clínica pelo Sistema CEP/CONEP.

§ 3º. Os CPCs que pretenderem armazenar e processar células de origem odontológica sejam eles, instituições públicas ou privadas, devem realizar seu registro junto ao Conselho Federal de Odontologia (CFO) e inscrição no Conselho Regional de Odontologia (CRO), em cuja jurisdição esteja estabelecida ou exerça sua atividade.

§ 4º. O cirurgião-dentista que pretender realizar coleta de tecidos biológicos de origem odontológica, com finalidade de armazenamento para possível uso em humanos ou para aplicação em pesquisa clínica, deverá se credenciar junto ao(s) CTC(s).

§ 5º. Os CTCs devem fornecer aos CROs, em cuja jurisdição estejam estabelecidos ou exerçam suas atividades, a lista dos cirurgiões-dentistas credenciados, conforme estabelece o § 4º deste artigo, anualmente, e todas as vezes que esta sofrer alteração.

§ 6º. Os CTCs enquadrados no § 3º deste artigo devem possuir cirurgião-dentista que assuma a responsabilidade técnica das atividades realizadas no âmbito de competência da Odontologia, quer seja pela obtenção de tecidos de origem odontológica, bem como em aplicações clínicas dentro do escopo de trabalho da Odontologia, mesmo que em pesquisa. O profissional indicado como responsável técnico (RT) deve atender os requisitos elencados no artigo 17, §§ 1º e 2º da RDC 09, da ANVISA, ou a que vier a substituí-la e/ou complementá-la.

§ 7º. O RT pode possuir, perante o Conselho Federal de Odontologia, a responsabilidade por no máximo um CTC.

Art. 3º. O treinamento e a capacitação do cirurgião-dentista para realização da coleta do material biológico de origem odontológica com a finalidade de armazenamento são de competência do cirurgião-dentista com responsabilidade técnica do CTC, nos moldes do § 6º, do artigo 2º.

Parágrafo único. O conteúdo do treinamento em Terapias Avançadas deve contemplar as seguintes matérias:

- a) conceitos básicos em Terapia Celular;
- b) especificidade técnica operatória para remoção dos tecidos com finalidade de armazenamento ou uso clínico em pesquisa;
- c) legislação nacional vigente, incluindo normas sanitárias;
- d) documentação prevista em lei;
- e) exames complementares do paciente e do material biológico para armazenamento das células e/ou tecidos; e,
- f) carga horária mínima de oito horas/aulas de treinamento teórico.

Art. 4º. O acondicionamento e o transporte do material biológico de origem odontológica, com finalidade de pesquisa clínica ou armazenamento para uso autólogo e/ou alógeno devem seguir as normas da RDC 20/2014 da ANVISA, ou a que vier a substituí-la ou complementá-la.

Parágrafo único. O cirurgião-dentista coletor é responsável pelo acondicionamento do tecido coletado.

Art. 5º. A cada coleta de material com finalidade de armazenamento para possível uso em humanos, seja para uso autólogo ou para uso alogênico, deve ser realizada triagem clínica e laboratorial, de acordo com a RDC 09/2011 da ANVISA, ou as que vierem a substituí-la ou complementá-la.

Art. 6º. A documentação da coleta deve ser assinada pelo cirurgião-dentista, pelo paciente ou responsável legal e pelo responsável técnico dos CTCs.

§ 1º. A documentação de coleta consiste em:

- a) Contrato de Prestação de Serviço, quando do armazenamento particular;
- b) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); e,
- c) triagem clínica, conforme disposto na RDC nº 09/2011, da ANVISA ou a que vier a substituí-la.

§ 2º. Os CTCs devem arquivar uma cópia da documentação da coleta e do contrato de prestação de serviços devidamente assinados, após uso ou descarte e, deverão enviar aos CROs sempre que forem requisitados.

§ 3º. O paciente e/ou responsável deve ser informado por escrito, através do TCLE dos procedimentos envolvidos tanto na coleta quanto no armazenamento dos tecidos e suas reais e atuais possibilidades de aplicação em humanos, de acordo com as pesquisas clínicas e científicas do momento.

Art. 7º. Em hipótese alguma o paciente ou responsável poderá receber alguma compensação financeira pela coleta e pelo armazenamento de células, tecidos ou fluidos de origem odontológica, referendando o que estabelecem a Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997 e o Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997.

Art. 8º. A utilização de células humanas (incluindo células-tronco) e seus derivados em procedimentos clínicos em desacordo com a legislação, bem como o oferecimento e a cobrança (ressarcimento monetário) de procedimento odontológico sem o devido reconhecimento científico e terapêutico, pelos órgãos competentes, configura infração ética, em conformidade com o que disciplina o inciso IX, do artigo 11, combinado com o inciso III, do artigo 44, retro citado, todos do Código de Ética Odontológica, Resolução CFO-118/2012.

Art. 9º. Esta Resolução não se aplica ao uso de Agregados Plaquetários Autólogos (Plasma Rico em Plaquetas e Fibrina Rica em Plaquetas).

Art. 10. Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação na Imprensa Oficial, revogada a Resolução CFO-154/2015 e demais disposições em contrário.

Rio de Janeiro, 08 de junho de 2015.

GENÉSIO P. ALBUQUERQUE JÚNIOR, CD

SECRETÁRIO-GERAL

AILTON DIOGO MORILHAS RODRIGUES, CD

PRESIDENTE

Referências Bibliográficas

- BAKOPOULOU, A.; LEYHAUSEN, G.; VOLK, J.; TSIFTSOGLU, A.; GAREFIS, P.; KOIDIS, P.; GEURTSSEN, W. **Assessment of the impact of two different isolation methods on the osteo/odontogenic differentiation potential of human dental stem cells derived from deciduous teeth.** *Calcif Tissue Int.* 2011-a. 88(2):130-141.
- BAKOPOULOU, A.; LEYHAUSEN, G.; VOLK, J.; TSIFTSOGLU, A.; GAREFIS, P.; KOIDIS, P.; GEURTSSEN, W. **Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP).** *Arch Oral Biol.* 2011-b. 56(7):709-721.
- BERNARDI, L.; LUISI, S.B.; FERNANDES, R.; DALBERTO, T.P.; VALENTIM, L.; CHIES, J.A.B.; FOSSATI, A.C.M. **The isolation of stem cells from human deciduous teeth pulp is related to the physiological process of resorption.** *J Endod.* 2011. 37(7):973-979.
- BIANCO, P.; ROBEY, P.G.; SIMMONS. **Mesenchymal Stem Cells: Revisiting History, Concepts, and Assays.** *Cell Stem Cells.* 2008. 10;2(4):313-319.
- CARVALHO ACC., GOLDENBERG RCS. **Células-tronco Mesenquimais: Conceitos, métodos de obtenção e aplicações.** São Paulo: Editora Atheneu. 2012, 224p.
- CASAGRANDE, L.; DEMARCO, F.F.; ZHANG, Z.; ARAUJO, F.B.; SHI, S. NÖR, J.E. **Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation.** 2010. *J Dent Res* 89:603-608.
- CASAGRANDE, L.; CORDEIRO, M.M.; NÖR, S.; NÖR, J. **Dental pulp stem cells in regenerative dentistry.** *Odontology.* 2011. 99(1):1-7.
- CORDEIRO, M. M.; DONG, Z.; KANEKO, T.; ZHANG, Z.; MIYAZAWA, M.; SHI, S.; SMITH, A. J.; NOR, J. E. **Dental Pulp Tissue Engeneering with Stem Cells from Exfoliated Deciduous Teeth.** *J. Endod.* 2008. 34(8):962-969.
- DOMINICI, M.; LE BLANC, K.; MUELLER, I; SLAPER-CORTENBACH, I; MARINI, F.C; KRAUSE, D. S.; DEANS, R. J.; KEATING, A.; PROCKOP, D. J. HORWITZ, E. M. **Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells.** The International Society for Cellular Therapy position statement *Cytotherapy.* 2006. Vol. 8, No. 4, 315-317.
- ESLAMINEJAD, B.; VAHABI, S.; SHARIATI, M.; NAZARIAN, H. **In vitro growth and characterization of stem cells from human dental pulp of deciduous versus permanent teeth.** *J Dent.* 2010. 7(4):185-195.
- GANDIA, C.; ARMIÑAN, A.; GARCIA-VERDUGO, J.M.; LLEDÓ, E.; RUIZ, A.; MIÑANA, M.D.; SANCHEZ-TORRIJOS, J.; PAYÁ, R.; MIRABET, V.; CARNONELL-UBEROS, F.; LLOP, M. MONTEIRO, J.A.; SEPÚLVEDA, P. **Human dental pulp stem cells improve left ventricular funtion, induce angiogenesis, and reduce infarct size in rats with acute myocardial infarction.** *Stem Cells.* 2008. 26:638-645.

GOVINDASAMY, S.; ABDULLAH, A.N.; RONALD, V.S.; MUSA, S.; AZIZ, Z.A.C.; ZAIN, R.B.; TOTEY, S.; BHONDE, R.R.; KASIM, N.H.A. **Inherent differential propensity of dental pulp stem cells derived from human deciduous and permanent teeth.** J Endod. 2010. 36:1504-1515.

GUIMARÃES, E.T.; CRUZ, G.S.; de JESUS, A.A.; LACERDA DE CARVALHO, A.F.; ROGATTO, S.R.; PEREIRA, L.V.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. SOARES, M.B. **Mesenchymal and embryonic characteristics of stem cells obtained from mouse dental pulp.** Arch Oral Biol. 2011. 56(11):1247-1255.

GRONTHOS, S.; MANKANI, M.; BRAHIM, J.; ROBEY, P. G.; SHI, S. **Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo.** Proc Natl Acad Sci USA. 2000. 97(25):13625-13630.

HONDA, M.J. IMAIZUMI, M. SUZUKI, S.; OHSHIMA, S.; TSUCHIYA, S.; SAROMURA, K. **Stem cells isolated from human dental follicles have osteogenic potential.** 2011. 111(6):700-708.

HUANG, C.S.; ABUKAWA, H.; ASRICAN, R. RAVENS, M.; TROULIS, M.J.; KABAN, L.B.; VACANTI, J.P.; YELICK, P.C. **Tissue-engineered hybrid tooth and bone.** Tissue Engineering. 2005. 11(9/10):1599-1610.

HUANG, G. **Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress.** Regen Med. 2009. 4(5):697-707.

HUANG, A.H.; CHEN, Y.K.; LIN, L.M.; SHIEH, T.Y.; CHAN, A.W. **Isolation and characterization of dental pulp stem cells from a supernumerary tooth.** J Oral Pathol Med. 2008. 37:571-574.

HUANG, J.; GRONTHOS, S.; SHI, S. **Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine.** 2009. 88(9):792-806.

ITO, K.; YAMADA, Y.; NAIKI, T. UEDA, M. **Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma.** Clin Oral Impl Res. 2006. 17:579-586.

IZUMI, K.; TOBITA, T.; FEINBERG, S.E. **Isolation of Human Oral Keratinocyte Progenitor/Stem Cells.** J Dent Res. 2007. 86(4):341-346.

JO, Y.Y.; LEE, H.J.; KOOK, S.Y.; CHOUNG, H.W.; PARK, J.Y. CHUNG, J.H.; CHOUNG, Y.H.; KIM, E.S. YANG, H.C.; CHOUNG, P.H. **Isolation and characterization of postnatal stem cells from human dental tissues.** Tissue Eng 2007. 13:767-773.

KARAÖZ, E.; DOGAN, B.N.; AKSOY, A.; GACAR, G.; AKYÜZ, S.; AYHAN, S.; GENÇ, Z.; YÜRÜKER, S.; DURUKSU, G.; DEMIRCAN, P.Ç. SARIBOYACI, A.E. **Isolation and in vitro characterisation of dental pulp stem cells from natal teeth.** Histochem Cell Biol. 2010. 133:95-112.

MANDAI, M. et al. **Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration.** The New England Journal of Medicine, 2017. 376:11,1038-1046.

MANGKORNKARN, C.; STEINER, J.; BOHMAN, R.; LINDEMANN, R.A. **Flow cytometric analysis of human dental pulp tissue.** J Endod. 1991. 17(2):49-53.

MAO, J.J.; GIANNOBILE, W.V.; HELMS, J.A.; HOLLISTER, S.J.; KREBSBACH, P.H.; LONGAKER, M.T.; SHI, S. **Craniofacial tissue engineering by stem cells.** J Dent Res. 2006. 85(11):966-979.

MARYNKA-KALMANI, K.; TREVES, S.; YAFEE, M.; RACHIMA, H.; GAFNI, Y.; COHEN, M.A.; PITARU, S. **The lamina propria of adult human oral mucosa harbors a novel stem cell population.** *Stem Cells*. 2010. 28:984-995.

MEIRELLES, L.S.; CAPLAN, A.I.; NARDI, N.B.; **In Search of the In Vivo Identity of Mesenchymal Stem Cells.** *Stem Cells*. 2008. 26:2287-2299.

MENDONÇA COSTA, A.M.; BUENO, D.; MARTINS, M.; KERKIS, I.; KERKIS, A.; FANGANIELLO, R.; CERRUTI, H.; NIVALDO, A. PASSOS-BUENO, M.R. **Reconstruction of large cranial defects in nonimmunosuppressed experimental design with human dental pulp stem cells** *J Cranio F Surgery*. 2008.19(1):204-210.

MIURA, M. GRONTHOS, S. ZHAO, M.; LU, B.; FISHER, L W.; ROBEY, P. G.; SHI, S. **SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth.** *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003. 100(10):5807-5812.

MORSCZECK, C.; GÖTZ, W.; SCHIERHOLZ, J.; ZEILHOFER, F. KÜHN, U.; MÖHL, C.; SIPPEL, C.; HOFFMANN, K.H. **Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth.** *Matrix Biol*. 2005. 24(2):155-165.

MUSCHLER, G.F.; NAKAMOTO, C.; GRIFFITH, L. G. **Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering.** *J Bone Joint Surg*. 2004. 86-A:1541-1558.

NARDI, N.B.; MEIRELLES, S.L. **Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization.** *Handb Exp Pharmacol*. Berlin. 2006. (174):249-282.

PAYÃO, S.L.M.; SEGATO, R.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. **Controle genético das células-tronco humanas cultivadas.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009. 31:15-8.

PIERDOMENICO, L.; BONSI, L.; CALVITTI, M.; RONDELLI, D.; ARPINATI, M.; CHIRUMBOLO, G.; BECCHETTI, E. MARCHIONNI, C.; ALVIANO, F.; FOSSATI, V.; STAFFOLANI, N.; FRANCHINA, M.; GROSSI, A.; BAGNARA, G.P. **Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp.** *Transplantation*. 2005. 80(6):836-842.

PROCKOP, D.J. **Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues.** *Science*. 1997; 276:71-4.

REBELATTO, C.K.; AGUIAR, A.M.; MORETÃO, M.P.; SENEGAGLIA, A.C.; HANSEN, P.; BARCHIKI, F.; OLIVEIRA, J.; MARTINS, J.; KULIGOVSKI, C.; MANSUR, F.; CHRISTOFIS, A.; AMARAL, V.F.; BROFMAN, P.S.; GOLDENBERG, S.; NAKAO, L.S.; CORREA, A. **Dissimilar differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, and adipose tissue.** *Exp Biol Med*. 2008. 233:901-913.

ROBEY, P. G.; BIANCO, P. **The use of adult stem cells in rebuilding the human face.** *J Am Dent Assoc*. 2006. 137(7):961-972.

STADMAUER ET AL. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. **Science**. 10.1126/science.aba7365 (2020).

SAKAI, V.T, CORDEIRO, M.M.; DONG, Z.; ZHANG, Z. ZEITLIN, B.D.; NÖR, J.E. **Tooth Slice/Scaffold Model of Dental Pulp Tissue Engineering.** *Adv Dent Res*. 2011. 23(3):325-332.

SAKAI, V.T.; ZHANG, Z.; DONG, Z.; NEIVA K.G.; MACHADO, M.A. SHI, S.; SANTOS, C.F.; NÖR, J.E. **SHED:** differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *J Dent Res.* 2010. 89:791-796.

SAKAI, K.; YAMAMOTO, A.; MATSUBARA, K.; NAKAMURA, S.; NARUSE, M.; YAMAGATA, M. SAKAMOTO, K; TAUCHI, R.; WAKAO, N.; IMAGAMA, S.; HIBI, H.; KADOMATSU, K.; ISHIGURO, N. UEDA, M. **Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms.** *J Clin Invest.* 2012. 3; 122(1):80-90

SEO, B. M.; MIURA, M.; GRONTHOS, S.; BARTOLD, P. M.; BATOULI, S.; BRAHIM, J.; YOUNG, M.; ROBEY, P. G.; WANG, C. Y.; SHI, S. **Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament.** *Lancet* 2004. 364(9429):149-155.

SONG, L.; WEBB, N. E.; SONG, Y.; TUAN, R. S. **Identification and functional analysis of candidate genes regulating mesenchymal stem cell self-renewal and multipotency.** *Stem Cells.* 2006. 24(7):1707-1718.

SONOYAMA, W.; LIU, Y. FANG, D.; YAMAZA, T.; SEO, B. M.; ZHANG, C.; LIU, H.; GRONTHOS, S.; WANG, C. Y.; SHI, S.; WANG, S. **Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine.** 2006. *PLoS ONE* 1(e79):1-8

SONOYAMA, W.; LIU, Y.; YAMAZA, T.; TUAN, R. S.; WANG, S.; SHI, S.; HUANG, G. T. **Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study.** *J Endod.* 2008. 34(2):166-71.

TAKEDA, T.; TEZUKA, Y.; HORIUCHI, M.; HOSONO, K.; LIDA, K.; HATAKEYAMA, D. MIYAKI, S.; KUNISADA, T.; SHIBATA, T.; TEZUKA, K. **Characterization os dental pulp stem cells of human tooth germs.** *J Dent Res.* 2008. 87(7):676-681.

TANG, L.; LI, N.; XIE, H; JIN, Y. **Characterization of mesenchymal stem cells from human normal and hyperplastic gingiva.** *J Cell Physiol.* 2011. 226 (3):832-842.

TARLE, S.A.; SHI, S.; KAIGLER, D. **Development of a serum-free system to expand dental-derived stem cells: PDLs and SHEDs.** *J Cell. Physiol.* 2010. 226:66-73.

VOLPONI, A.A.; PANG, Y.; SHARPE, P.T. **Stem cell-bases biological tooth repair and regeneration.** *Trends in Cell Biology.* 2010. 20(12):715-722.

WEI, X.; LING, J.; WU, L.; LIU, L.; XIAO, Y. **Expression of mineralization markers in dental pulp cells.** *J Endod.* 2007. 33:703-708.

XU, H.H.K.; ZHAO, L.; WEIR, M.D. **Stem cell-calcium phosphate constructs for bone engineering.** *J Dent Res.* 2010. 89(12):1482-1488.

YAMAZA, T.; KENTARO, A.; CHEN, C.; LIU, Y.; SHI, Y.; GRONTHOS, S.; WANG, S.; SHI, S. **Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth.** *Stem Cell Res Ther.* 2010. 1(1):5.

YAMADA, Y.; NAKAMURA, S.; UEDA, M.; ITO, K. **Osteotome technique with injectable tissue-engineered bone and simultaneous implant placement by cell therapy.** *Clin Oral Implants Res.* 2011. Article first published online: 12DEC 2011. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02353.x

ZHANG, S.; TAN, K.; GONG, F.; TAN, Y.; LU, C.; LOU, K.; LIN, G. **Blastocysts can be rebiopsied for preimplantation genetic diagnosis and screening.** Fertil Steril, 2014; 102:1641-5.

ZHENG, Y.; LIU, C.M.; ZHANG, H.Y.; LI, W.H.; SHI, S. LE, A.D.; WANG, S.L. **Stem Cells from Deciduous Tooth Repair Mandibular Defect in Swine.** J Dent Res. 2009. 88 (3):249-254