

**Projeto de Pesquisa:**

IMPLANTAÇÃO INTRADISCAL DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS AUTÓLOGAS DERIVADAS DE TECIDO ADIPOSE ASSOCIADAS AO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NA DOR LOMBAR CRÔNICA DISCOGÊNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO

**Informações Preliminares****Responsável Principal**

|                               |                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| CPF/Documento: 948.053.771-00 | Nome: RAFAEL NASCIMENTO           |
| Telefone: 67991668120         | E-mail: nascimento.rafael@ufms.br |

**Instituição Proponente**

|                          |                                                                          |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| CNPJ: 15.126.437/0018-91 | Nome da Instituição: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|

É um estudo internacional? Não

**Área de Estudo****Grandes Áreas do Conhecimento**

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

**Propósito Principal do Estudo**

- Clínico

**Título Público da Pesquisa:** IMPLANTAÇÃO INTRADISCAL DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS AUTÓLOGAS DERIVADAS DE TECIDO ADIPOSE ASSOCIADAS AO PLASMA RICO EM PLAQUETAS NA DOR LOMBAR CRÔNICA DISCOGÊNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO

**Contato Público**

| CPF/Documento  | Nome              | Telefone    | E-mail                    |
|----------------|-------------------|-------------|---------------------------|
| 948.053.771-00 | RAFAEL NASCIMENTO | 67991668120 | nascimento.rafael@ufms.br |

**Contato Científico:** RAFAEL NASCIMENTO

## Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

### Condições de saúde ou problemas

#### Condição de saúde ou Problema

Dor lombar crônica

### Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

| Código CID | Descrição CID                                |
|------------|----------------------------------------------|
| R52.2      | Outra dor cronica                            |
| M51        | Outros transtornos de discos intervertebrais |

### Descritores Específicos para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

| Código CID | Descrição CID                                |
|------------|----------------------------------------------|
| M51        | Outros transtornos de discos intervertebrais |

Tipo de Intervenção: Experimental

### Natureza da Intervenção

- Biológica

### Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

#### Intervenções

Injeção intradiscal

Lista de CID

| Código CID | Descrição CID                                              |
|------------|------------------------------------------------------------|
| M51.8      | Outros transtornos especificados de discos intervertebrais |

### Fase

- Fase 1/2

**Haverá uso de placebo ou a existência de grupos que não serão submetidos em nenhuma intervenção:**

Grupo controle sem intervenção com tratamento padrão SUS

### Desenho:

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO

### Apoio Financeiro

| CNPJ | Nome | E-mail | Telefone | Tipo                  |
|------|------|--------|----------|-----------------------|
|      |      |        |          | Financiamento Próprio |

### Palavra Chave

#### Palavra-chave

Dor crônica

Dor lombar

Células tronco

**Resumo:**

A dor lombar crônica (DLC) é uma condição debilitante com prevalência global e a degeneração do disco intervertebral (DDI) é considerada uma das suas principais causas. As terapias convencionais para DLC, como o tratamento farmacológico e a fisioterapia, frequentemente não são suficientes para aliviar a dor de forma eficaz e duradoura. A terapia com células-tronco mesenquimais (MSCs) emergiu como opção potencial para o tratamento da degeneração discal, com evidências de segurança e sinais preliminares de eficácia em estudos de fase inicial. Este estudo visa investigar a segurança, a tolerabilidade e gerar sinal exploratório de eficácia da implantação intradiscal de MSCs derivadas de tecido adiposo autólogo (MSCs-TA) combinadas com plasma rico em plaquetas pobre em leucócitos (LP-PRP) em pacientes com DLC crônica de origem discogênica. Trata-se de ensaio clínico randomizado controlado (ECR) de fase I, aberto, unicêntrico (n=30; 15 por grupo), com delineamento aditivo: o grupo intervenção recebe o tratamento padrão SUS acrescido da terapia celular, e o grupo controle recebe apenas o tratamento padrão. Os participantes serão acompanhados por 12 meses com avaliações clínicas, laboratoriais e de imagem em intervalos padronizados. O desfecho primário é segurança e tolerabilidade. Os desfechos secundários exploratórios incluem EVA, ODI, SF-36 e conteúdo hídrico do disco por RNM. Os resultados fornecerão dados de segurança inéditos em desenho controlado e os parâmetros de variabilidade necessários para o dimensionamento de um futuro ECR de fase II/III multicêntrico.

**Introdução:**

A dor lombar crônica (DLC) é uma das principais causas de incapacidade e tem enorme impacto social e econômico nos pacientes e em seus familiares. O custo real da dor lombar é difícil de estimar porque é influenciado por muitos fatores, mas estima-se que seja tão alto quanto US\$ 500 bilhões (DAGENAIS et al., 2010). Aproximadamente 80% dos adultos experimentam DLC em algum momento de suas vidas, com uma prevalência variando de 15 a 45%, e a prevalência de DLC crônica aumenta com a idade devido ao envelhecimento da população global, mudanças no estilo de vida e estresses ocupacionais (DAGENAIS et al., 2010; RICHARDSON et al., 2016). A degeneração do disco intervertebral (DDI) é caracterizada pela degradação progressiva e irreversível do disco devido a causas multifatoriais. Embora nem todos os pacientes com evidência radiológica de DDI tenham DLC, a DDI é considerada uma das suas principais causas (SERIGANO et al., 2010; SMITH et al., 2011). As doenças discais degenerativas (DDD), decorrentes da DDI, compreendem uma série de doenças espinhais dolorosas que incluem dor lombar discogênica e hérnia de disco lombar (BATTIÉ et al., 2019). A degeneração do DDI é caracterizada pelo declínio progressivo na hidratação do núcleo pulposo (NP) devido à perda de moléculas da matriz extracelular (MEC) como o agregado e colágeno (DAGENAIS et al., 2010; HAN et al., 2015). Essa diminuição da hidratação resulta em perda de tensão mecânica nas fibras de colágeno do anelo fibroso, forças anormais de carga axial e instabilidade segmentar (PENNICOKE et al., 2016). Eventualmente, a degeneração pode resultar em anormalidades em outras partes do disco e desenvolver condições graves como hérnia de disco, espondilolistese, estenose do canal vertebral ou síndrome da articulação facetária (ANTONIOU et al., 1996; MARTIN et al., 2002). Os procedimentos cirúrgicos existentes para corrigir hérnia de disco ou estenose espinhal causada pela DDI não abordam o aumento anormal nos níveis de citocinas pró-inflamatórias do disco degenerado nem a perda de células nativas funcionais dentro do DIV (HAUFE; MORK, 2006). As pesquisas atuais estão focadas no desenvolvimento de terapias baseadas em células-tronco para inibir a produção de citocinas, estimular o anabolismo da matriz e repovoar as células nativas (SUGIMOTO; ETO, 2017). As células-tronco mesenquimais (MSCs) são antecipadas como fonte ideal de células para a regeneração do DDI devido às suas funções imunomoduladoras e à capacidade de diferenciação em cartilagem. Um ensaio clínico demonstrou melhora nos escores de dor e incapacidade, bem como aumento do conteúdo de água no disco 12 meses após a implantação de MSCs (OROZCO et al., 2011). MSCs isoladas de medula óssea e tecido adiposo são capazes de se diferenciar em fenótipo semelhante ao NP (SAKAI et al., 2005; SOBAJIMA et al., 2008). Frente ao exposto, o objetivo desta pesquisa é investigar a segurança, a tolerabilidade e gerar sinal exploratório de eficácia da implantação intradiscal de MSCs-TA combinadas com LP-PRP em pacientes com DLC de origem discogênica, em um ensaio clínico randomizado controlado de fase I com delineamento aditivo.

**Hipótese:**

O conhecimento das modalidades de tratamento disponíveis para dor lombar discogênica é importante para melhorar os resultados dos pacientes e mitigar riscos. As terapias intervencionistas devem idealmente cumprir três objetivos: declínio da dor nociceptiva primária, desaceleração do metabolismo catabólico dentro do disco e restauração parcial do tecido discal (DEPALMA, 2012; PETERSOHN, 2012). As modalidades cirúrgicas são consideradas último recurso para comprometimento neurológico ou dor intratável, servindo principalmente para reduzir dor por processo essencialmente destrutivo (MADIGAN et al., 2009; HERKOWITZ; SIDHU, 1995). 2.3. Células-Tronco Mesenquimais (MSCs) A célula-tronco é um tipo especial de célula capaz de se renovar e dar origem a tipos celulares especializados (BUNCH, 2001). As MSCs são classificadas como multipotentes e não hematopoiéticas (FRIEDENSTEIN et al., 1987) e se destacam para as terapias celulares (SCHWINDT et al., 2005). MSCs autólogas podem ser isoladas de tecido adiposo abdominal subcutâneo e cultivadas por 3 semanas ou mais, obtendo-se entre  $4,7 \times 10^4$  a  $5,4 \times 10^5$  células por frasco, com viabilidade acima de 87%. As MSCs-TA na passagem 3 devem apresentar alta expressão dos marcadores de superfície mesenquimais CD73, CD44 e CD29 (> 90% da população total) e morfologia fibroblastoide típica. Estudos pré-clínicos demonstraram que MSCs implantadas em DIV de modelos animais aumentaram a produção de MEC e a hidratação do disco (FENG et al., 2011; HIYAMA et al., 2008; SAKAI et al., 2005). 2.4. Plasma Rico em Plaquetas (PRP) como Scaffold para MSCs A implantação combinada de MSCs com transportadores celulares como o ácido hialurônico (HA) e o plasma rico em plaquetas (PRP) foi sugerida para reduzir o risco de formação de osteófitos por extravasamento celular (VADALA et al., 2012). O PRP pobre em leucócitos (LP-PRP) está associado a menor resposta inflamatória intradiscal e pode atuar como scaffold para ancoragem das MSCs, além de fornecer fatores de crescimento que potencializam a diferenciação celular (CHANG et al., 2020; PENG et al., 2023). O uso do PRP combinado com MSCs foi relatado com sucesso por Chang et al. (2020), e os parâmetros de concentração e ativação foram padronizados conforme a literatura mais recente.

**Objetivo Primário:**

Avaliar a segurança, a tolerabilidade e gerar sinal exploratório de eficácia da implantação intradiscal de células-tronco mesenquimais autólogas derivadas de tecido adiposo (MSCs-TA) combinadas com plasma rico em plaquetas pobre em leucócitos (LP-PRP) em pacientes com dor lombar crônica de origem discogênica, por meio de ensaio clínico randomizado controlado de fase I com delineamento aditivo.

**Objetivo Secundário:**

Identificar e caracterizar as MSCs-TA por citometria de fluxo (CD73, CD44, CD29 positivos; CD45 negativo) e confirmar capacidade de diferenciação adipogênica, condrogênica e osteogênica in vitro; Padronizar e controlar a qualidade do LP-PRP utilizado como scaffold celular, incluindo confirmação de concentração plaquetária, ausência de contaminação leucocitária e viabilidade; Avaliar a incidência de eventos adversos (EA) e eventos adversos graves (EAG) atribuíveis ao tratamento ao longo de 12 meses de acompanhamento; desfecho primário; Gerar sinal exploratório de eficácia por meio da avaliação das alterações em EVA, ODI e SF-36 desde o baseline até 12 meses pós-intervenção; Avaliar o processo de regeneração do disco intervertebral por meio de imagem quantitativa (coeficiente de difusão aparente  $\chi$  CDA) por RNM com mapeamento DWI em baseline, 6 e 12 meses; Estimar os parâmetros de variabilidade (média e desvio-padrão) dos desfechos contínuos para o dimensionamento amostral de um futuro ECR de fase II/III multicêntrico.

## Metodologia Proposta:

4. METODOLOGIA 4.1. Consentimento e Aprovação Ética O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS) antes de qualquer contato com participantes. O início do recrutamento somente ocorrerá após aprovação formal do CEP e registro prospectivo do estudo no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) e, preferencialmente, no ClinicalTrials.gov. Os pacientes serão convidados por profissional sem vínculo de cuidado com os participantes e designado especificamente para essa função e durante atendimento no Ambulatório da Dor do HUMAP/UFMS. O pesquisador principal assumirá funções de investigador apenas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão para participação no estudo clínico serão:

- Ambos os sexos; idade entre 19 e 70 anos;
- Sintomas de dor lombar crônica discogênica axial por pelo menos 3 meses, com intensidade mínima de 4/10 na escala EVA;
- Nível de incapacidade  $\geq$  30% no ODI;
- Falha em responder a tratamentos convencionais incluindo medicação, reabilitação física intensiva e infiltração anestésica local nas articulações facetárias ou ramos mediais;
- Grau moderado de degeneração do disco intervertebral (grau III e IV de Pfirrmann em um ou dois níveis, baseado em RNM ponderada em T2);
- Estabilidade terapêutica documentada de no mínimo 6 semanas antes da randomização (ver Seção 4.5.2);
- Discografia provocativa positiva (ver Seção 4.9).

### Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão consistem em:

- Gravidez ou amamentação;
- Histórico prévio de cirurgia na área lombo-sacral;
- Hérnia de disco grave ou estenose que requer cirurgia;
- Alteração de Modic tipo 3;
- Evidência de infecção espinhal em RNM;
- Colapso do espaço do disco  $> 50\%$ ;
- Hipertensão não controlada apesar de medicação otimizada;
- Diabetes não controlada apesar de medicação otimizada;
- Outras doenças sistêmicas graves como câncer, doença autoimune, doença do sangue, doença renal ou hepática;
- Alergia ao ácido hialurônico, PRP ou qualquer componente do protocolo;
- Instabilidade terapêutica documentada nas 6 semanas anteriores à randomização.

### Riscos:

O paciente será informado sobre os riscos inerentes aos procedimentos, incluindo: risco de infecção devido a injeções intervertebrais (mitigado por antibiótico profilaxia sistêmica e intradiscal padronizada); possível reação alérgica ao contraste; risco de sangramento no pós-operatório; e potencial aumento transitório da dor após o procedimento. Esses riscos serão monitorados sistematicamente conforme o Plano Formal de Segurança (Seção 4.10). Em relação ao uso de MSCs-TA, a literatura consultada não relatou riscos adicionais significativos além dos inerentes ao procedimento de implantação, dado que o material biológico utilizado é autólogo.

### Benefícios:

Este estudo pode ser fonte de uma nova terapia inovadora para o tratamento da doença degenerativa discal, baseada na terapia celular com MSCs-TA e LP-PRP. Como estudo de fase I pioneiro em desenho controlado nessa combinação terapêutica, os resultados terão impacto direto em três dimensões:

- Científica: fornecerá os primeiros dados de segurança de 12 meses com MSCs-TA + LP-PRP em ECR com grupo controle ativo, superiores metodologicamente aos estudos de referência publicados até o momento;
- Translacional: os parâmetros de variabilidade estimados (média e DP de EVA, ODI e CDA) são insumos essenciais para o dimensionamento de um futuro ECR de fase II/III multicêntrico com poder adequado para conclusões definitivas de eficácia;
- Social: o projeto será desenvolvido em hospital público (HUMAP/UFMS), com potencial de beneficiar pacientes de baixa renda acometidos por DLC discogênica e uma das principais causas de afastamento do trabalho no Brasil.

### Metodologia de Análise de Dados:

Será realizado um ensaio clínico randomizado controlado (ECR) de fase I, aberto, unicêntrico, com período de acompanhamento de 12 meses, conduzido no CeTroGen/HUMAP/UFMS. O recrutamento será realizado exclusivamente no Ambulatório da Dor do HUMAP/UFMS ao longo de 24 meses. O estudo adota delineamento aditivo clássico: o grupo intervenção recebe o tratamento padrão SUS acrescido da terapia celular, garantindo base terapêutica equivalente entre os grupos e isolamento do efeito incremental da intervenção.

Posicionamento do estudo: Este é um estudo de fase I com componente exploratório de eficácia. Sua contribuição primária é estabelecer o perfil de segurança e tolerabilidade da implantação intradiscal de MSCs-TA + LP-PRP. Sua contribuição secundária é gerar os parâmetros de variabilidade (média e desvio-padrão de EVA, ODI e CDA) necessários para o dimensionamento amostral de um futuro ECR de fase II/III multicêntrico. Os dados de eficácia não serão utilizados para conclusões confirmatórias de superioridade.

#### 4.5.1. Funil de Recrutamento e Fonte Única: Ambulatório da Dor

O funil foi calculado a partir do fluxo real esperado do Ambulatório de Clínica da Dor do HUMAP/UFMS, estimando-se 7 a 8 pacientes com potencial de elegibilidade por mês ao longo de 24 meses de triagem ativa:

Etapa  
N Estimado  
Perda  
Base do Cálculo  
Triagem ativa (24 meses e fonte única)  
~180  
e  
7 a 8 pacientes/mês com potencial de elegibilidade  
Atendem critérios clínicos iniciais  
~90  
50%

Critérios de inclusão/exclusão clínicos  
Completam estabilização terapêutica (6 sem.)  
~72  
20%  
Instabilidade medicamentosa ou desistência prévia  
Discografia positiva  
~43  
40%  
Taxa esperada de positividade em DLC discogênica  
Aceitam participar e assinam TCLE  
~34  
20%  
Taxa de recusa típica em estudos invasivos  
Randomizados (meta final)  
~30  
 $\chi$   
Meta conservadora e matematicamente factível  
Completam 12 meses  
~24  
20%  
Dropout estimado  $\chi$  análise ITT preserva todos os randomizados

#### 4.5.2. Estabilização Terapêutica Pré-Randomização

Todos os participantes deverão apresentar estabilidade terapêutica documentada de no mínimo 6 semanas antes da randomização:

Critério  
Definição Operacional  
Farmacoterapia estável  
Sem mudança de classe, dose ou frequência medicamentosa nos últimos 42 dias  
Fisioterapia regular  
Participação em programa estruturado por no mínimo 6 semanas consecutivas  
EVA basal estável  
Variação  $\chi$  1,5 ponto entre duas avaliações com 2 semanas de intervalo no período pré-randomização

#### 4.6.4. Análises Exploratórias Adicionais

As seguintes análises têm caráter exclusivamente gerador de hipótese, sem ajuste formal para multiplicidade, declarado explicitamente no protocolo e no manuscrito:

Análise  
Método  
Objetivo  
Variação CDA  $\chi$  baseline vs. 12 meses  
Mann-Whitney entre grupos  
Avaliar sinal de regeneração radiológica objetiva  
Correlação  $\chi$  CDA  $\times$   $\chi$  EVA (12 meses)  
Spearman  
Hipótese para correlação clínico-radiológica  
Correlação  $\chi$  CDA  $\times$   $\chi$  ODI (12 meses)  
Spearman  
Hipótese para correlação funcional-radiológica  
Subanálise Pfirrmann III vs. IV  
Análise estratificada descritiva  
Identificar subpopulação candidata a fase III

#### 4.6.5. Cálculo Amostral

Parâmetro  
Valor  
Desfecho dimensionador  
EVA  $\chi$  componente exploratório mais conservador  
Diferença clinicamente relevante ( $\chi$  = MCID)  
2,0 pontos na EVA  
Desvio-padrão estimado ( $\chi$ )  
2,5 pontos (Kumar et al., 2017)  
Nível de significância ( $\chi$ )  
0,05  $\chi$  bicaudal  
Poder estatístico calculado  
~55%  $\chi$  declarado como exploratório  
N final por grupo  
15 participantes  
N total  
30 participantes

Justificativa do n=30: O n=30 é o máximo factível para 24 meses de recrutamento exclusivo gno Ambulatório da Dor do HUMAP/UFMS, conforme demonstrado pelo funil corrigido. O n=30 é adequado para avaliação inicial de segurança e tolerabilidade, permitindo detectar eventos adversos frequentes. Entretanto, o estudo não possui poder para excluir eventos raros ou infrequentes, o que será explicitamente reconhecido como limitação no manuscrito. O desfecho exploratório de eficácia tem poder de ~55%,

#### Desfecho Primário:

O desfecho primário único e formal deste estudo é a segurança e tolerabilidade da implantação intradiscal de MSCs-TA + LP-PRP,

avaliada pela incidência de EA e EAG atribuíveis ao tratamento ao longo de 12 meses de acompanhamento.

- Parâmetro
- Definição
- Poder Estatístico
- Incidência de EA
- Qualquer ocorrência médica desfavorável atribuível ao tratamento
- Adequado para detecção inicial de eventos frequentes; não exclui eventos raros
- Incidência de EAG
- EA com hospitalização, incapacidade, risco de vida ou óbito
- Adequado para detecção inicial de eventos frequentes; não exclui eventos raros

Justificativa do desfecho primário único: Com n=15 por grupo, o poder estatístico para desfechos contínuos como EVA é de aproximadamente 55% e insuficiente para conclusão confirmatória. Concentrar o desfecho primário em segurança é a única escolha metodologicamente honesta e defensável para este tamanho amostral. Essa é também a estrutura adotada pelos estudos seminais da área (Kumar et al., 2017; Orozco et al., 2011), que foram publicados em periódicos de alto impacto com n ainda menor.

**Desfecho Secundário:**

Desfechos Secundários Exploratórios  
Os desfechos secundários têm caráter exclusivamente exploratório e gerador de hipótese. Seus resultados serão utilizados para estimar parâmetros de variabilidade para o dimensionamento do futuro ECR de fase II/III e para identificar tendências de sinal terapêutico. Nenhuma conclusão confirmatória de eficácia será extraída desses dados.

- Desfecho
- Instrumento
- Momentos
- Uso dos Dados
- Intensidade da dor
- EVA (0-10)
- Baseline, 1, 3, 6, 9 e 12 meses
- Estimar média e DP para cálculo amostral fase III
- Incapacidade funcional
- ODI
- Baseline, 1, 3, 6, 9 e 12 meses
- Estimar média e DP para cálculo amostral fase III
- Qualidade de vida
- SF-36
- Baseline, 1, 3, 6, 9 e 12 meses
- Caracterização da população do estudo
- Medicação de resgate
- Registro sistemático
- Contínuo
- Covariável e desfecho de suporte
- Altura do disco
- Raio-X coluna lombar
- Baseline, 6 e 12 meses
- Sinal radiológico exploratório
- Conteúdo hídrico e CDA
- RNM com mapeamento DWI
- Baseline, 6 e 12 meses
- Correlação clínico-radiológica exploratória

Tamanho da Amostra no 30

| Países de Recrutamento   |        |                                 |
|--------------------------|--------|---------------------------------|
| País de Origem do Estudo | País   | Nº de participantes da pesquisa |
| Sim                      | BRASIL | 30                              |

## Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

**Detalhamento:**

Prontuários HUMAP-Ufms

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

15

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

| ID Grupo          | Nº de Indivíduos | Intervenções a serem realizadas |
|-------------------|------------------|---------------------------------|
| Grupo intervenção | 15               | 15                              |

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

## Cronograma de Execução

| Identificação da Etapa | Início (DD/MM/AAAA) | Término (DD/MM/AAAA) |
|------------------------|---------------------|----------------------|
| Submissão CEP          | 15/05/2026          | 15/06/2026           |

## Orçamento Financeiro

| Identificação de Orçamento    | Tipo    | Valor em Reais (R\$) |
|-------------------------------|---------|----------------------|
| Ressonância Nuclear Magnética | Custeio | R\$ 54.000,00        |
| Total em R\$                  |         | R\$ 54.000,00        |

## Bibliografia:

REFERÊNCIAS AHN, J. et al. Transplantation of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells highly expressing TGFβ receptors in a rabbit model of disc degeneration. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 6, p. 190, 2015. ANTONIOU, J. et al. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *Journal of Clinical Investigation*, v. 98, p. 996-1003, 1996. BATTIÉ, M. C.; JOSHI, A. B.; GIBBONS, L. E. Degenerative disc disease: What is in a name? *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 44, n. 21, p. 1523-1529, 2019. BOGDUK, N. *Clinical and Radiological Anatomy of the Lumbar Spine*. 5. ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2012. BOGDUK, N.; APRILL, C.; DERBY, R. Lumbar discogenic pain: state-of-the-art review. *Pain Medicine*, v. 14, n. 6, p. 813-836, 2013. BUNCH, T. W. *Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions*. NIH/Department of Health and Human Services, Washington, 2001. BURASTERO, G. et al. The association of human mesenchymal stem cells with BMP-7 improves bone regeneration of critical-size segmental bone defects in athymic rats. *Bone*, v. 47, n. 1, p. 117-126, 2010. CAO, C. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells slow intervertebral disc degeneration through the NF-κB pathway. *Spine Journal*, v. 15, n. 3, p. 530-538, 2015. CARRAGE, E. J. Persistent low back pain. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 18, p. 1891-1898, 2005. CARRAGE, E. J. et al. Does discography cause accelerated progression of degeneration changes in the lumbar disc? *Spine*, v. 34, n. 21, p. 2338-2345, 2009. CENTENO, C. et al. Treatment of lumbar degenerative disc disease-associated radicular pain with culture-expanded autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Journal of Translational Medicine*, v. 15, n. 1, p. 197, 2017. CHANG, Y. et al. Effect of Platelet-Rich Plasma on Intervertebral Disc Degeneration In Vivo and In Vitro. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, p. 8893819, 2020. DAGENAIS, S.; TRICCO, A. C.; HALDERMAN, S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain. *Spine Journal*, v. 10, n. 6, p. 514-529, 2010. DEPALMA, M. Biologic treatments for discogenic low back pain. *SpineLine*, v. 13, p. 19-23, 2012. DERBY, R. et al. Comparison of four different analgesic discogram protocols. *Pain Medicine*, v. 13, n. 12, p. 1547-1553, 2012. FARRAR, J. T. et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, v. 94, n. 2, p. 149-158, 2001. FENG, G. et al. Transplantation of mesenchymal stem cells and nucleus pulposus cells in a degenerative disc model in rabbits. *Journal of Neurosurgery: Spine*, v. 14, p. 322-329, 2011. FRIEDENSTEIN, A. J.; CHALAKHYAN, R. K.; GERASIMOV, U. V. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell and Tissue Kinetics*, v. 20, n. 3, p. 263-272, 1987. HAN, I. et al. Biological approaches to treating intervertebral disk degeneration: devising stem cell therapies. *Cell Transplantation*, v. 24, p. 2197-2208, 2015. HAUFE, S. M.; MORK, A. R. Intradiscal injection of hematopoietic stem cells in an attempt to rejuvenate the intervertebral disc. *Stem Cells and Development*, v. 15, n. 1, p. 136-137, 2006. HERKOWITZ, H. N.; SIDHU, K. S. Lumbar spine fusion in the treatment of degenerative conditions. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, v. 3, p. 123-135, 1995. HIYAMA, A. et al. Transplantation of mesenchymal stem cells in a canine disc degeneration model. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 26, p. 589-600, 2008. KUMAR, H. et al. Safety and tolerability of intradiscal implantation of combined autologous adipose-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid in patients with chronic discogenic low back pain: 1-year follow-up of a phase I study. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 8, p. 262, 2017. LONGO, U. G. et al. Mesenchymal stem cell for prevention and management of intervertebral disc degeneration. *Stem Cells International*,

2012. LUDSCHER, B. et al. T2- and diffusion-maps reveal diurnal changes of intervertebral disc composition: an in vivo MRI study at 1.5 Tesla. Journal of Magnetic Resonance Imaging, v. 28, p. 252-257, 2008. MADIGAN, L. et al. Management of symptomatic lumbar degenerative disk disease. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, v. 17, p. 102-111, 2009. MARTIN, M. D.; BOXELL, C. M.; MALONE, D. G. Pathophysiology of lumbar disc degeneration. Neurosurgical Focus, v. 13, E1, 2002. MODIC, M. T. et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. Radiology, v. 166, n. 1, p. 193-199, 1988. OROZCO, L. et al. Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study. Transplantation, v. 92, p. 822-828, 2011. OSTEOLO, R. W.; DE VET, H. C. Clinically important outcomes in low back pain. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, v. 19, n. 4, p. 593-607, 2005. PENG, B. et al. The pathogenesis of discogenic low back pain. Journal of Bone & Joint Surgery (British), v. 87, n. 1, p. 62-67, 2005. PENG, B. et al. Efficacy of intradiscal injection of platelet-rich plasma in the treatment of discogenic low back pain. Medicine (Baltimore), v. 102, n. 10, e33112, 2023. PENNICOOKE, B. et al. Biological treatment approaches for degenerative disc disease: a review of clinical trials and future directions. Cureus, v. 8, e892, 2016. PFIRRMANN, C. W. A. et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. Spine, v. 26, n. 17, p. 1873-1878, 2001. RICHARDSON, S. M. et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: focus on articular cartilage and intervertebral disc degeneration. Methods, v. 99, p. 69-80, 2016. SAKAI, D. et al. Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc model. Spine (Phila Pa 1976), v. 30, p. 2379-2387, 2005. SCHWEICH-ADAMI, L. C. et al. Efeitos das células-tronco mesenquimais no tratamento da osteoartrite de joelho: um relato de caso no SUS. Revista Brasileira de Ortopedia, p. 1-4, 2021a. SCHWEICH-ADAMI, L. C. et al. The enzymatic disaggregation by trypsin does not alter cell quality and genomic stability of adipose-derived stem cells. Cell and Tissue Banking, p. 1-12, 2021b. SCHWINDT, T. T.; BARNABÉ, G. F.; MELLO, L. E. A. M. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. Jornal Brasileiro de Neurocirurgia, v. 16, n. 1, p. 13-19, 2005. SERIGANO, K. et al. Effect of cell number on mesenchymal stem cell transplantation in a canine disc degeneration model. Journal of Orthopaedic Research, v. 28, p. 1267-1275, 2010. SMITH, L. J. et al. Degeneration and regeneration of the intervertebral disc: lessons from development. Disease Models & Mechanisms, v. 4, p. 31-41, 2011. SOBAJIMA, S. et al. Feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. Spine Journal, v. 8, p. 888-896, 2008. SUGIMOTO, N.; ETO, K. Platelet production from induced pluripotent stem cells. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 15, n. 9, p. 1717-1727, 2017. VADALA, G. et al. Mesenchymal stem cells injection in degenerated intervertebral disc: cell leakage may induce osteophyte formation. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, v. 6, p. 348-355, 2012. WARE, J. E. et al. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1993. YOSHIKAWA, T. et al. Disc regeneration therapy using marrow mesenchymal cell transplantation. Spine, v. 35, n. 11, p. E475-480, 2010. ZHANG, W. et al. Application of stem cells in the repair of intervertebral disc degeneration. Stem Cell Research & Therapy, v. 13, p. 70, 2022.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

| Tipo                                                      | Arquivo                                       |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Declaração de Pesquisadores                               | Declaraçao.pdf                                |
| Folha de Rosto                                            | Rosto.pdf                                     |
| Folha de Rosto                                            | Rosto.pdf                                     |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto2026CEP.docx                           |
| Folha de Rosto                                            | folhaDeRosto_definitiva_assinado_assinado.pdf |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto2026CEP.docx                           |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Tcleprojeto.docx                              |
| Declaração de Pesquisadores                               | Projeto2026CEPFINAL.docx                      |
| Outros                                                    | SEI.pdf                                       |
| Outros                                                    | UGPIA.pdf                                     |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEFINAL.docx                                |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Tcleprojeto.docx                              |
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2806548.pdf |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto2026CEPFINAL.docx                      |
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2806548.pdf |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto2026CEP.docx                           |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_discografia.docx                         |
| Comprovante de Recepção                                   | PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_2806548.pdf           |
| Folha de Rosto                                            | folhaDeRosto_definitiva_assinado_assinado.pdf |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Tcleprojeto.docx                              |

**Finalizar**

---

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa:            Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados