

BANCO DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO: MODELO BRASILEIRO

Soraya Andreassa Neves¹, Bertoldo Schneider Junior², Giorgio R. Baldanzi³

RESUMO

O cordão umbilical age como um elo de ligação entre a placenta e o embrião durante a gestação e pode ser necessário anos após o nascimento. As células-tronco do sangue de cordão umbilical e placentário possibilitam ser utilizadas como alternativa em transplantes, substituindo os métodos convencionais que empregam células-tronco originárias da medula óssea, no tratamento de doenças hematológicas e oncológicas. Este artigo apresenta as regulamentações atuais sobre os bancos de armazenamento do sangue de cordão umbilical e placentário no cenário brasileiro. Para fins comparativos, são apresentados as regulamentações e modelos específicos de dois bancos de armazenamento internacionais. O uso potencial do sangue de cordão umbilical e placentário, como por exemplo, nas pesquisas relacionadas à medicina regenerativa, é descrito e pode levar a um novo questionamento do modelo atual de armazenamento, envolvendo discussões técnicas, legais e éticas.

Palavras chave: sangue de cordão umbilical; bancos de armazenamento; células-tronco; medula óssea.

ABSTRACT

The umbilical cord acts as a communication link between the placenta and the embryo during the gestation and can still be necessary years after the birth. The stem cells of the umbilical cord blood can be used alternatively in transplants, replacing conventional method using bone marrow stem cells for hematological and oncological treatments. This work presents the current regulations on the matter for the Brazilian scenario concerning the umbilical cord blood storage banks. Two other countries types and regulation storage banks are also presented for comparison. The potential use of umbilical cord blood, for example in regenerative medicine researches, is described and the results can lead to a new discussion of the actual storage model, involving technical, legal and ethical issues.

Keywords: umbilical cord blood; storage banks; stem cells; bone marrow.

1. Master Business Administration, FAE, Curitiba-PR, Brasil, E-mail: sorayaneves@bol.com.br

2. Doutor em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR, Curitiba-PR, Brasil

3. Mestre em Hemoterapia, HCUFPR, Curitiba-PR, Brasil

INTRODUÇÃO

O sangue de cordão umbilical e placentário é o sangue que permanece na veia do cordão umbilical e nas veias da placenta após o nascimento. O interesse em preservá-lo é motivado pela expectativa de, no futuro, torná-lo imprescindível no tratamento de doenças dos filhos ou familiares. As células-tronco ali contidas vêm sendo largamente utilizadas como alternativa em transplantes, em substituição aos métodos convencionais que empregam células-tronco originárias da medula óssea¹. Este artigo apresenta as regulamentações atuais sobre os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário com foco no cenário brasileiro. Comenta-se o uso potencial das células-tronco, desde suas aplicações usuais, em especial no tratamento de doenças hematológicas e oncológicas, bem como em pesquisas recentes relacionadas ao seu uso na medicina regenerativa. Para fins comparativos, são apresentados as regulamentações e modelos específicos de dois bancos internacionais, os quais levam ao questionamento técnico, legal e ético do atual modelo de armazenamento.

DESENVOLVIMENTO

As células-tronco possuem características que as distinguem dos outros tipos celulares. São capazes de realizar divisões, dando origem a células idênticas a elas mesmas e podem se diferenciar em células maduras e especializadas. Demonstram dessa forma, atividade funcional normal como a de outras células, dando origem a diversos tecidos do organismo em que se localizam². Conforme sua extração, as células-tronco podem ser classificadas em embrionárias, mesenquimais ou adultas.

As células-tronco embrionárias são encontradas no embrião humano, durante o período embrionário. As células-tronco mesenquimais são identificadas em outros tecidos, além da medula óssea e sangue periférico, tanto no indivíduo adulto (tecido adiposo, pericitos, pele - incluindo a derme - trabéculas ósseas, periósteo, dente decidual, cartilagem articular, membrana sinovial, fluido sinovial, músculo esquelético), quanto no feto (líquido amniótico, placenta, fígado, baço, timo, pulmão)³. Já as células-tronco adultas encontram-se no tecido hematopoiético, muscular, nervoso, trato gastro intestinal, fígado, sangue de cordão umbilical, veias da placenta, medula óssea entre outros⁴. As células-tronco adultas que originam as

células sanguíneas são denominadas células progenitoras hematopoiéticas ou células-tronco hematopoiéticas.

As células-tronco hematopoiéticas disponíveis no Sangue de Cordão Umbilical e Placentário (SCUP) encontram-se na fração mononuclear. Elas são menos propensas a causar reações imunológicas contra o receptor (hospedeiro) e podem ser utilizadas na reconstituição da medula óssea de pacientes que foram submetidos ao tratamento com altas doses de rádio ou quimioterapia ¹.

Através do avanço das pesquisas com células-tronco e de sua ampla utilização em tratamentos de doenças, sobretudo hematológicas e oncológicas com resultados satisfatórios, o SCUP se estabeleceu como fonte de células progenitoras hematopoiéticas e opção à utilização das células provenientes da medula óssea ^{5, 6}. Essa proposição desperta o interesse pelo armazenamento das células nele contidas em bancos especializados, desencadeando dessa forma, importância terapêutica e científica.

Os Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário (BSCUP) são empreendimentos que realizam coleta, testes laboratoriais, processamento, criopreservação, armazenamento e liberação das células-tronco hematopoiéticas para uso autólogo (quando a célula utilizada no transplante provém da própria pessoa a ser transplantada) ou alogênico (quando a célula utilizada no transplante provém de uma outra pessoa, aparentada ou não) ⁷.

O primeiro BSCUP de caráter público foi fundado em Nova York, Estados Unidos, em 1992 ^{8, 9}. Diversos países, contam com BSCUP implantados. Dessa forma, torna-se possível ampliar a busca por doadores compatíveis a pacientes necessitados de um transplante de células-tronco hematopoiéticas, particularmente no contexto pediátrico.

Coleta

A coleta do SCUP é realizada sem riscos para a mãe ou para o recém-nascido. O procedimento pode ocorrer independente da modalidade do parto (normal ou cesariana), cuja gestação esteja transcorrendo normalmente. A coleta ocorre no nascimento, logo após a secção do cordão que liga o bebê à placenta. Quando o recém-nascido já está sob os cuidados do pediatra e a mãe está sendo

atendida, a veia do cordão é puncionada e clampeada (para impedir que o sangue contido no cordão vaze). A quantidade de sangue que permanece na veia do cordão umbilical e nas veias da placenta é drenada e armazenada em bolsas coletoras plásticas específicas. O transporte do sangue coletado até o laboratório de processamento é realizado em embalagem com componente isotérmico para manter a temperatura interna entre 2°C e 24°C. Na sequência, o sangue é testado para verificar sua viabilidade criogênica e a capacidade de formar novas células, a fim de que toda a sua composição permaneça inalterada e a viabilidade celular seja mantida em baixas temperaturas ⁷.

Posteriormente, é adicionada uma solução crioprotetora, cuja finalidade é evitar a formação de cristais dentro das células, que as destruiriam durante o congelamento gradativo. Em seguida, realiza-se o congelamento para ser armazenado em tanques de nitrogênio líquido a uma temperatura igual ou inferior a -150°C ⁷. Com isso, as células-tronco poderão ser conservadas, neste estado, com um limite temporal estimado entre 21 e 23,5 anos ¹⁰.

Bancos de sangue de cordão umbilical e placentário: modelo brasileiro

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou a Resolução - RDC nº 56, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de Células Progenitoras Hematopoiéticas provenientes de medula óssea, sangue periférico e Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário, para finalidade de transplante convencional ⁷. Em termos legais, o Brasil distingue dois tipos de BSCUP: os bancos privados e os bancos públicos, constituintes da Rede BrasilCord, ambos contemplados nesta Resolução.

Banco Privado

O Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso Autólogo (BSCUPA) é um serviço privado. Está habilitado para executar atividades dedicadas à coleta, processamento, testes laboratoriais, armazenamento e liberação de unidades de células-tronco hematopoiéticas obtidas do SCUP exclusivamente para

uso autólogo, ou seja, do próprio recém-nascido e exclui o seu uso por pessoas da família ou outrem⁷. Todos os custos dos procedimentos são cobertos pela família contratante.

Através da celebração do contrato entre as partes, a empresa torna-se a única responsável pela extração e remessa do material coletado para armazenamento quando realizado por profissionais por ela credenciados. A contratante deve encaminhar ao médico obstetra uma carta informando o desejo de realizar a coleta e a criopreservação do SCUP a fim de que, a empresa contratada, tenha autorização prévia para a realização da coleta do sangue de cordão umbilical e placentário nas dependências hospitalares e possa interagir com a equipe médica¹¹.

No dia do parto, a empresa contratada disponibiliza um profissional, bem como o material necessário para a realização da coleta. Toda e qualquer intercorrência que houver durante o procedimento de parto pode impedir e suspê-la a qualquer momento, visando o bem estar da paciente e do bebê. No início de 2011, o valor inicial, referente à coleta, processamento, criopreservação e armazenamento do sangue de cordão umbilical e placentário por um ano era R\$ 3.161,00. A anuidade de armazenamento correspondia a R\$ 540,00¹¹. Esses valores podem variar conforme a empresa.

Através da publicação do Relatório de Produção dos Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Uso Autólogo (BSCUPA) 2003/2009, a ANVISA tornou pública a avaliação e monitoramento direto dos dados de produção e indiretamente, o monitoramento da implantação e crescimento dos BSCUPA no país¹². Segundo o relatório, os BSCUPA atingiram o quantitativo de 15 unidades instaladas em território nacional no ano de 2009.

Banco Público - Rede BrasilCord

A normatização técnica da atividade é do ano de 2000, quando foi editada a Portaria Ministerial nº 903/GM e substituída pela nº 2.381/GM em 29 de setembro de 2004, onde criou a Rede Nacional de Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas – Rede BrasilCord¹³, com base nas necessidades de proteção epidemiológicas e

diversidade étnica e genética da população brasileira. Trata-se de um projeto gerenciado pela Fundação do Câncer com a coordenação de implantação do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Até junho de 2011, a Rede contava com onze bancos inaugurados no país. Isto permite, aos pacientes, recorrer a mais doadores compatíveis para a realização de transplante de medula óssea, além de contribuir com a redução de gastos na busca do doador, pois o material já se encontra testado, armazenado e disponível para uso ¹⁴.

Nos bancos públicos, a doação do sangue de cordão umbilical e placentário tem caráter voluntário, sem custos para a família e sem compensações financeiras. As células obtidas são disponibilizadas para qualquer pessoa que as necessite, através do uso alogênico não-aparentado ou alogênico aparentado, quando há indicação médica. O sangue armazenado também pode ser utilizado pelo próprio doador, desde que haja compatibilidade e caso, ainda esteja disponível ¹⁵.

São obrigatórios o respeito ao sigilo e a gratuidade da doação. O serviço deve prover ao doador todas as informações relativas ao processo de doação, riscos envolvidos e testes laboratoriais, além de garantir a segurança do receptor. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando a participação voluntária, precisa estar assinado pelo doador ou seu representante legal e elucidar a natureza do procedimento, incluindo a autorização de descarte das unidades que não atenderem aos critérios para armazenamento ⁷.

O processo completo de obtenção de cada unidade do SCUP, no primeiro trimestre de 2011, custava R\$ 3.411,18 para o Sistema Único de Saúde (SUS) ¹⁶.

Perspectivas - Banco Misto

No início de 2007 foi inaugurado, na Inglaterra, o primeiro banco público-privado para armazenamento de células-tronco hematopoiéticas do SCUP ¹⁷. Nesse modelo, o armazenamento ocorre em duas situações custeadas pelo usuário – uma para uso privado (armazenamento familiar) na qual o volume coletado é integralmente reservado ao recém-nascido e seus familiares por um período de 25 anos, e a outra, consorciada para uso público (armazenamento comunitário), na qual a maior parte da amostra fica disponível gratuitamente para qualquer um que necessite de um transplante de células-tronco. No armazenamento comunitário,

ficam armazenados para o usuário 5 ml da amostra por um período de 25 anos. A entidade dá esperança que, no futuro, com novas técnicas de replicação celular, os 5 ml possam ser suficientes para tratar uma criança ou mesmo um adulto. Atualmente este volume é insuficiente para tratamento, embora existam pesquisas no sentido de viabilizar a expansão celular ¹⁸.

Na Argentina, através da resolução INCUCAI nº 069/09 ¹⁹, determinou-se que, todas as unidades coletadas para uso autólogo, nos casos em que não haja indicação médica estabelecida, deverão ser inscritas no *Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas* para que estejam disponíveis para uso alogênico. No caso de um paciente na Argentina ou no exterior necessitar de um transplante de células progenitoras hematopoiéticas, cuja compatibilidade coincida com a da unidade preservada em um banco privado, esta será destinada para o transplante. As unidades de células progenitoras hematopoiéticas de SCUP coletadas anteriormente à entrada em vigor da resolução, devem ser notificadas ao *Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas* e os pais podem optar por disponibilizá-las ou não para uma eventual utilização em transplantes alogênicos no caso de existir paciente cuja compatibilidade coincida com a unidade armazenada.

Uso não hematológico das células-tronco do SCUP

Existe uma extensa quantidade de pesquisas em desenvolvimento com foco em novas aplicações para as células-tronco provenientes do SCUP, em um número cada vez maior de patologias ^{20, 21}. Algumas das aplicações citadas por Luis *et al.* ²² são tratamentos já consagrados, como é o caso de doenças hematológicas. Outros tratamentos, como por exemplo, cardiovasculares, os tratamentos em traumatologia, ortopedia, terapia gênica, erros inatos do metabolismo e aqueles relacionados ao sistema nervoso central, encontram-se em fase de pesquisas ²².

Os tratamentos das doenças neuro-degenerativas e mesmo de lesões cerebrais, também estão no foco das pesquisas ^{23, 24, 25, 26}. A *Food and Drug Administration* (FDA) concedeu autorização para realização de testes clínicos com infusão de células-tronco obtidas do SCUP em crianças com paralisia cerebral ²⁷.

Neste estudo, destaca-se a utilização autóloga, que visa evitar o risco de rejeição existente em aplicações do tipo alogênicas.

Importante ainda é salientar que as expectativas envolvidas nas pesquisas com terapias celulares ou na medicina regenerativa devem ser tratadas com cautela, para que futuramente seu uso clínico seja reconhecido e consolidado.

CONCLUSÕES

A partir dos dados do Relatório de Produção da ANVISA ¹², observa-se à demanda crescente dos serviços de bancos privados no Brasil. Na maioria dos casos, a decisão de contratar os serviços de um banco dessa natureza, ocorre sem indicação prévia que recomende o armazenamento preventivo das células coletadas. Diante do exposto, o regulamento técnico para o funcionamento dos bancos privados poderia ser revisto, visto que a utilização do SCUP estendida ao uso familiar, além do recém-nascido beneficiário, possibilitaria maior abrangência de aplicabilidade do material armazenado. Dessa forma, fortalece-se como serviço de interesse à saúde.

Adicionalmente, a coleta do SCUP, através da Rede BrasilCord ocorre em hospitais e maternidades com os quais o hemocentro mantém parcerias e equipes treinadas para realizar a abordagem da gestante, acompanhamento da gestação e coleta do material no momento do parto. Os custos assumidos pelo poder público, associados às etapas de obtenção das células-tronco hematopoiéticas, são significativos e podem restringir a expansão da coleta aos demais hospitais e maternidades da rede pública. Somado a este fator, a carente indisponibilidade de profissionais capacitados e treinados para tais procedimentos e as limitações das instalações físicas, também podem restringir a expansão e oferta deste serviço.

Na reformulação do modelo de armazenamento do sangue de cordão, deve-se considerar o impasse entre o desejo dos pais em armazenar o sangue de cordão de seus filhos, apesar da baixa probabilidade de uso autólogo ²⁸ e a necessidade do aumento do inventário dos bancos públicos. A demanda por células-tronco de cordão é maior que a disponibilidade e muitos países ainda estão longe de alcançar os níveis de inventário considerados adequados para atendimento da demanda ²⁹.

As pesquisas atuais caminham no sentido de reconhecer as terapias celulares como a medicina do futuro e uma vez confirmadas, em especial nas aplicações da medicina regenerativa, ramo cujo leque de aplicações é extremamente amplo, fica evidente a necessidade de um abrangente entendimento legal, técnico e ético para o sistema de armazenamento do SCUP. Este entendimento deve ser construído a fim de consolidar um modelo de parceria que maximize a disponibilidade deste precioso material, respeitando ao mesmo tempo, a iniciativa privada e a liberdade de escolha dos cidadãos, com foco no incremento do inventário dos bancos de armazenamento.

REFERÊNCIAS

1. Ruth K, Lana RS. Stem cells: Scientific Progress and Future Research Directions. National Institutes of Health, 2001. Disponível em: <http://stemcells.nih.gov/staticresources/info/scireport/PDFs/fullrptstem.pdf>
2. Ricardo RS, Milena BPS, Antônio CCC. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2004;37(6):490-5.
3. Sérgio PB, Adriana AD, Luciana MFM, Felipe LJ. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;31(1):25-35.
4. Alexandra CS, Carmen LKR, Paula HS, Paulo RSB. Expansão de células-tronco da medula óssea e do sangue de cordão umbilical humano. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;31(1):9-14.
5. International Forum. Use of umbilical cord blood progenitor cells as an alternative for bone marrow transplantation. 2002;83(2):172-87.
6. Work Group on Cord Blood Banking. Cord blood banking for potential future transplantation: Subject Review. *American Academy of Pediatrics*. 1999;104(1):116-8.
7. Brasil. Resolução RDC nº 56, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2010; 17 dez.
8. Pablo R, Adamson JW, Cladd ES. The Placental/Umbilical Cord Blood Program of the New York Blood Center. A progress Report. *Ann New York Academy Science*. 1999;(872):328-35.

9. Pablo R, Cladd ES. Placental blood for bone marrow replacement: the NY Blood Center's program and clinical results. *Clinical Haematology*. 2000;13(4):565-84.
10. Hal EB, Man-Ryul L, Giao H, Scott C, Nutan P, Young-June K, Coleen M, Zhaohui Y, Scott W, Kenneth C, Linzhao C, Mervin CY. Hematopoietic stem/progenitor cells, generation of induced pluripotent stem cells, and isolation of endothelial progenitors from 21- to 23.5 year cryopreserved cord blood. *Blood Journal Hematology*. 2011; (117):4773-7.
11. Cryogene Criogenia Biológica. Disponível em <http://www.cryogene.com.br>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso Autólogo, Relatório de Produção 2003/2009. Brasília; 2010.
13. Brasil. Portaria nº 2381/GM, de 29 de setembro de 2004. Criação da Rede Nacional de Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas – BrasilCord. *Diário Oficial da União* 2004; 29 out.
14. Fundação do Câncer. Disponível em: <http://www.cancer.org.br>
15. Instituto Nacional de Câncer. Perguntas e respostas sobre Sangue de Cordão Umbilical. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2469
16. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/procedimento/exibir/0501030115/03/201>
17. Susan M. World's first public-private cord blood bank launched in UK by Richard Branson. *British Medical Journal*. 2007;(334):277.
18. Hofmeister CC, Zhang J, Knight KL, Le P, Stiff PJ. Ex vivo expansion of umbilical cord blood stem cells for transplantation: growing knowledge from the hematopoietic niche. *Bone Marrow Transplantation*. 2007;(39):11-23.
19. Argentina. Resolución del INCUCAI nº 069/09 de 15 de abril de 2009. Normas para la actividad de captación, colecta, procesamiento, almacenamiento y distribución de Células Progenitoras Hematopoyéticas provenientes de la sangre ubicada en el cordón umbilical y la placenta para uso autólogo eventual. 2009.
20. David TH. Non-haematological uses of cord blood stem cells. *British Journal of Haematology*. 2009;(147):177-84.
21. Verena R, Ursula C, Gesine K. Stem Cells Derived From Cord Blood in Transplantation and Regenerative Medicine. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(50):831-6.
22. Luís EC, Maria CJ, Janaína JM, Nelson AH Jr, Adriana LI, Alex B, Verônica V, Saada RSE, Kátia PTU, Ana Paula MC, Márcia GR, Maria Helena AN, Paul RS.

Sangue de cordão umbilical para uso autólogo ou grupo de pacientes especiais. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;(31):36-44.

23. Hamad A, Hussain B. Umbilical cord blood stem cells – potential therapeutic tool for neural injuries and disorders. *Acta Neurobiology Experimentalis*. 2010;(70):316-324.

24. Robrecht R, Dycke AV, Vonck K, Boon P. Cell therapy in models for temporal lobe epilepsy. *British Epilepsy Association*. 2007.

25. Fernando R, David AS, Anthony GP, Lyn D. Umbilical Cord Stem Cell Therapy for Cerebral Palsy. *Medical Hypotheses and Research*. 2006;(3):679-86.

26. Chun-Ta C, Ning-Hui F, Won-Shiung L, Sheng-Hsien C. Infusion of Human Umbilical Cord Blood Cells Ameliorates Hind Limb Dysfunction in Experimental Spinal Cord Injury through Anti-inflammatory, Vasculogenic and Neurotrophic Mechanisms. *Pediatric Association*. 2008;49(3):77–83.

27. FDA. Approved Stem Cell Trial in Pediatric Cerebral Palsy. Science Daily, Disponível em: <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/02/100211121812.htm>

28. Karen KB, Juliet NB, Susan KS, Michael FG, Thomas AL. Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;(14):356-63.

29. Nicholas F, Rifat A. Public-private partnership in cord blood banking. *British Medical Journal*. 2008;(336):642-4.

