

DIRCE ALEXANDRA JESUS FIRMINO

**IMPORTÂNCIA MÉDICO LEGAL, REQUISITOS LEGAIS E
SERVIÇOS ASSOCIADOS À CRIOPRESERVAÇÃO DAS CÉLULAS
ESTAMINAIS DO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL EM
PORTUGAL**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre
em Medicina Legal submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto.

Orientador: Dr. José Fernando Teixeira

Categoria: Especialista em Análises Clínicas

Afiliação: Centro de Histocompatibilidade do Norte
(atualmente IPST-Centro do Sangue e
Transplantação do Porto)





*"I wholeheartedly support umbilical stem cell research,
but also support embryonic stem cell research."*

Eliot Engel





Agradecimentos

O espaço limitado desta secção de agradecimentos, seguramente, não me permite agradecer, como devia, a todas as pessoas que, ao longo do meu Mestrado em Medicina Legal me ajudaram, direta ou indiretamente, a cumprir os meus objetivos e a realizar mais esta etapa da minha formação académica.

Desta forma, deixo apenas algumas palavras, poucas, mas um sentido e profundo sentimento de reconhecido agradecimento.

À Coordenadora do Mestrado em Medicina Legal, Professora Doutora Maria José Pinto da Costa, agradeço a oportunidade e o privilégio que tive em frequentar este Mestrado que muito contribuiu para o enriquecimento da minha formação académica e científica.

Ao Centro de Histocompatibilidade do Norte, em especial à Doutora Helena Alves, por me ter proporcionado as condições necessárias para a elaboração do meu estágio e por permitir a minha integração num centro de estudo, investigação e criopreservação de tão elevada qualidade e exigência. Agradeço também toda a simpatia e disponibilidade de todos os colaboradores deste centro, em especial aos técnicos, Ana Cardoso, Miguel Mendes e Carla Azevedo, pela paciência, disponibilidade e carinho.

Ao Dr. José Fernando Teixeira, o meu sincero agradecimento pela orientação neste Projeto, bem como pela amabilidade, amizade e sabedoria que foi essencial para que chegasse ao fim deste trabalho com um enorme sentimento de satisfação.

Aos Meus Pais, Amigos e Colegas, um enorme obrigada por acreditarem sempre em mim e me apoiarem naquilo que faço. Espero que esta etapa, que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que, constantemente me oferecem. A eles, dedico todo este trabalho.





Resumo

O sangue do cordão umbilical é uma fonte rica de células estaminais hematopoiéticas. Este deve ser recolhido pela equipa que realiza o parto, durante ou imediatamente após o nascimento da criança, sendo um procedimento simples e indolor tanto para a mãe como para o filho. Depois de recolhido e processado este é criopreservado a temperaturas muito baixas (-196°C). Nestas condições, as células podem ser conservadas para uso entre 15 a 25 anos. O sucesso do uso das células estaminais do sangue de cordão umbilical em transplantes culminou com a necessidade de armazenamento destas células. Em Portugal, foi criado o Banco Público – Lusocord no qual as amostras são provenientes de doações voluntárias, que podem ser utilizadas por qualquer pessoa que apresente compatibilidade. Existindo também inúmeros Bancos Privados que criopreservam as amostras para uso da própria criança ou familiar, sendo este serviço financiado pelos pais. Todos estes bancos, público e privados, devem cumprir com idênticos padrões de qualidade técnico-científicos internacionalmente estabelecidos, bem como certos requisitos legais e éticos.

Palavras-chave: Sangue do cordão umbilical, Células Estaminais, Banco Público e Privados e Questões Legais e Éticas.



Abstract

The umbilical cord blood is a rich source of hematopoietic stem cells. This must be collected by the team that performs delivery, during or immediately after the child's birth, being a simple and painless procedure for both the mother and the child. After it is collected and processed cryopreserved at very low temperatures (-196 ° C). Under these conditions, the cells can be stored for use between 15 to 25 years. The successful use of stem cells from umbilical cord blood transplantations resulted in the need for storage of these cells. In Portugal, Public Bank was created - Lusocord in which the samples are coming from voluntary donations, which can be used by any person with compatibility. There are also numerous private banks that cryopreserve use these samples to the child or family, this service being financed by parents. All these banks, public and private, must meet similar standards of technical and scientific quality internationally established as well as certain legal and ethical requirements.

Keywords: Cord Blood, Stem Cells, Public and Private Bank and Legal and Ethical Issues.



Índice Geral

CAPITULO I	17
INTRODUÇÃO	17
1. Introdução	19
1.1. Objetivo do estudo	19
1.2. Motivação para o estudo	19
1.3. Metodologia Usada	19
CAPITULO II	21
REVISÃO DE LITERATURA	21
2. Células Estaminais	23
2.1 Células Estaminais Embrionárias	25
2.2 Células Estaminais Adultas ou Somáticas	27
2.2.1 Células Estaminais Hematopoiéticas	28
2.2.2 Células Estaminais Mesenquimais	29
2.3 Células Estaminais Embrionárias vs. Células Estaminais Adultas	30
2.4 Células Estaminais do Sangue do Cordão Umbilical	31
2.4.1 Células Estaminais presentes no Cordão Umbilical	31
CAPITULO III	35
CRIOPRESERVAÇÃO DE CÉLULAS ESTAMINAIS DO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL	35
3. Criopreservação de Células Estaminais do Sangue do Cordão Umbilical	37
3.1 Banco de Sangue do Cordão Umbilical – Requisitos Gerais de um Laboratório de Criopreservação.	37
3.2 Doação ou Adesão ao serviço	38
3.2.1 Critérios de doação/adesão	38
3.2.2 Documentos associados à Criopreservação do Sangue do Cordão Umbilical	39
3.2.3 Sistema Informático	40
3.2.4 Preparação dos Kits	40
3.3 Colheita de Sangue do Cordão Umbilical	41
3.3.1 Transporte	43
3.4 Processamento Laboratorial de Sangue do Cordão Umbilical	43
3.4.1 Receção do Kit de Colheita	43
3.4.2 Processamento do Sangue do Cordão Umbilical	44
3.5 Criopreservação	45



3.5.1	Validação	46
3.5.2	Eliminação dos Resíduos	46
3.6	Análises Laboratoriais do Sangue do Cordão Umbilical	46
CAPITULO IV		47
BANCOS DE CRIOPRESERVAÇÃO DE SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL EM PORTUGAL		47
4.	Bancos de Sangue do Cordão Umbilical	49
4.1	Banco Público	49
4.1.1	LUSOCORD	50
4.2	Bancos Privados Portugueses	55
4.2.1	CRIOESTAMINAL	56
4.2.2	BEBÉ VIDA	62
4.2.3	CRIOVIDA	69
4.2.4	CYTOTHERA	75
4.2.5	BIOTECA	80
4.2.6	CRIOBABY	84
4.2.7	BIOSCKIN	87
4.3	Bancos Privados em Portugal	89
4.3.1	CRYO-SAVE	89
4.3.2	FUTURE HEALTH	93
4.3.3	INSTITUTO VALENCIANO DE INFERTILIDADE	99
4.4	Comparação entre os Bancos Portugueses	103
4.5	Comparação entre os Bancos Privados em Portugal	108
4.6	Comparação de Serviços prestados pelos Bancos de Criopreservação.	110
CAPITULO V		111
BANCOS PÚBLICOS VS. BANCOS PRIVADOS		111
5.	Bancos Públicos vs. Bancos Privados – Perspetiva Geral	113
5.1	Bancos Privados – Opiniões e Considerações	114
CAPITULO VI		115
IMPORTÂNCIA MÉDICA DAS CÉLULAS ESTAMINAIS OBTIDAS DO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL		115
6.	Importância Médica do Sangue do Cordão Umbilical	117
6.1	Aplicações Terapêuticas do Sangue do Cordão Umbilical	118
6.1.1	Sangue do Cordão Umbilical vs. Medula Óssea – Importância Médica	118
6.2	Transplante de Sangue do Cordão Umbilical	119



6.3	Desenvolvimentos Científicos e Aplicações Futuras	121
CAPITULO VII		123
LEGISLAÇÃO ASSOCIADA AO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL		123
7.	Legislação	125
7.1	Instituições e Organizações Portuguesas	125
7.2	Instituições e Organizações Estrangeiras	131
7.3	Legislação associada à Criopreservação de Sangue do Cordão Umbilical	133
CAPITULO VIII		135
QUESTÕES IMPOSTAS SOBRE A CRIOPRESERVAÇÃO DO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL		135
8.	Questões Gerais	137
CAPITULO IX		141
ENQUADRAMENTO MÉDICO-LEGAL		141
9.	Enquadramento Médico-Legal	143
CONCLUSÃO		147
CONCLUSÃO		149
BIBLIOGRAFIA		153
BIBLIOGRAFIA		155



Índice das Figuras

1 - Classificação das Células Estaminais Fonte: Guia Bebê Vida	23
2- Células Estaminais Totipotentes.	24
3- Células Estaminais Multipotentes	24
4 - Células Estaminais Embrionárias Pluripotentes	25
5 - Células Estaminais Pluripotentes Induzidas (iPSC)	26
6 - Diferenciação de Células Estaminais Hematopoiéticas	28
7 - Células Estaminais Mesenquimais	29
8- Fragmento do Cordão Umbilical	32
9 - Células Estaminais presentes no Cordão Umbilical	33
10 - Colheita de Sangue do Cordão Umbilical	41
11 - Sistema de extração	42
12 - Ilustração da colheita de sangue periférico materno	42
13 - Ilustração da técnica de homogeneização	43
14 - SEPAX - Sistema automatizado de processamento do SCU	44
15 - Saco de criopreservação identificado, armazenado numa cassette metálica de proteção, também identificada	45
16 - BD FACSCalibur™, Citometria de Fluxo	46
17 - Kit Lusocord	51
18- Utilização do programa B-Mob.Lusocord	53
19 - Colocação da amostra no contentor de azoto	54
20 - Conteúdo do Criokit	57
21 – Acondicionamento	58
22 - Imagens do Procedimento de colheita da Crioestaminal	58
23 - Composição do kit de colheita da Bebê Vida	64
24 - Colheita de sangue periférico materno	64
25 - Acondicionamento das amostras Biológicas	65
26 - Composição do Kit Criovida	70
27 - Imagens do Procedimento de recolha do SCU da Criovida	71
28 - Imagens do Acondicionamento das amostras recolhidas	71
29 - Kit Cytothera	77
30 - Composição do Kit Bioteca	81
31 - Composição do Kit Cryo-Save	89
32 - Esquema do Procedimento de colheita do SCU da Cryo-Save	90
33 - Acondicionamento e Transporte das amostras recolhidas	91
34 - Constituintes do kit da Future Health	95
35 - Imagens do Procedimento de colheita do SCU pela Future Health	96
36- Símbolo da ASST	125
37 - Kits da Bioteca e Crioestaminal com registo no Infarmed	128
38 - Logotipo da SPCE-TC	131



Índice das Tabelas

1 - Comparação entre Células Estaminais Embrionárias e Células Estaminais Adultas ou Somáticas	30
2 - Distribuição pelos 4 anos de funcionamento do Lusocord	51
3 - Serviços Crioestaminal	61
4 - Outros Serviços Crioestaminal	62
5 - Serviços Bebé Vida	68
6 - Outros Serviços Bebé Vida	69
7 - Serviços Criovida	73
8 - Outros Serviços Criovida	75
9 - Serviços Cytothera	80
10 - Serviços Bioteca	83
11 - Outros Serviços Bioteca	84
12 - Serviços Criobaby	87
13 - Serviços Cryo-Save	93
14 - Serviços Future Health	98
15 - Serviços do Banco do Cordão IVIDA	102
16 - Outros Serviços do Banco do Cordão IVIDA	102
17 - Comparação entre os Bancos de Criopreservação Portugueses: Lusocord, Crioestaminal, Bebé Vida e Criovida	105
18 – Comparação entre os Bancos de Criopreservação Portugueses: Cytothera, Bioteca, Criobaby e Biosskin	107
19 – Comparação entre os Bancos Privados de Criopreservação em Portugal: Cryo-Save, Future Health e IVI	109
20 - Banco Público vs. Banco Privado	114
21 - Sangue do Cordão Umbilical (SCU) vs. Medula Óssea (MO)	118
22 - Lista de doenças exibida por vários Bancos de Criopreservação em que podem ser usadas células estaminais do sangue do cordão umbilical.	120
23 - Lista de Doenças e Ensaios Clínicos exibidos por vários Bancos de Criopreservação em que podem ser usadas células estaminais do sangue do cordão umbilical	121
24 - Bancos Autorizados pela ASST	126
25 - Normas de Acreditação	128



Índice de Gráficos

Pág.

Gráfico 1: Comparação de preço aplicado sobre o kit de colheita de sangue do cordão umbilical por cada Banco Privado Português e consequente serviço requerido pelo cliente, na data em estudo (23-11-2012). **110**

Gráfico 2: Comparação Gráfica dos serviços de criopreservação de sangue do cordão umbilical prestados pelos Bancos Privados Portugueses na data em estudo (23-11-2012). **110**

Gráfico 3: Comparação Gráfica dos serviços de criopreservação de sangue do cordão umbilical (SCU) e tecido do cordão umbilical (TCU) prestados pelos Bancos Privados Portugueses na data em estudo (23-11-2012). **110**



Lista de Abreviaturas

- AABB** – Associação Americana de Bancos de Sangue
- AAP** – Academia Americana de Pediatria
- ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
- ANF** – Associação Nacional de Farmácias
- ASST** – Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação
- BC** – “buffy coat”
- BMDW** – *Bone Marrow Donors Worldwide*
- CD34** – Cluster de Diferenciação 34
- CE** – Células Estaminais
- CFU** – Unidades Formadoras de Colónias
- CMV** – Citomegalovirus
- CNECV** – Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida
- CNT** – Células Nucleadas Totais
- CPD** – Citrato Fosfato Dextrose
- CRF** – *Controlled Rate Freezer*
- DMSO** – Dimetilsulfóxido
- EBMT** – *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (Grupo Europeu para Transplante de Medula)
- EDTA** – Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
- EN** – Norma Europeia
- FCU** – Fragmento do Cordão Umbilical
- GMP** – *Good Manufacturing Practices* (Boas Práticas de Fabrico)
- Hbs** – Hemoglobinas
- HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana
- HLA** – *Human Leukocyte Antigens* (Antígeno Leucocitário Humano)
- HPLC** – *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografia Líquida de Alta Resolução)
- HTA** – *Human Tissue Authority* (Autoridade para os Tecidos Humanos)
- I&D** – Investigação e Desenvolvimento
- IDI** – Investigação, Desenvolvimento e Inovação
- IEB** – Instituto Europeu de Biomedicina
- IEC** – *International Electrotechnical Commission* (Comissão Eletrotécnica Internacional)
- INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de Saúde, IP
- INS** – Instituto Nacional de Sangue



IPAC – Instituto Português de Acreditação

IPN – Instituto Pedro Nunes

IPQ – Instituto Português da Qualidade

IPS – Instituto Português do Sangue

iPSC – *induced Pluripotent Stem Cell* (Células Estaminais Pluripotentes induzidas)

IPST – Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P.

ISCT – *International Society for Cellular Therapy* (Sociedade Internacional para Terapias Celulares)

IVI – Instituto Valenciano de Infertilidade

ISO – Organização Internacional de Padronização

JACIE – *Joint Accreditation Committee of ISCT and the EBMT*

MCU – Matriz do Cordão Umbilical

MHRA – *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* (Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde)

MO – Medula Óssea

NP – Norma Portuguesa

PCR – *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

SCID – Síndrome da imunodeficiência combinada severa

SCU – Sangue do Cordão Umbilical

SGIDI – Sistemas de Gestão da Inovação

SPQ – Sistema Português da Qualidade

TCU – Tecido do Cordão Umbilical

UE – União Europeia



Capítulo I

Introdução





1. Introdução

1.1. Objetivo do estudo

O Objetivo desta dissertação é esclarecer e demonstrar um conjunto de questões médicas, legais e de serviços associados à criopreservação de células estaminais do sangue cordão umbilical, bem como demonstrar às várias hipóteses de escolha de bancos de criopreservação em Portugal.

1.2. Motivação para o estudo

A realização deste trabalho teve como motivação vários aspetos como:

- A atualidade do tema: a criopreservação das células do sangue do cordão umbilical tem movimentando a opinião pública do mundo, desde os médicos aos profissionais da área da saúde, bem como da área do direito, da economia, da publicidade e até dos “futuros papás”, tendo-se levantado dúvidas e opiniões sobre este recente e publicitado tema.
- Elucidações: muitas são as dúvidas levantadas sobre este tema e tudo o que o envolve, logo existe uma necessidade de realizar um esclarecimento geral e informativo sobre o que são afinal as células estaminais e qual a importância da sua criopreservação, recolha, transporte e procedimentos laboratoriais associados a cada um dos Bancos, bem como todas as questões médicas, legais e éticas implicadas.
- Questões complexas: a criopreservação das células estaminais, bem como a utilização e as investigações realizadas em tornos destas, levantam várias questões, que podem ser de natureza ética, religiosa, legal, financeira ou até mesmo familiar.
- Realização profissional e pessoal: sendo licenciada em Genética e Biotecnologia tenho uma enorme paixão pelo trabalho realizado em Laboratório bem como pelo desenvolvimento e investigação associados ao benefício terapêutico.

1.3. Metodologia Usada

Com o intuito de realizar uma análise geral sobre uma situação atual, a presente pesquisa centrou-se no estudo sobre o tema da criopreservação de células estaminais do sangue do cordão umbilical em Portugal. Foi utilizada uma pesquisa bibliográfica e documental sobre as várias questões médicas e legais bem como sobre os vários bancos de criopreservação em Portugal.





Capítulo II

Revisão de Literatura



2. Células Estaminais

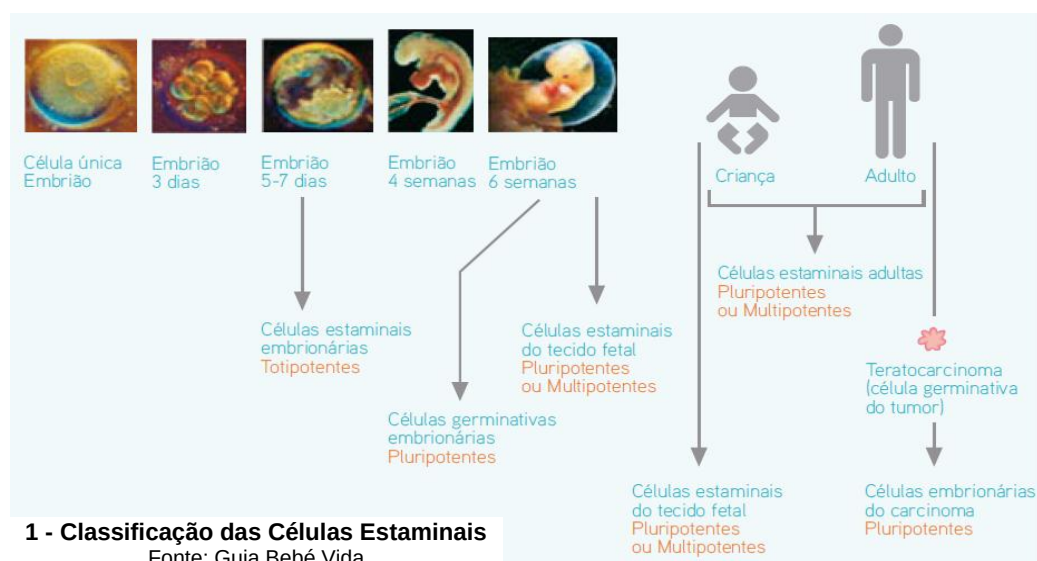
As Células Estaminais (CE) são células indiferenciadas, e apresentam uma série de características que as tornam candidatas à utilização terapêutica (FRANCA, 2011). Estas são definidas por três propriedades básicas que são inerentes a todos os tipos de células estaminais:

- 1) Autorrenovação – capacidade de formar novas células estaminais com o mesmo potencial de proliferação e diferenciação;
- 2) Diferenciação – capacidade de dar origem a linhagens celulares que progressivamente se diversificam e especializam de acordo com o local onde se inserem;
- 3) Controlo homeostático – capacidade de modular a diferenciação e a proliferação de acordo com os estímulos recebidos dos tecidos onde se inserem, assim como pelo padrão genético (Teixeira, 2010).

Apresentam ainda, grande plasticidade, pelo que podem modificar-se estruturalmente e funcionalmente para se adaptarem às condições ambientais. Têm um enorme potencial para originar um grande número de células maduras durante a vida do organismo. Após a divisão por mitose, algumas diferenciam-se num tipo celular específico enquanto outras permanecem como CE (Silva C. C., 2011).

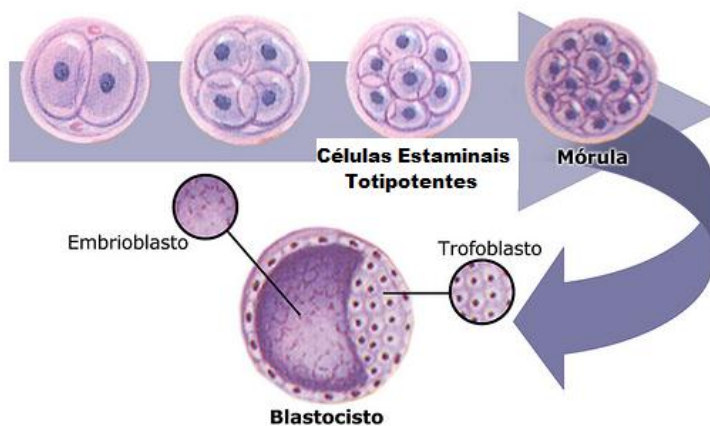
Estas propriedades únicas das CE fazem com que os cientistas busquem nelas a possibilidade de encontrar a cura para muitas doenças, através da substituição dos tecidos danificados por grupos de CE (Souza & Elias, 2005).

Existem CE de vários tipos, quer quanto ao grau de diferenciação quer quanto à sua localização no organismo (Ramos, 2008). Assim as CE podem ser classificadas em:



Células Estaminais Totipotentes

Um óvulo ao ser fecundado pelo espermatozoide gera a célula denominada ovo ou zigoto. O zigoto fertilizado constitui a primeira célula estaminal totipotente, ou seja, uma célula com capacidade de formar qualquer célula existente no ser completamente formado e desenvolvido (Souza & Elias, 2005). Entretanto, estas células são transitórias e desaparecem poucos dias após a fertilização (Souza, Lima, Reis, Ramalho, & Santos, 2003).



2- Células Estaminais Totipotentes.

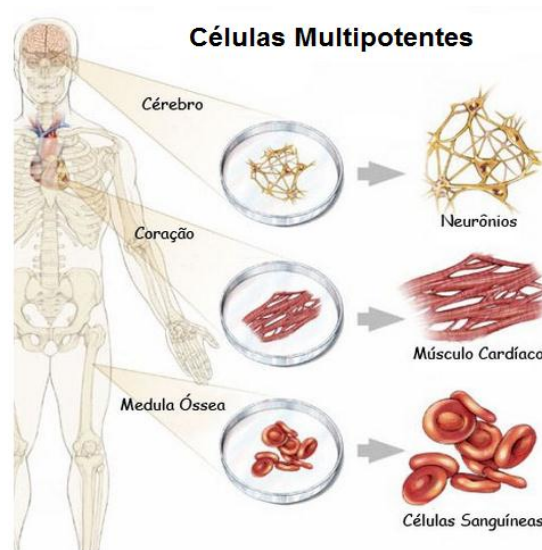
Fonte: http://farm5.static.flickr.com/4075/4901866771_3eb3d70ec5.jpg
Consultado e modificado a: 21/05/2013

Células Estaminais Pluripotentes

As células estaminais pluripotentes são células capazes de originar qualquer tipo de tecido sem, no entanto, originar um organismo completo, visto que não podem gerar a placenta e outros tecidos de apoio ao feto. Formam a massa celular interna do blastocisto depois dos quatro dias de vida e participam da formação de todos os tecidos do organismo (Souza, Lima, Reis, Ramalho, & Santos, 2003). As CE pluripotentes derivadas da massa interna do blastocisto são geralmente designadas como células estaminais embrionárias (Silva C. C., 2011).

Células Estaminais Multipotentes

As CE multipotentes são limitadas na sua capacidade de diferenciação: não podem originar todos os tipos de células mas apenas um ou alguns tipos celulares adultos. Têm sido isoladas em tecidos adultos (medula óssea, sangue periférico, fígado, pâncreas, intestino, pele, músculo esquelético, vasos sanguíneos, cérebro), que são derivados de qualquer um dos três folhetos germinais embrionários (endoderme, mesoderme e ectoderme). Apesar da sua limitação, foi demonstrado que, pelo menos alguns tipos de



3- Células Estaminais Multipotentes

Fonte: <http://www.lance-ufri.org/ceacutelulas-tronco.html>.
Consultado a: 22-05-2013



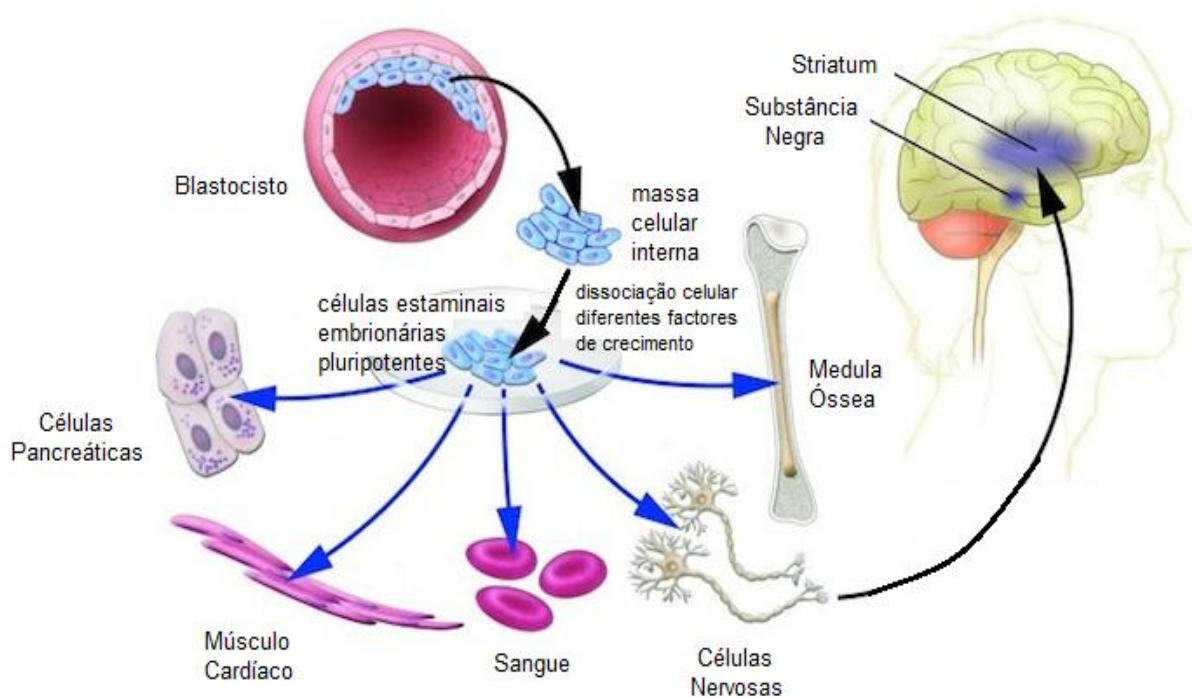
CE multipotentes têm uma significativa plasticidade evolutiva, o que lhes confere a possibilidade de, em certas condições experimentais, poderem modificar as suas características e evoluir no sentido de adquirirem propriedades fenotípicas que são específicas de células adultas de outros tecidos, ou seja, podem sofrer um fenómeno de transdiferenciação (Regateiro, Soares, Antunes, Fevereiro, & Cabral, 2005).

As células estaminais podem ser também classificadas em dois grandes grupos, relativamente à sua origem: células estaminais embrionárias e células estaminais adultas (Correia & Bragança, 2010).

2.1 Células Estaminais Embrionárias

Em 1981, Martin *et al.* isolaram pela primeira vez células estaminais embrionárias de ratinhos. Anos mais tarde, em 1998, e utilizando metodologias semelhantes, Thomson *et al.* reportaram que era possível estabelecer linhas germinativas de células estaminais embrionárias humanas (Teixeira, 2010).

As células estaminais embrionárias têm uma origem embrionária e são isoladas a partir da massa interna de blastócitos pré-implantados. Têm um potencial de diferenciação quase ilimitado, podendo originar quase todos os tipos celulares, salvo algumas exceções, como por exemplo a placenta, e são consideradas células estaminais pluripotentes (Correia & Bragança, 2010), como anteriormente referido.



4 - Células Estaminais Embrionárias Pluripotentes

Fonte: <http://www.celulastroncobrasil.com.br>
Consultado e modificado a: 21-05-2013

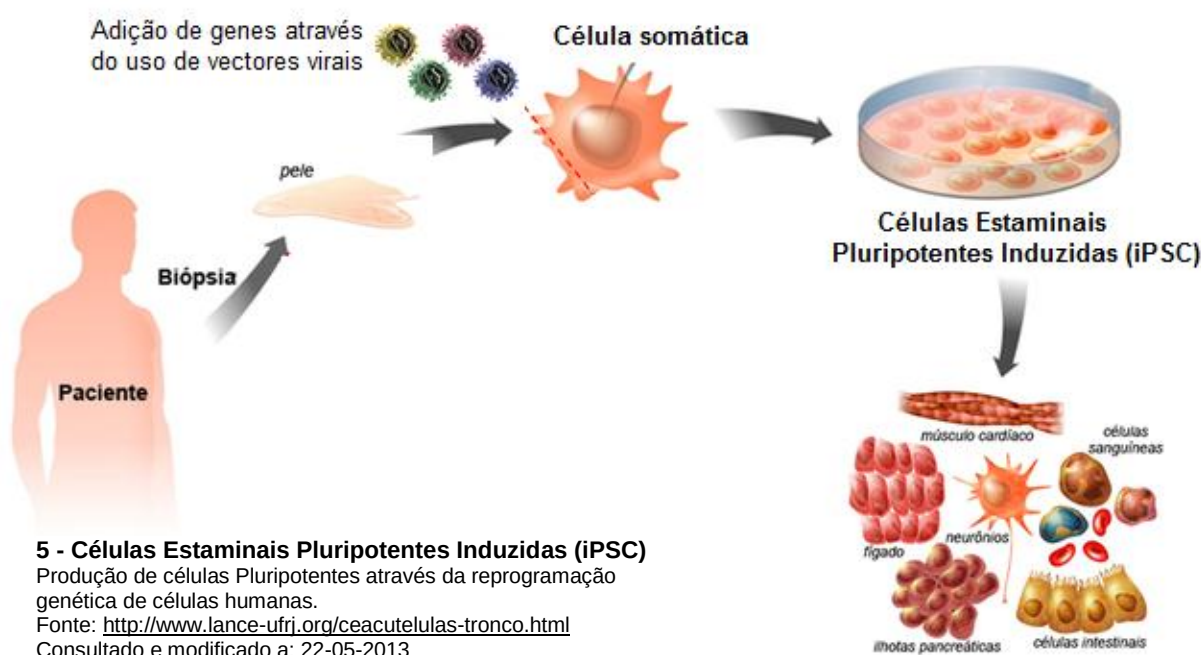
A maioria das células estaminais embrionárias foi isolada a partir de blastócitos excedentários dos processos de fertilização *in vitro* e que acabam por ser doados para fins de pesquisa científica com o consentimento informado dos dadores (Correia & Bragança, 2010).

Contudo, mesmo com todo o seu potencial, o uso das células estaminais embrionárias tem levantado muitas restrições éticas dentro da comunidade científica, nomeadamente a necessidade de destruir embriões para a sua colheita, e a formação de tumores (teratomas) após transplante, devido á sua elevada capacidade de proliferação (Teixeira, 2010).

Células Estaminais Pluripotentes Induzidas

De acordo com os últimos dados, as células estaminais pluripotentes induzidas (iPSC) possuem propriedades de autorrenovação e de pluripotência semelhantes às células estaminais embrionárias, e foram já diferenciadas *in vitro* com sucesso em vários tipos celulares. Em alguns casos, as células diferenciadas foram utilizadas para corrigir deficiências de patologias humanas em animais modelo. Deste modo foi também possível corrigir *in vitro* defeitos de células estaminais hematopoiéticas de pacientes com anemia de Fanconi. Assim, a reprogramação de iPSC permite a obtenção de células com as propriedades únicas das células estaminais embrionárias, a partir de células diferenciadas adultas do próprio paciente.

Logo, as iPSC são promissoras para futuras terapias celulares tendo despertado a atenção generalizada de investigadores e médicos (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).



5 - Células Estaminais Pluripotentes Induzidas (iPSC)

Produção de células Pluripotentes através da reprogramação genética de células humanas.

Fonte: <http://www.lance-ufri.org/ceacutelulas-tronco.html>

Consultado e modificado a: 22-05-2013



2.2 Células Estaminais Adultas ou Somáticas

As células estaminais adultas estão presentes nos órgãos e tecidos fetais e adultos, e assim correspondem a um grupo heterogéneo composto por células de diferentes proveniências, desde as isoladas a partir do sangue do cordão umbilical e da placenta até às provenientes de tecidos maduros (Correia & Bragança, 2010).

As CE adultas partilham pelo menos duas características com as CE embrionárias: (1) capacidade de autorrenovação por longos períodos de tempo; (2) possibilidade de originar células diferenciadas com morfologias características e funções especializadas (Carvalho, 2010).

A principal função das CE adultas é a manutenção e reparação dos tecidos específicos e órgãos onde se encontram. Elas constituem um repositório celular que é usado constantemente na renovação dos vários tecidos e pontualmente na reparação dos mesmos, aquando de qualquer episódio que interfira com o seu normal funcionamento. O seu potencial de diferenciação é, intrinsecamente, mais reduzido, comparativamente às células estaminais embrionárias (Correia & Bragança, 2010).

Normalmente, as CE adultas, em processo de diferenciação, geram um tipo de célula transitória antes de atingir a sua fase final de diferenciação. Essas células intermediárias são chamadas de células precursoras ou progenitoras e são células parcialmente diferenciadas que, por divisão celular, originam apenas células diferenciadas (Correia & Bragança, 2010).

A lista dos tecidos e órgãos dos quais foram isoladas as CE adultas cresce constantemente e inclui: a medula óssea, o sangue periférico, o cérebro, a medula espinhal, a polpa dentária, os vasos sanguíneos, o epitélio da pele e do sistema digestivo, a córnea, a retina, o fígado e o pâncreas, entre outros (Correia & Bragança, 2010). Estas estão também presentes em tecidos fetais, na placenta e no cordão umbilical (Correia & Bragança, 2010).

Atualmente existem duas linhas principais de CE do adulto com potencial uso clínico: as hematopoiéticas e as mesenquimais (Santos J. C., 2010).

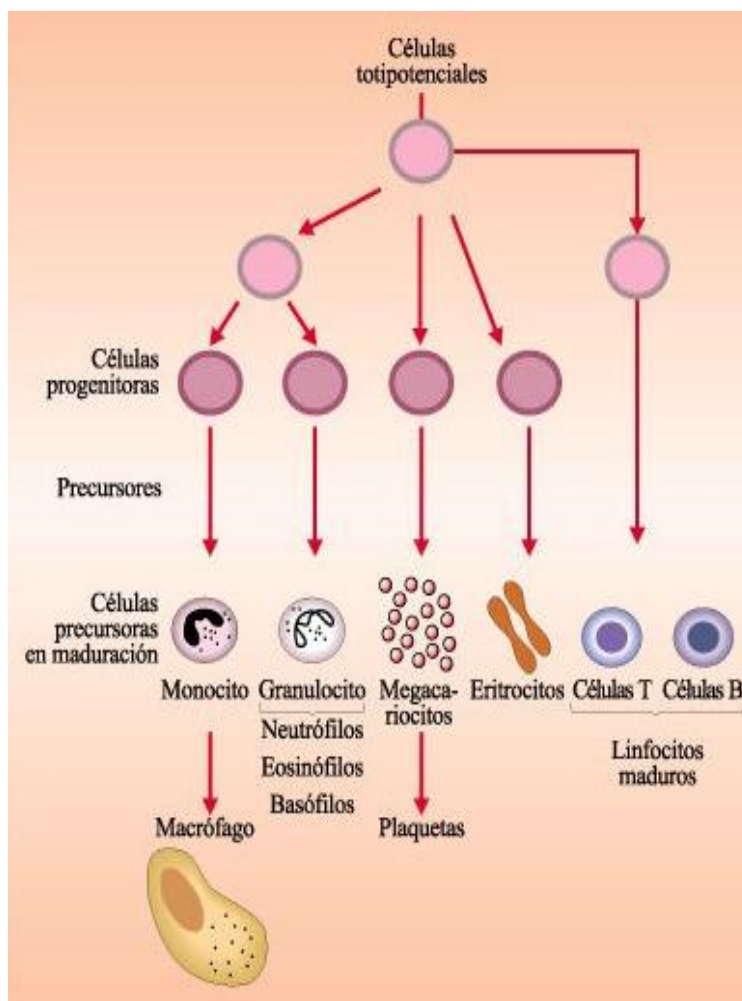
E hoje, ao contrário do que inicialmente se antevia as CE adultas estão na linha da frente nas potenciais estratégias de futuras transplantações (Carvalho, 2010).

2.2.1 Células Estaminais Hematopoiéticas

As células estaminais adultas melhor caracterizadas são as células estaminais hematopoiéticas (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

A célula estaminal hematopoiética é capaz de auto-renovação, mas também de se diferenciar em células de todas as linhagens sanguíneas e de possibilitar a reconstituição *in vivo* do sistema hematopoiético de um indivíduo (Ferreira, Abranches, Gonçalves, da Silva, & Cabral, 2004).

Encontram-se, sobretudo, na medula óssea, mas também no sangue circulante, bem como no sangue do cordão umbilical e na placenta (Correia & Bragança, 2010).



6 - Diferenciação de Células Estaminais Hematopoiéticas

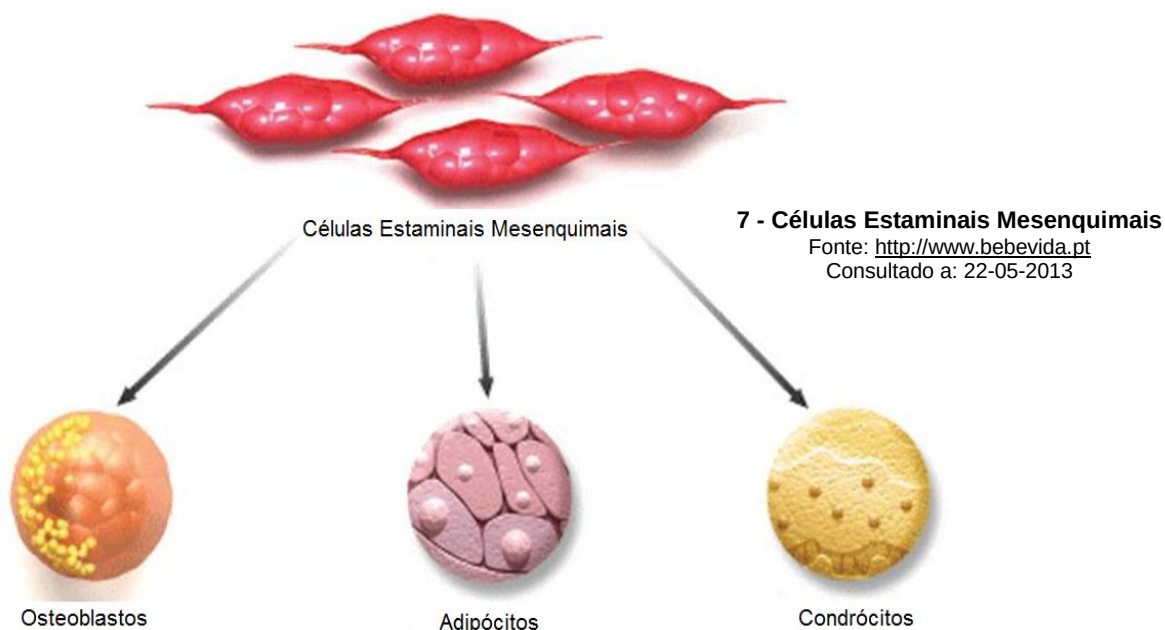
Fonte: <http://www.infoescola.com>
Consultado a: 22-05-2013

Durante os últimos 50 anos, as CE hematopoiéticas foram extensivamente usadas para transplante alogénico e para tratamento de uma variedade de doenças imunes hereditárias ou adquiridas, tal como talassemias, anemia falciforme, anemia de Fanconi, erros inatos do metabolismo, anemia aplásica severa, imunodeficiência combinada severa (SCID), e outras deficiências imunológicas primárias (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

O transplante de CE hematopoiéticas é também amplamente utilizado para o tratamento de doenças hematológicas malignas, como leucemias mieloides e linfoides, outras síndromes mieloproliferativas, doenças mielodisplasias, linfomas, mielomas, e tumores sólidos, como cancro de células renais, cancro da mama, carcinomas do ovário e neuroblastomas. No entanto, encontrar um dador histocompatível continua a ser um problema para muitos pacientes que necessitam deste tipo de procedimento terapêutico (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

2.2.2 Células Estaminais Mesenquimais

As células estaminais mesenquimais são células adultas multipotentes, capazes de originar vários tipos celulares por diferenciação, incluindo condrócitos, miócitos, células adiposas, células do tecido conectivo e osteoblastos (Bragança, Tavares, & Belo, 2010). Friedenstein *et al.* foi o primeiro a descrevê-las, demonstrando que estas apresentavam uma morfologia típica de fibroblastos e que possuíam uma função de suporte face às células estaminais hematopoiéticas (Teixeira, 2010).



As CE mesenquimais encontram-se geralmente presentes nos tecidos conjuntivos de quase todos os órgãos, mas para fins terapêuticos (Bragança, Tavares, & Belo, 2010), as CE mesenquimais podem ser isoladas essencialmente a partir de 3 fontes: sangue do cordão umbilical (SCU), matriz do cordão umbilical e a partir da medula óssea (MO) (Carvalho, 2010).

Além das propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, mostrou-se também que as CE mesenquimais têm efeitos benéficos sobre a regeneração de órgãos, tais como o fígado e o coração (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

CE mesenquimais, isoladas da MO, são capazes de se diferenciar em várias linhagens de células podendo apresentar um considerável potencial terapêutico numa ampla variedade de doenças humanas (Carvalho, 2010).

Estudos mostram que as CE mesenquimais presentes no SCU são similares às aquelas obtidas a partir de MO no que diz respeito ao perfil morfológico e imuno-fenotípico e ao potencial de diferenciação. No próprio cordão, a geleia de Wharton é outra fonte importante destas células (Bydlowski, Debes, Maselli, & Janz, 2009).



2.3 Células Estaminais Embrionárias vs. Células Estaminais Adultas

Muito do interesse emergente no uso de CE adultas em medicina, deve-se ao facto da sua utilização levantar menores questões éticas do que as levantadas pela utilização de CE embrionárias, já que a mesma pode ser considerada, embora de forma simplificada, como apenas um mero transplante (Correia & Bragança, 2010).

Para além da ausência de problemas éticos, a menor plasticidade e capacidade proliferativa das CE adultas, comparativamente às embrionárias, é paradoxalmente também um fator positivo. Apesar das CE embrionárias se apresentarem, aparentemente, como uma solução mais vantajosa, dado a sua pluripotência natural, capacidade proliferativa e ao facto de, teoricamente, possuírem uma gama de aplicações mais extensa do que as CE adultas, a sua enorme plasticidade e capacidade proliferativa são propensas à formação de tumores no local alvo ou perifericamente sob a forma de metástases. O uso das CE embrionárias é também limitado pelas dificuldades técnicas em conduzir a sua diferenciação para o tipo celular pretendido (Correia & Bragança, 2010).

Para além de serem menos propensas à formação de tumores, as CE adultas têm ainda outros pontos a seu favor, como por exemplo o facto de já estarem programadas para originar células diferenciadas o que potencia regenerações ou integrações mais eficazes. Por outro lado, apresentam outras desvantagens, como o facto de poderem conter um maior número de erros genéticos (devido a possíveis exposições a agentes mutagénicos ou erros durante a replicação) e são de mais difícil identificação e isolamento (visto existirem em pequenas populações celulares no seio dos tecidos e órgãos de interesse) (Correia & Bragança, 2010).

Células Estaminais Embrionárias		Células Estaminais Adultas ou Somática
Autorrenovação	Capacidade de autorrenovação	Capacidade de autorrenovação
Potencial de Diferenciação	Pluripotentes	Multipotentes
Fonte de Isolamento	Massa interna de blastocisto pré-implantado	Tecidos adultos e fetais
Proliferação em cultura	Ilimitada	Limitada
Vantagens para Terapias	Fonte ilimitada de células indiferenciadas; Grande capacidade de diferenciação	Fonte autóloga de células; Não apresentam considerações éticas; Sem risco de formação de teratomas
Limitações para Terapias	Considerações éticas (porque são isoladas a partir de embriões); Risco de Histocompatibilidade; Formação de teratomas; Dificuldades de diferenciação	Existem em pequenas quantidades; São difíceis de isolar/caracterizar; Capacidade de diferenciação limitada; Maior número de erros genéticos;

1 - Comparação entre Células Estaminais Embrionárias e Células Estaminais Adultas ou Somáticas



2.4 Células Estaminais do Sangue do Cordão Umbilical

As células do Sangue do Cordão Umbilical (SCU) contêm essencialmente CE hematopoiéticas com capacidade de se diferenciar em células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas, tal como as células homologas adultas), células vasculares (endoteliais e do músculo liso) bem como em outras linhagens não diretamente ligadas ao sistema hematopoiético (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

Comparadas com as CE adultas, as células progenitoras hematopoiéticas isoladas do SCU são células mais primitivas com uma capacidade maior de re-população *in vivo* (Vieira M. , Gomes, Castelo-Branco, Gomes, & Santos).

As CE do SCU obtêm-se puncionando a veia umbilical do cordão umbilical. Estas células apresentam uma grande plasticidade e são menos imunogénicas que a CE da MO, sendo facilmente isoladas do SCU, que foi durante muito tempo desaproveitado e considerado lixo biológico. Desta forma, hoje em dia estas células estão a ser criopreservadas em bancos públicos ou privados, para facilitar o seu uso em diversas terapias (Silva C. C., 2011), como será irá demonstrar ao longo desta dissertação.

No entanto, o número pouco elevado de CE hematopoiéticas presentes nas células do SCU limita a utilização destas células em pacientes adultos (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

2.4.1 Células Estaminais presentes no Cordão Umbilical

O cordão umbilical tem geralmente 1 a 2 cm de diâmetro e 30 a 90 cm de comprimento, sendo constituído por duas artérias e uma veia envolvidos por uma substância gelatinosa denominada geleia de Wharton. A veia umbilical contribui para o desenvolvimento do feto, com sangue rico em nutrientes e oxigénio proveniente da mãe. As artérias umbilicais transportam o sangue do feto com dióxido de carbono e resíduos (Silva C. C., 2011). As CE do cordão umbilical são células que, consoante a sua proveniência, têm o potencial de se diferenciar em células da linhagem hematopoiética e mesenquimal (Bragança, Tavares, & Belo, 2010). Possuem também uma grande plasticidade pelo que são promissoras para terapias celulares. Estas células têm sido utilizadas no tratamento de doenças malignas (leucemias, linfomas, tumores sólidos) e não malignas (por exemplo, deficiências metabólicas hereditárias, anemias e imunodeficiências) (Bragança, Tavares, & Belo, 2010). O potencial terapêutico das CE do cordão umbilical foi também confirmado em modelos animais de diabetes, doenças cardíacas (enfarte do miocárdio), doenças cerebrovasculares e neuronais (AVC e doença de Alzheimer, por exemplo), mas a utilidade clínica destas células em pacientes humanos ainda se encontra em análise, e

neste momento decorrem vários ensaios clínicos para testar o seu efeito regenerativo (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

CE mesenquimais derivadas de cordão umbilical assim como as CE mesenquimais da MO, são imunologicamente privilegiadas, provocando uma resposta imunológica mínima, além de possuírem atividade anti-inflamatória e imunomoduladora (Souza, 2012).

No entanto, a característica mais importante, para fins terapêuticos, das CE mesenquimais do cordão umbilical, em relação às CE mesenquimais isoladas em tecidos já adultos, é não possuírem um Complexo Maior de Histocompatibilidade (HLA) completo. Esta característica é extremamente importante quando se trata da compatibilidade entre o dador e o recetor para transplantes alogénicos, porque assim, mesmo não havendo uma histocompatibilidade completa entre o dador e o paciente recetor, a probabilidade de ocorrer rejeição por parte do recetor é praticamente nula (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

As outras CE principais do cordão umbilical que estão presentes na Matriz do Cordão Umbilical (MCU) são células estaminais mesenquimais que constituem uma população de células variada, precursora de células de osso, cartilagem, tecido adiposo e fibroso conjuntivo, tal como as células estaminais mesenquimais dos organismos adultos (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).



8- Fragmento do Cordão Umbilical

Fonte:

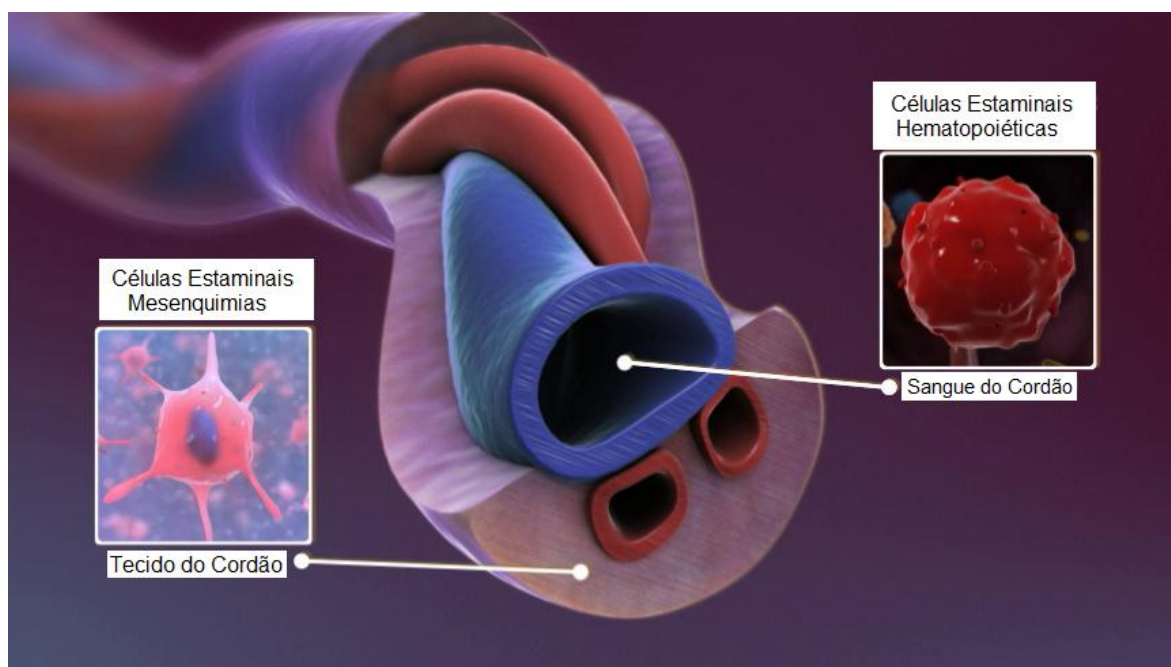
http://sicnoticias.sapo.pt/incoming/2012/01/04/celulas_estaminais_cordao_umbilical_lusa.jpg/ALTERNATES/w960/celulas_estaminais_cordao_umbilical_Lusa.JPG

Consultado e modificado a: 27-06-2013

Células Estaminais presentes na Geleia de Wharton do Cordão Umbilical

Geleia de Wharton é o tecido conectivo primitivo, mucoso, que preenche o cordão umbilical, situado entre o epitélio amniótico e os vasos umbilicais. A sua principal função é evitar compressão, torção e dobra dos vasos umbilicais. As células encontradas na geleia de Wharton são CE mesenquimais primitivas, que provavelmente foram retidas no tecido conectivo do cordão durante a migração dos precursores hematopoiéticos dos tecidos extra-embrionários para o fígado, baço e medula óssea do feto, permanecendo lá durante toda a gestação (Souza, 2012).

Com o aumento no interesse de criopreservar as CE presentes na geleia de Wharton do cordão umbilical, vários métodos para processar o cordão umbilical estão a ser desenvolvidos e implementados (Souza, 2012).



9 - Células Estaminais presentes no Cordão Umbilical

Fonte: http://cordblood.net/cc/blog/CBR_SCI_05.jpg

Consultado e modificado a: 29-05-2013





Capítulo III

Criopreservação de Células Estaminais do Sangue do Cordão Umbilical





3. Criopreservação de Células Estaminais do Sangue do Cordão Umbilical

De acordo com o Manual de Boas Práticas, resultante da adaptação do documento *“Règles de bonnes pratiques relatives aux activités de preparation, de conservation, de transport, de distribution et de cession des tissus, de leurs derives et des preparations de therapie cellulaire d’origine humaine, utilisés à des fins thérapeutiques”*, gentilmente cedido pela Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), divulgam-se regras de boas práticas aplicáveis às atividades de colheita, processamento, análise, preservação, armazenamento, e distribuição de tecidos e células de origem humana, e surge da necessidade de definição de *guidelines* que determinem as ações a pôr em prática pelas instituições que realizam as referidas atividades (ASST).

3.1 Banco de Sangue do Cordão Umbilical – Requisitos Gerais de um Laboratório de Criopreservação.

Um serviço autorizado pode exercer as suas atividades em diferentes locais. Neste caso, deverá ser designado um responsável pelas atividades para cada um dos locais onde são realizadas e deverá ser implementada uma Comissão ou Conselho Científico, de forma a assegurar a orientação técnica e científica, acompanhar as atividade e resultados, propor e facilitar o desenvolvimento de trabalho de pesquisa no domínio do processamento, preservação e controlo da qualidade dos tecidos e células (ASST).

Os profissionais deverão ser competentes e conhecedores das boas práticas e em número suficiente para o funcionamento do Serviço, volume de atividade, equipamento e métodos utilizados, bem como respeitadores do sigilo profissional.

O vestuário a utilizar pelos profissionais deve ser definido através de procedimentos detalhados e específico para cada tipo de área classificada. As instalações deverão ser localizadas, concebidas, construídas, adaptadas e mantidas de forma a contribuir para a proteção dos profissionais, dos produtos e do ambiente, e deverão ser suficientemente seguras, espaçosas, iluminadas e ventiladas, de forma a permitir trabalhar em boas condições, minimizando os riscos de ocorrência de erros e de não conformidades.

A qualificação e validação das instalações, não deve ser confundida com a manutenção e acompanhamento regular dos desempenhos do ambiente (ASST).

As instalações deverão ser construídas com materiais resistentes à descontaminação, e limpeza, bem como apresentar alguma resistência a choques mecânicos.

As áreas de receção e disponibilização das células deverão estar identificadas de forma a controlar o risco de cruzamento entre os produtos que entram e saem, e o risco de contaminação cruzada entre duas amostras colhidas de dadores diferentes (ASST).



Os controles microbiológicos do ar e das superfícies são realizados em conformidade com as recomendações metodológicas procedentes das normas ISO, relativamente a salas limpas e ambientes controlados, de acordo com uma periodicidade, um plano de monitorização e métodos de amostragem descritos em procedimento próprio. Estes controlos devem ser capazes de detetar todas as contaminações relacionadas com a flora bacteriana (aeróbia e anaeróbia) e fúngica (ASST).

A organização geral das instalações de criopreservação com azoto é feita de forma a não dificultar a livre circulação dos profissionais, favorecer o acesso aos dispositivos de segurança, e facilitar as manipulações em redor e nos recipientes criogénicos, que devem ser devidamente identificados, através de sinalização e pictogramas correspondentes (ASST).

Os materiais e reagentes utilizados deverão obedecer às normas de segurança e de proteção dos profissionais. A sua qualidade e localização deverão ser adaptadas às atividades desenvolvidas. Deverão ser acondicionados e armazenados de forma a evitar qualquer forma de contaminação ou ocorrência de erros, e não devem representar um risco para as células. As superfícies em contacto não devem interagir com os materiais, nem libertar quaisquer impurezas (ASST).

Em relação aos equipamentos, qualquer tipo de intervenção seja uma manutenção preventiva, uma reparação ou uma calibração, deverá ser objeto de um relatório técnico datado e assinado e estes documentos deverão ser devidamente arquivados, e classificados pelo tipo de equipamento (ASST).

3.2 Doação ou Adesão ao serviço

3.2.1 Critérios de doação/adesão

De acordo com a legislação portuguesa em vigor (lei nº12/2009 de 26 de Março e lei nº22/2007 de 29 de Junho), os critérios de seleção de dadoras baseiam-se numa análise dos riscos relacionados com a aplicação do SCU. Devem ser identificados indicadores destes riscos por uma análise dos antecedentes médicos e comportamentais e por análises biológicas.

As dadoras devem ser selecionadas com base nos seus antecedentes sanitários e médicos, fornecidos num questionário e mediante entrevista realizada à dadora por um profissional de cuidados de saúde qualificado e formado (Silva C. C., 2011).



3.2.2 Documentos associados à Criopreservação do Sangue do Cordão Umbilical

A documentação associada à criopreservação do SCU deve ser preenchida para cada etapa do processo, descrevendo, de modo preciso, todos os dados necessários à garantia da qualidade e rastreabilidade: dados qualitativos ou quantitativos sobre as células; referências e lotes dos materiais; nomes dos técnicos; validação pelo responsável pelo processamento. Qualquer desvio ou não conformidade observada, deverá ser comunicada, e submetida à consideração da pessoa responsável, ou do responsável pelas atividades, e gerida de acordo com o procedimento de gestão das não-conformidades.

Os registos e o seu tratamento devem ser arquivados, e associados ao processo do produto e à etapa de processamento correspondente (ASST).

A referida documentação contém, no mínimo, as informações relativas:

- Consentimento informado relativo à dádiva;
- Questionário Clínico;
- Análises pré-parto da mãe;
- Relatório de Colheita;
- Formulário de Identificação do dador;
- Diferentes etapas de transporte que vão desde a colheita ao transplante ou à aplicação;
- Processamento do produto, seus controlos, e sua preservação;
- Validação final;
- Distribuição e disponibilização;
- Contrato de prestação de serviço (no caso dos Bancos Privados);
- Certificado de doação (no caso dos Bancos Públicos).

Consentimento Informado

O consentimento informado é obtido quando as grávidas vão ao hospital cerca das 30 semanas de gestação, ou através de um formulário de consentimento que é preenchido antes do início do trabalho de parto. Um aspeto importante deste processo é o fornecimento aos pais de informações claras e detalhadas sobre os testes necessários, o destino da unidade, especialmente em relação à natureza altruísta da doação (caso doado a banco público), e sobre o potencial uso de unidades clinicamente inadequadas para investigação. O consentimento deve portanto, ser livre, esclarecido, informado e inequívoco.

Para a colheita de SCU, o consentimento informado é um processo pelo qual os profissionais de saúde e os pais refletem sobre as potencialidades associadas ao uso de



SCU, demonstrando que todos dependem da medicina de transplante, de modo que tanto as crianças como os adultos podem precisar de SCU de um banco público (Silva C. C., 2011).

3.2.3 Sistema Informático

Qualquer que seja o suporte utilizado deverá ser sempre possível demonstrar que os dados médicos e técnicos registados na documentação relativa ao processamento são fiáveis e constituem uma representação fiel da história do produto.

Estes dados devem permitir aceitar ou retirar os produtos, em caso de necessidade (ASST). O sistema informático afeto ao serviço deverá, no mínimo, permitir o registo dos dados relativos:

- Número ou código de identificação do produto;
- Identidade do dador;
- Identificação da entidade e do responsável pela colheita;
- Data da colheita dos tecidos ou das células;
- Tipo de dádiva (autóloga/allogénica);
- Natureza do produto;
- Características essenciais do produto;
- Data de receção dos tecidos ou das células;
- Estatuto dos tecidos e células (isto é, validado, rejeitado, disponibilizado, transplantado ou aplicado, devolvido, destruído...);
- Identificação do responsável pela validação das unidades, e respetiva data;
- Identificação do número dos lotes dos reagentes e consumíveis em contacto com os produtos.

O sistema informático deve garantir ainda a rastreabilidade de todos os produtos colhidos, processados, analisados, preservados ou aplicados na instituição, do dador ao recetor (ASST).

3.2.4 Preparação dos Kits

O processo de preparação das embalagens deve encontrar-se devidamente descrito e definido através de procedimentos precisos. Estes procedimentos incluem definições das condições de preparação das embalagens, rotulagem, instruções a facultar e os documentos a remeter às pessoas responsáveis pelo transporte (ASST).

Deverão ser estabelecidas também instruções e procedimentos pelo serviço que recebe/envia os produtos, nomeadamente no que diz respeito a:



- Formas de transporte (equipamentos específicos; acondicionamento, embalagem, validação, higiene);
- Circuitos e duração máxima do transporte;
- Controlo e registo das temperaturas.

O processo de transporte é sempre da responsabilidade da entidade ou organismo que contrata (ou que celebra um protocolo para realizar) o serviço com terceiros (ASST).

3.3 Colheita de Sangue do Cordão Umbilical

A colheita do SCU é um processo simples, indolor para a mãe e para o recém-nascido, e não os expõem a qualquer espécie de risco. É um procedimento com uma durabilidade de aproximadamente 2 a 4 minutos, executado após o nascimento do bebé e que não pode interferir nos procedimentos do parto (Oliveira & Silva, 2009).

Uma boa estratégia de colheita é o primeiro passo para obtenção de uma unidade de SCU de boa qualidade e varia entre os bancos e entre os locais de colheita. Neste sentido, métodos de colheita diferentes têm sido propostos para otimizar o volume total e teor de células nucleadas das unidades de SCU (Silva C. C., 2011).



10 - Colheita de Sangue do Cordão Umbilical

Fonte: <http://www.tvi24.iol.pt>
Consultado a: 22-05-2013

Existem duas técnicas principais para a recolha de SCU a partir da veia umbilical. Uma é realizada por enfermeiros e obstetras na sala de parto enquanto a placenta ainda está aderida ao útero (*in útero*) e a outra é efetuada após a expulsão da placenta (*ex útero*). Qualquer um dos métodos apresenta vantagens e desvantagens. A vantagem do primeiro método é que o volume da unidade e células colhidas é geralmente mais elevado se o cordão umbilical for clamped e a colheita iniciada imediatamente. No entanto, este método pode perturbar o processo normal do parto. A colheita *ex útero* é mais fácil, no entanto requer alguns equipamentos de suporte que raramente estão disponíveis no local da colheita, e não há qualquer risco para a mãe e bebé mas, podem ser colhidas menos células e há um aumento do risco de contaminação bacteriana (Silva C. C., 2011).

Tanto no método *in útero* como *ex útero*, o cordão umbilical é garrotado com dois *clamps* e a área de colheita é desinfetada. De seguida, punciona-se o cordão e recolhe-se o sangue por gravidade para um saco especialmente concebido, contendo 21mL de

anticoagulante Citrato Fosfato Dextrose (CPD) nos sacos de 150mL e 35mL nos sacos de 250mL (Silva C. C., 2011).

Uma colheita realizada com sucesso deve apresentar um volume entre 40-250mL (Silva C. C., 2011). Neste processo não há contacto com o ar, o que garante total proteção do material recolhido contra qualquer tipo de contaminação (Oliveira & Silva, 2009).

Os sacos de colheita, após estes procedimentos, são acondicionados e levados para o banco de sangue do cordão umbilical, onde serão criopreservadas e poderão ficar disponíveis por vários anos (Oliveira & Silva, 2009) para um possível transplante ou para investigação.

Colheita do Sangue Periférico Materno

Os recipientes utilizados para a recolha de amostras sanguíneas do dador, destinadas à realização de análises regulamentares, necessárias à seleção biológica do dador, são dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e, como tal, devem ser aprovadas pela Autoridade competente nessa matéria – INFARMED.

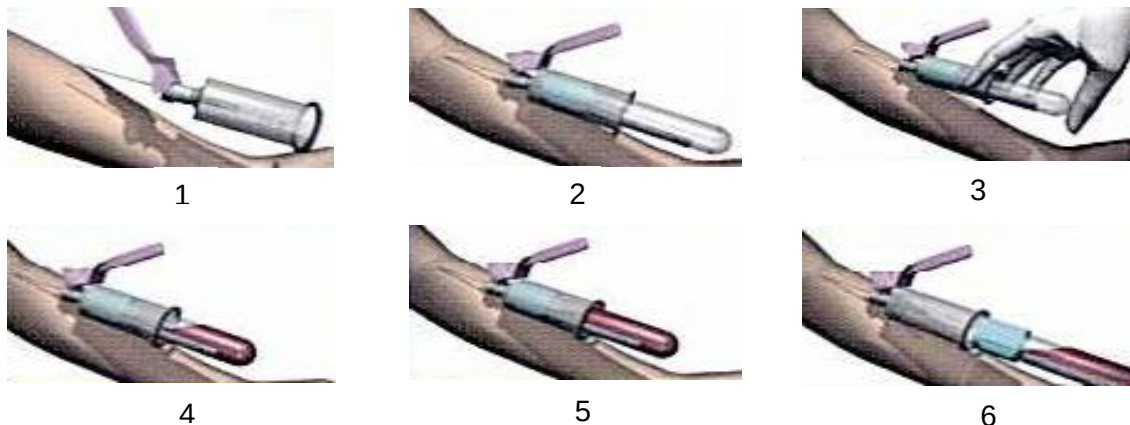
A colheita do sangue periférico materno deve ser efetuada no momento do parto, de forma a acompanhar o envio das restantes amostras biológicas.

Procedimento da colheita:

- I. Desinfetar a zona onde será feita a punção, com o toalhete desinfetante de álcool;
- II. Abrir a embalagem do sistema de extração pré-montado (BD Vacutainer Eclipse™) e, no momento da extração, abrir a tampa de proteção da agulha.



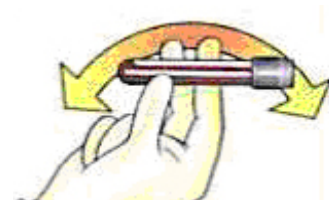
11 - Sistema de extração



12 - Ilustração da colheita de sangue periférico materno



- III. Uma vez realizada a punção, introduzir o tubo (BD Vacutainer K2E) no sistema de extração pré-montado. Deixar o sangue fluir até se esgotar o vácuo do tubo. Este procedimento garante que a relação aditivo/sangue seja a correta para obter resultados analíticos;
- IV. Uma vez finalizado o processo de extração, retirar a agulha da veia e pressionar a zona com algodão, protegendo-se a zona da picada com um penso;
- V. Antes de descartar o sistema, deve-se ativar o dispositivo de segurança da agulha;
- VI. Homogeneizar o sangue com o anticoagulante com cuidado invertendo suavemente o tubo 180°, imediatamente após a colheita. Inverter 8 vezes (BEBEVIDA, 2010).



13 - Ilustração da técnica de homogeneização

3.3.1 Transporte

Os produtos são transportados em condições que permitam:

- Assegurar a sua conservação e a sua integridade;
- Assegurar o seu encaminhamento num prazo previamente definido;
- Respeitar as regras de higiene e de segurança no que diz respeito ao ambiente e às pessoas responsáveis pelo transporte (ASST).

3.4 Processamento Laboratorial de Sangue do Cordão Umbilical

3.4.1 Receção do Kit de Colheita

Aquando da receção do kit, a conformidade dos produtos rececionados deve ser controlada e registada, em especial, no que se refere a:

- Condições de transporte (tempo decorrido, registo de temperaturas);
- Integridade dos recipientes;
- Conformidade da rotulagem prevista;
- Identificação ou código da dádiva/serviço;
- Identificação do dador;
- Consentimento Informado ou autorização do dador ou da sua família, de acordo com o estabelecido na lei;
- Dados médicos de carácter pessoal;
- Avaliação das análises laboratoriais exigidas aos dadores;
- Avaliação dos critérios de seleção dos dadores;

- Origem do tecido ou das células: identificação unidade de colheita,
- Identificação do profissional responsável pela colheita;
- Relatório de colheita, compreendendo em particular, a identificação da entidade de colheita, o serviço de colheita, o número único da identificação da amostra, data e hora da colheita, tipo de amostra, a utilização autóloga ou alogénica e o tipo de tecidos ou de células colhidas.

Este processo de verificação deve encontrar-se descrito sob a forma de procedimento normalizado, o seu registo deve ser efetuado através do preenchimento de um formulário próprio, e se possível, em formato eletrónico, associado ao processo do produto (ASST).

3.4.2 Processamento do Sangue do Cordão Umbilical

O processamento das amostras geralmente é realizado até 46h após a colheita, começando por se fazer um rigoroso controlo de qualidade, onde é determinado o volume de sangue recolhido, calculado o número de células mononucleadas e de células estaminais hematopoiéticas (CD34+) e é testada a viabilidade celular (número de células vivas) (crioestaminal, 2011).

O procedimento mais utilizado para preparação da amostra de SCU para criopreservação consiste na remoção de plasma e hemácias para redução de volume.

A técnica de redução do volume colhido do SCU para posterior criopreservação e armazenamento apresenta características essenciais como diminuição da adição de solução crioprotectoras e menor risco de incompatibilidade ABO/Rh em transplantes alogénicos, devido ao baixo volume de hemácias na bolsa armazenada e uniformidade do congelamento. O grande obstáculo em realizar a redução do volume é o índice de perda celular durante esse processo (CordCell, 2009). A maior parte dos Bancos de



14 - SEPAX - Sistema automatizado de processamento do SCU

Fonte: <http://www.g3h.com.br>
Consultado a 01-07-2013

criopreservação de SCU tem investido em tecnologia para aperfeiçoamento da separação das células do SCU, adquirindo o equipamento automatizado, como o SEPAX- Biosafe. Porém, no Banco Público Português bem como em outros bancos em que a utilização do SEPAX se torna um encargo financeiro superior, utilizam-se outras técnicas e equipamentos



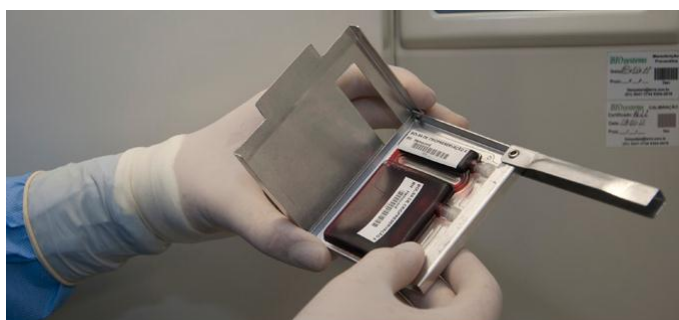
para a realização desta redução de volume (no Lusocord o Sepax foi utilizado até 15/12/210 sendo o Top & Bottom usado a partir dessa data).

Após o processamento do SCU e o isolamento das células mononucleadas, estas são novamente contadas, tal como as células estaminais CD34+ (crioestaminal, 2011).

As células deverão encontrar-se devidamente identificados em todas as fases do seu processamento. A rotulagem deve manter-se sempre intacta, perfeitamente legível e íntegra, assegurando assim a perenidade e a legibilidade das informações apresentadas. E enquanto as células não se encontram validadas a rotulagem do produto e o Sistema Informático não devem permitir a sua disponibilização (ASST).

3.5 Criopreservação

A criopreservação baseia-se no arrefecimento numa unidade de SCU a temperaturas muito baixas mantendo a sua viabilidade. A unidade é devidamente rotulada e colocada



15 - Saco de criopreservação identificado, armazenado numa cassette metálica de proteção, também identificada

Fonte:

<http://www.diariodamanha.com/docs/cord%C3%A3o%20umbilical%20interna.jpg>. Consultado a: 02-07-2013

no congelador programável onde ocorre a descida gradual de temperatura, a uma velocidade controlada. O controlo de descida de temperatura diminui a possibilidade de perda de viabilidade celular da unidade evitando a formação de cristais de gelo no interior das células. De

seguida a amostra é colocada num contentor de azoto líquido à temperatura de -196°C ou LN2 em fase gasosa à temperatura de -180°C , podendo ficar criopreservada durante muito tempo (Silva C. C., 2011). Atualmente assume-se que as células mantêm boa viabilidade durante 15 a 25 anos. A esta temperatura as CE param o normal processo de envelhecimento e anos mais tarde, depois de descongeladas, são indistinguíveis do dia em que foram congeladas, o que as torna ideais para serem usadas em tratamentos com CE no futuro em caso de necessidade (crioestaminal, 2011).

É geralmente também adicionada uma solução de 10% de dimetilsulfóxido (DMSO) que tem uma função crioprotetora, impedindo a formação dos cristais de gelo e consequente rutura da célula (Silva C. C., 2011).

Por fim, é feita a validação final que corresponde à verificação e demonstração final de que as células mantêm às especificações definidas como critérios de qualidade, definidos por cada serviço (ASST).



3.5.1 Validação

A validação tem como objetivo demonstrar que o processo em causa atinge sistematicamente os seus objetivos, calculando o grau de certeza dos resultados esperados. O processo de validação pretende assegurar a eficácia, sensibilidade e especificidade dos métodos aplicados às células (ASST).

3.5.2 Eliminação dos Resíduos

As células e todos os materiais biológicos não validados ou aproveitados devem ser identificadas e registados, sendo depois eliminados. Esta eliminação não deve nunca colocar em risco a segurança e qualidade dos restantes produtos processados/armazenados, bem como não deverá traduzir-se num risco acrescido de contaminação do meio ambiente ou dos profissionais envolvidos. Os resíduos gerados pelas atividades de processamento das células, deverão ser separados em:

- ▶ Resíduos com risco biológico: são recolhidos, armazenados, retirados e eliminados em conformidade com a regulamentação relativa à eliminação dos resíduos de atividades potencialmente associadas a riscos infecciosos ou tóxicos.
- ▶ Outros resíduos: os resíduos que não necessitam de precauções particulares são reagrupados em sacos ou contentores fechados e retirados como lixo doméstico (ASST).

3.6 Análises Laboratoriais do Sangue do Cordão Umbilical

Após todo o processo de criopreservação da amostra de SCU, são feitos testes para saber se a amostra sofreu algum tipo de contaminação microbiana durante e após a recolha. São igualmente feitas análises por PCR ao plasma, assegurando em definitivo o estado do sangue no que diz respeito a eventuais contaminações com Hepatite B, Hepatite C e HIV I/II (crioestaminal, 2011).

A escolha da unidade de SCU deve basear-se inicialmente em dois critérios:

- 1) Número total de células nucleadas totais (CNT) e de células CD34+;
- 2) Número de mismatches HLA (Rodrigo & et al, 2010).

16 - BD FACSCalibur™, Citometria de Fluxo

Fonte: <https://www.qualimune.com.br>
Consultado a: 01-07-2013





Capítulo IV

Bancos de Criopreservação de Sangue do Cordão Umbilical em Portugal





4. Bancos de Sangue do Cordão Umbilical

A criação de bancos de SCU foi estabelecida na tentativa de remediar a deficiência, ainda existente, de doadores compatíveis (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

As técnicas de colheita descritas nos formulários dos bancos de SCU são atividades relativamente simples e não invasivas, o que faz com que o número potencial de doadores/clientes tenha aumentado. Além disso, células progenitoras hematopoiéticas derivadas do SCU são armazenadas fisicamente nos bancos, de modo que são prontamente disponibilizadas quando necessário (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

As atividades de processamento e armazenamento do SCU são relevantes para a manutenção da qualidade da unidade criopreservada e para o sucesso dos transplantes. A técnica mais empregue no momento consiste na redução de volume da amostra colhida, na concentração das células progenitoras hematopoiéticas e na adição de um agente crioprotetor automatizado, programável, de azoto líquido, como já foi referido anteriormente. Em conjunto, essas atividades devem garantir o armazenamento das células por longos períodos, tendo o mínimo de impacto na viabilidade clínica das células. A redução de volume é também importante, uma vez que maximiza a capacidade de armazenamento dos bancos (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010) e possibilita que as células sejam congeladas uniformemente e que o processo de descongelamento para transplante ocorra mais rapidamente.

4.1 Banco Público

Ao recorrer-se a um Banco Público realiza-se uma doação em que se renuncia todos os direitos sobre as células do recém-nascido. Este tipo de banco está ligado a uma rede de registos mundial e as células do bebé entrarão neste registo, para serem utilizadas por quem necessite (CNECV, 2012). Nesse caso, na questão concreta da doação de células, considera-se a relevância do esclarecimento ao dador sobre quais as finalidades do uso das células e sobre o facto de o seu gesto não implicar necessariamente benefícios diretos para si, e que as amostras que não cumpram os requisitos para serem criopreservadas serão utilizadas para investigação ou para controlo de qualidade. Ou seja, as células passam a ser propriedade do Banco Público e não dos pais. As reflexões sobre este tema concordam então na necessidade de dever ser garantida a proteção da identidade dos intervenientes através do anonimato da dádiva, advogando-se também que os bancos de CE que possam vir a ser constituídos assegurem a confidencialidade dos seus registos (Regateiro, Soares, Antunes, Fevereiro, & Cabral, 2005).



4.1.1 LUSOCORD

O Lusocord – Banco Público de Sangue do Cordão Umbilical, foi criado em 2009 pelo Despacho nº 14879/2009 de 2 Julho, e é parte integrante do centro de Histocompatibilidade do Norte (CHN) (Lima, 2011).

Este Centro tem como missão a investigação, programação e estudo de dadores candidatos a transplantes e transplantados de tecidos e órgãos, da Zona Norte, nas áreas da histocompatibilidade, imunologia e infeção/inflamação da transplantação, bem como a criopreservação e arquivo biológico, tendo também uma bases de dados, de dadores e doentes, gerindo igualmente as listas de espera para escolha do par dador-recetor e transplante renal (chn, 2008).

A existência do banco público de células do cordão umbilical permite colocar à disposição de todos os cidadãos células progenitoras hematopoiéticas, necessárias para a terapêutica de transplantação em determinadas doenças hematológicas, imunológicas ou outras (www.portaldasaude.pt, 2009).

O Banco Público aceita apenas dâdivas altruístas, que serão colocadas à disposição de todos os potenciais recetores, cumprindo, em matéria de princípios, de organização e de rigor técnico, todas as exigências da Lei n.º 12/2009, de 26 de Março (www.portaldasaude.pt, 2009).

O Lusocord tem por missão a referência e coordenação na colheita, processamento, criopreservação e disponibilidade de Unidades de SCU.

A atividade do Lusocord está íntima e indissolivelmente ligada, desde a origem, à biologia imunológica e genética da transplantação bem como à bioética que configura o direito a essa mesma transplantação definindo um enquadramento institucional que favorece a combinação de funções assistenciais com a investigação (Lima, 2011).

O principal objetivo da colheita de CE do SCU é a transplantação, estimando-se que entre 1% e 3% das unidades criopreservadas possam ser utilizadas por ano para esse fim (Lima, 2011).

A Investigação Científica com as CE para tratamento de muitas doenças no âmbito da Medicina Regenerativa, é o seu segundo grande objetivo. Neste banco, tal como acontece nas dâdivas de sangue, quem faz a doação não tem direitos especiais sobre a amostra, e a doação é feita de forma voluntária e esclarecida (CHN, 2009).

Por razões microbiológicas ou por limitações de quantidade e ou qualidade das células efetivamente disponíveis, apenas uma fração das colheitas de sangue do cordão recolhido tem condições adequadas para a criopreservação (www.portaldasaude.pt,

2009), estimando-se que a taxa de criopreservação seja de cerca de 40% de todas as colheitas efetuadas.

No período de Janeiro de 2009 a Setembro de 2012 foram recebidas no Lusocord 28 456 unidades de SCU das quais 8 445 (29.7%) foram criopreservadas e 20 011 (70,3%) foram rejeitadas por não apresentarem qualidade suficiente (Lima, 2011).

Criopreservação vs. Ano						
		Ano				Total
		2009	2010	2011	2012	
Não criopreservado	Contagem	334	5639	9095	4943	20011
	% Ano	24,7%	54,8%	82,9%	84,7%	70,3%
Criopreservado	Contagem	1020	4660	1870	895	8445
	% Criopreservação	12,1%	55,2%	22,1%	10,6%	100,0%
	% Ano	75,3%	45,2%	17,1%	15,3%	29,7%
Total	Contagem	1354	10299	10965	5838	28456
	% Criopreservação	4,8%	36,2%	38,5%	20,5%	100,0%
	% Ano	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

2 - Distribuição pelos 4 anos de funcionamento do Lusocord

Kit de colheita

A grávida deve contactar o Lusocord às 35 semanas, por telefone, email ou pessoalmente. Esta é informada quer no site, quer nas entrevistas que lhe são feitas por um psicólogo do CHN, sobre os critérios de aceitação das dadoras, já que há doenças e fatores de risco da própria ou da família, que impedem a dádiva, como são referidos na Entrevista Materna na “Lista de algumas doenças que contra indicam a doação do Sangue do Cordão Umbilical”.



17 - Kit Lusocord

Fonte: <http://2.bp.blogspot.com>
Consultado e modificado a:01-07-2013



Depois de responder ao inquérito presente na entrevista materna, e entregar o consentimento informado devidamente assinado e validado pelo médico, é entregue à mãe o kit de colheita, pessoalmente ou através de uma transportadora. Esse kit é levado pela grávida para a maternidade e depois devolvido ao Lusocord através da mesma transportadora, acompanhado de alguns formulários preenchidos e de amostras de sangue da mãe para análise (CHN, 2009).

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

Os pais após receberem o Kit de colheita devem colocar o termoacumulador no frigorífico (4º a 8º C), uma vez que este é necessário para colocar dentro da caixa térmica para o transporte (J. Teixeira, 2012).

A estratégia de colheita é o primeiro passo para uma unidade de SCU de boa qualidade, logo o uso de uma técnica asséptica durante a colheita é o melhor modo de minimizar a contaminação da amostra. Todavia, é também essencial assegurar a identificação das amostras de sangue da mãe e do saco de colheita, tanto com uma etiqueta do hospital como com a etiqueta com o código de barras enviada pelo Banco (J. Teixeira, 2012).

Transporte

Depois da colheita feita pelos profissionais, o médico entregará o Kit ao pai ou outro familiar indicado pela mãe, que terá que: verificar o acondicionamento, anexar o relatório da colheita preenchido e assinado pelo médico/enfermeiro e a documentação preenchida pela mãe (CHN, 2009).

O transporte da caixa térmica deve ser providenciado logo após a colheita, para ser entregue no Centro de Histocompatibilidade do Norte, Rua Dr. Roberto Frias (no recinto do Hospital S. João), 4200-465 Porto, de segunda a sábado podendo ser esta entrega realizada:

- pelo próprio no caso de residir próximo do Porto;
- ou pode recorrer-se à transportadora BIOEXPRESS, de segunda a sexta-feira;
- aos sábados e feriados a transportadora não efetua recolhas para o Lusocord, por isso os pais terão de providenciar o transporte até ao Porto.
- se o parto acontecer ao domingo ou dia de feriado, o transporte deverá ser requisitado à BIOEXPRESS no dia seguinte (J. Teixeira, 2012).



Receção do Kit e Processo de Criopreservação

A amostra de SCU ao chegar ao Lusocord será avaliada para validação da colheita.

É importante identificar e referenciar hora do parto e o início do processamento laboratorial no Lusocord, uma vez que este não pode ultrapassar as 46h.

Verifica-se sempre o acondicionamento do kit, uma vez que o SCU deve estar envolvido na película protetora e junto ao termoacumulador refrigerado.

Dentro da mala térmica devem constar também os seguintes documentos:

- ✓ Relatório de Colheita
- ✓ Formulário de Identificação do dador
- ✓ Análises pré-parto

Como rastreio e seleção dos kits rececionados, os técnicos do Lusocord, examinam os resultados das últimas análises enviadas pela mamã, juntamente com os formulários.

Nesta observação, os técnicos dão maior ênfase aos seguintes resultados:

- Citomegalovirus (CMV)
- Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
- Hepatite B (VHB)
- Hepatite C (VHC)
- Toxoplasmose – *Toxoplasma gondii*
- Sífilis – *Treponema pallidum*, VDRL, RPR

Toda a informação relativa à amostra doada é registada informaticamente com ajuda de um programa de mobilidade o B-Mob.LusoCord. Esta aplicação que funciona em touch-screen e em dispositivos móveis permite:

- a recolha de informação em tempo real no próprio local (recolha de fotos do kit de receção, leitura do código de barras do material, introdução de dados no próprio local (próximo dos equipamentos);
- visualizar ocorrência de alertas em tempo real (b-simple, 2011).



18- Utilização do programa B-Mob.Lusocord

Fonte: <http://www.b-simple.pt>
Consultado a: 17-08-13

O volume de sangue (+anticoagulante) colhido deve ser superior a 40mL e o número de leucócitos presentes na unidade de SCU (CHN, 2009) deverá ser igual ou superior a 1200×10^6 . De seguida a amostra de SCU sofre uma série de avaliações e registo, sendo depois centrifugada para se obter a separação celular desejada: BC, RBC e plasma. No processo de preparação do BC para criopreservação, são utilizados vários equipamentos



19 - Colocação da amostra no contentor de azoto

Fonte: <http://m.publico.pt>
Consultado a: 04-06-2013

e técnicas laboratoriais altamente qualificadas, bem como reduzido ao mínimo os riscos de contaminação externa. Na fase de criopreservação, a amostra é colocada no congelador programável *Planner Kryo 560-16* iniciando-se assim a fase de congelamento com o abaixamento gradual da temperatura de $-1^\circ\text{C}/\text{min}$ até aos -60°C e depois $-5^\circ\text{C}/\text{min}$ até aos -120°C .

Quando a unidade atinge a temperatura de -120°C é colocada num contentor de azoto em fase gasosa à temperatura de -180°C , podendo ficar criopreservada por tempo de 15 a 20 anos.

Após o processo de criopreservação faz-se a quantificação das células estaminais hematopoiéticas, e é testada a viabilidade celular (número de células vivas), através da citometria de fluxo. São também feitos testes para saber se as amostras sofreram algum tipo de contaminação microbiológica durante e após a recolha. São igualmente feitas análises por PCR e por Serologia ao plasma do sangue materno, assegurando em definitivo o estado da amostra no que diz respeito a eventuais contaminações com CMV, Sífilis, HBV, HCV e HIV (CHN, 2009).

Se a amostra de SCU não reunir os requisitos técnicos para uso em transplantação, pode vir a ser usada em controlo de qualidade, estudos de validação, investigação científica, para estudos de medicina regenerativa fundamentais para tratar muitas doenças graves e incapacitantes, no futuro (CHN, 2009).

Serviço/Preço

Serviço gratuito/Doação



Outros Serviços

Após o armazenamento de SCU, são realizados alguns testes tanto no sangue da mãe como na unidade de SCU colhida e processada.

- ★ Culturas microbiológicas
- ★ Determinação do Grupo Eritrocitário ABO
- ★ Determinação do Antígeno Rh
- ★ Análise do sistema HLA
- ★ Capacidade de formação de colónias
- ★ Pesquisa de Hemoglobinopatias

Outros testes podem ser também necessários quando a unidade for libertada para transplante.

4.2 Bancos Privados Portugueses

Os Bancos Privados de SCU são empresas com fins lucrativos que facilitam a colheita e o armazenamento do SCU para um possível uso futuro pela criança da qual se obteve o sangue ou por um membro direto da família desta (Thornley, Eapen, Sung, & et al., 2011).

Estes Bancos Privados do SCU promovem os seus serviços por intermédio de anúncios tanto para o público geral como para a classe médica e profissionais de saúde, estabelecendo a sua presença através de anúncios publicitários na televisão e internet, panfletos publicitários nas salas de obstetrícia, planeamento familiar, etc.. No seu material publicitário e promocional, estes bancos indicam que o SCU armazenado pode servir como fonte de CE hematopoiéticas para uso em transplantes autólogos ou alogénicos. Porém existem poucos relatos de transplantes autólogos com sangue de cordão umbilical armazenado em bancos privados (Thornley, Eapen, Sung, & et al., 2011).

Em Portugal, existem vários bancos privados (Silva C. C., 2011).



4.2.1 CRIOESTAMINAL

A Crioestaminal - Saúde e Tecnologia, SA, criada em 2003 por um conjunto de profissionais e empresas da área da Saúde, denomina-se como pioneira e líder em Portugal no isolamento e criopreservação de CE do SCU, sendo um dos laboratórios autorizado pelo Ministério da Saúde, através da Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação (ASST), (IPN, 2012) de acordo com a lei 12/2009 de 26 de Março.

A sua conceção tratou-se de um projeto apoiado pela incubadora do Instituto Pedro Nunes (IPN), localizado em Coimbra. Cerca de três anos depois alterou a sua designação para Crioestaminal – Saúde e Tecnologia, S.A. (Cerveira, 2009).

Na Crioestaminal acreditam que o que conta realmente é a qualidade do serviço e a segurança dada pela empresa que tem a responsabilidade de garantir o processamento do sangue e do tecido do cordão umbilical e a criopreservação das células estaminais por um período de 25 anos (Santos , 2011).

A Crioestaminal define-se como líder em Portugal e como uma das maiores empresas europeias nesta área, com presença também em Espanha, e em Itália (Santos , 2011). Fruto de uma estratégia de reforço do crescimento e presença no mercado espanhol, o Grupo Crioestaminal adquiriu recentemente a marca *Celvitae* com sede em Madrid, adotando o seu nome e passando a integrar um laboratório de processamento de amostras, que conta com a supervisão médica do Hospital *MD ANDERSON Internacional España* (Wiki, 2011).

É o único laboratório de criopreservação de células estaminais de Portugal acreditado pela AABB - Associação Americana de Bancos de Sangue, uma entidade reconhecida internacionalmente, responsável pela elaboração de normas de qualidade relativas às atividades de colheita, processamento, distribuição e administração de produtos de terapia celular (Wiki, 2011).

Não possuindo em 2003 laboratórios próprios, a empresa estabeleceu um protocolo de colaboração com a empresa Life-Sciences Group presente na Europa através da empresa Cryo-Save, junto da qual armazena as amostras dos clientes angariados.

Em 2006 a Crioestaminal criou o *Genelab – Diagnóstico Molecular*, empresa que se dedica ao diagnóstico de doenças em fase precoce por técnicas de biologia molecular (Wiki, 2011). E em Março de 2007, a empresa saiu definitivamente do IPN e instalou a sua Sede e estrutura administrativa no Biocant Park – Centro de Inovação em Biotecnologia localizado no Parque Tecnológico de Cantanhede, concentrando assim todos os departamentos no mesmo local (Cerveira, 2009).

A Crioestaminal tem como principal missão garantir que os seus clientes tenham acesso às mais avançadas tecnologias na área da saúde contando para tal com uma equipa de profissionais qualificada que trabalha para contribuir de forma positiva para uma melhoria da qualidade de vida (Cerveira, 2009).

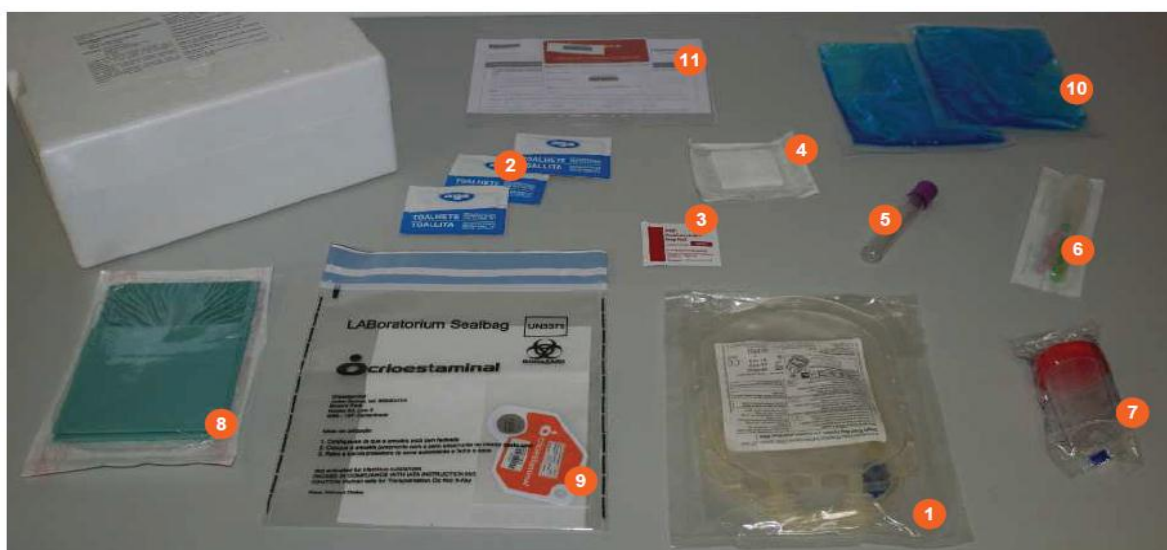
Por fim, esta empresa detém determinadas parcerias essenciais e declara-se líder porque faz uma forte aposta em I&D e porque se definem como o laboratório Privado Português que mais amostras disponibilizou para transplante e que mais crianças ajudou a tratar e a melhorar a sua qualidade de vida (Santos, 2011).

Kit de colheita

O Criokit - kit de recolha – foi avaliado na sua conformidade pelo INFARMED (registo SCI/001/10), à luz da legislação europeia de dispositivos médicos, e possui todos os materiais necessários para que a equipa que assiste ao parto possa efetuar a colheita do SCU imediatamente após o nascimento da criança. Os materiais necessários para fazer a recolha encontram-se selados, devendo manter-se assim até à sua utilização na altura do parto.

O Criokit pode-se adquirir através da Crioestaminal (no site ou Nº Verde 808 26 73 26) ou numa farmácia, pois a partir do dia 20 de Setembro de 2007 as farmácias portuguesas puderam ter para venda direta ao público kits de criopreservação de células estaminais do SCU, numa parceria entre a Associação Nacional de Farmácias (ANF) e a Crioestaminal (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).

Depois desse contacto, os pais adquirem o kit de recolha do SCU que levam consigo para a maternidade na altura do parto, informando os obstetras e técnicos de saúde que pretendem proceder à recolha do SCU do seu filho (Vieira, 2006).



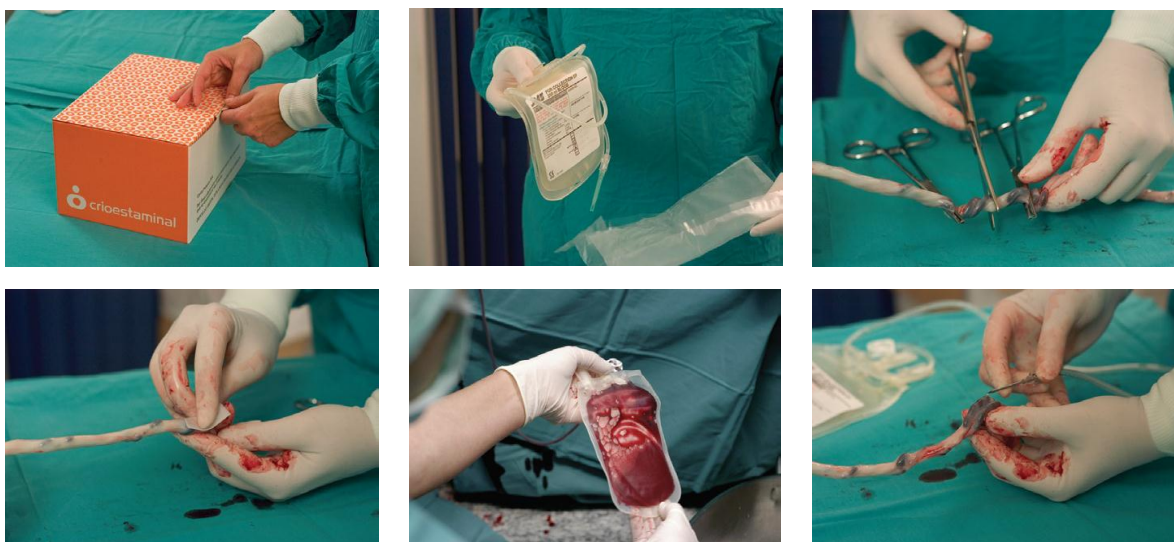
20 - Conteúdo do Criokit

Após a receção do Criokit, a grávida deve enviar o "Questionário para avaliação clínica", o Consentimento informado e o exemplar do "Contrato" devidamente preenchido, até 30 dias antes do parto.

A Crioestaminal recomenda assim que o kit seja comprado até pelo menos 1 mês antes da data prevista para o parto, para que todas as indicações sejam lidas atempadamente, contudo a compra do kit no próprio dia do parto, através da farmácia, não inviabiliza a recolha ou a criopreservação das células estaminais (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

O Criokit inclui todo o material necessário para a colheita do sangue e do tecido do cordão umbilical, sendo posteriormente entregue no laboratório de criopreservação da Crioestaminal onde as amostras serão processadas (crioestaminal, Crioestaminal, 2011). Imediatamente a seguir ao nascimento do bebé e antes da expulsão da placenta, a equipa médica faz a colheita do sangue e do tecido do cordão umbilical, caso os pais assim o desejem (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).



22 - Imagens do Procedimento de colheita da Crioestaminal

O sangue materno deve ser colhido durante a estadia da mãe no hospital, antes do parto, para que seja acondicionado e enviado juntamente com o SCU do recém-nascido. A colheita do SCU não deve interferir ou comprometer a saúde da mãe ou do recém-nascido, nem os cuidados a prestar-lhe (Criovida Procedimentos).



21 – Acondicionamento

As amostras biológicas devem ser enviadas, identificadas e acompanhadas pelo documento de Identificação da Amostra/Relatório de Colheita, preenchido e assinado pelo profissional de saúde que realizou a colheita. O não cumprimento destas instruções pode condicionar a utilização da amostra (Crioestaminal A.).



Transporte

Após o parto, os pais ou o funcionário do hospital, devem telefonar para a empresa que irá fazer o transporte. A empresa de transportes com a qual a Crioestaminal estabeleceu o protocolo é a DHL. Esta irá recolher a amostra de sangue no local solicitado e irá transportá-la para o laboratório de criopreservação. Os custos de transporte já estão incluídos no preço pago pelo cliente, sendo apenas necessário mencionar pelos pais que são clientes da Crioestaminal (Vieira, 2006).

Receção do kit e Processo de criopreservação

No espaço de 24 a 48 horas as células estaminais são processadas e armazenadas. Nos laboratórios da Crioestaminal (acreditados segundo a norma NP EN ISO/IEC 17025), especialmente equipados para o processamento de células estaminais do SCU, são aplicados os mais elevados padrões de qualidade e são levados a cabo com regularidade auditorias da qualidade internas e externas (Crioestaminal A.).

À chegada ao laboratório é calculado o volume de sangue recolhido. De seguida, procede-se ao isolamento das CE e um teste da vitalidade das células (número de células vivas). A qualidade da amostra é definida medindo a quantidade de células mononucleadas e células estaminais/progenitoras hematopoiéticas (CD34+) nela presentes (a Crioestaminal disponibiliza aos seus clientes informações relativas a estes 2 parâmetros e ao volume de sangue recolhido) (Crioestaminal A.).

As CE são isoladas do SCU, devidamente identificadas com o nome do bebé e guardadas num tanque de criopreservação durante pelo menos 20 anos. Cada unidade recebe um rótulo de identificação com código de barras e toda a informação necessária acerca dos pais e da criança, é mantida numa base de dados, sendo garantida total confidencialidade (Crioestaminal A.).

As CE são guardadas em azoto líquido a 196°C negativos.

Caso sejam necessárias, as células estaminais serão disponibilizadas de imediato (Crioestaminal A.).

Em paralelo, é ainda efetuado um controlo de qualidade das amostras recebidas: pesquisa de agentes infecciosos, análises microbiológicas e determinação do número de células estaminais e sua viabilidade (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).

São igualmente feitas análises por PCR ao soro, assegurando em definitivo o estado do sangue no que diz respeito a eventuais contaminações com CMV, Sífilis, Hepatite B, Hepatite C e HIV I/II (este é o método mais sensível e correto de garantir que o sangue não está infetado com nenhum destes agentes) e evita análises pós-parto da mãe (Crioestaminal A.).



Os pais serão então informados do resultado da criopreservação das células estaminais após a amostra ter sido processada e analisada. Se a amostra for criopreservada, procede-se ao envio da fatura. No caso de a amostra não cumprir os critérios de modo a poder vir a ser utilizada futuramente, esta não é criopreservada, sendo os Pais devidamente informados, e não tendo neste caso de proceder a nenhum pagamento adicional.

Posteriormente, a família recebe o Certificado de Armazenamento, no qual segue a informação relativa à amostra (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).

As células estaminais são conservadas por um período de 25 anos, de acordo com a decisão dos pais e podem ser solicitadas em qualquer altura, mediante requisição médica (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).

Serviços/Preços

★ Crioestaminal Advantage

O produto de criopreservação que garante a qualidade e segurança Crioestaminal:

- Criopreservação das células do Sangue e do Tecido do Cordão Umbilical (TCU);
- Armazenamento das células estaminais por 25 anos;
- Oferta de Acompanhamento Médico personalizado e Apoio ao Tratamento no valor de 20.000€, em caso de utilização das células estaminais do sangue do cordão umbilical;
- Seguro de proteção de amostras no valor de 55 milhões de euros (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).

★ Crioestaminal Maximum

A oferta de maior excelência da Crioestaminal. A par da criopreservação do sangue e do tecido incluído no Advantage, o serviço Maximum dá acesso a:

- Max Serviço: Um acompanhamento personalizado disponível 24 horas por dia e 7 dias por semana, proporcionado por uma gestora Maximum especializada em ciências da saúde.
- Max Produto: Processamento do Tecido do Cordão Umbilical com dois métodos diferentes, possibilitando mais opções de aplicação.
- Max Garantias: Garantia de qualidade das células no valor de 20.000 Euros (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).



	Criokit	90€	Total kit + Serviço
Crioestaminal Advantage	Sangue do Cordão Umbilical	995€ (ou desde 26.52€/mês)	1085€
	Sangue + Tecido do Cordão Umbilical	1.695€ (ou desde 37.91€/mês)	1785€
	Gémeos, na criopreservação do Sangue ou Tecido do cordão Umbilical	995€ + 795€ (Desconto de 200€ aplicado na criopreservação da amostra do 2º bebé; Caso ambas as amostras sejam criopreservadas com sucesso)	1880€
Crioestaminal Maximum	Sangue + Tecido do Cordão Umbilical	2.195€ (ou desde 49.09€/mês)	2.285€

3 - Serviços Crioestaminal

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: <http://www.crioestaminal.pt/pt/adesao/>)

Outros Serviços

A Crioestaminal disponibiliza também, através do seu laboratório de Biologia Molecular – Genelab, serviços de diagnóstico e rastreio que ajudam a cuidar melhor da saúde do filho (Crioestaminal, Testes Bebés, 2011).

★ Determinação do sexo do Bebé

O menino ou menina é um teste que permite identificar o sexo fetal a partir da 8ª semana de gestação, através da análise de uma pequena amostra de sangue materno. É um teste não invasivo, não apresentando qualquer risco para a grávida e para o feto.

Durante a gravidez há passagem de uma pequena quantidade de células fetais e material genético do feto (ADN fetal) para o sangue da mãe. O teste de determinação do sexo fetal baseia-se na identificação de partes específicas do cromossoma Y existente na circulação sanguínea materna. Como só indivíduos do sexo masculino possuem o cromossoma Y, a sua presença na amostra analisada indica uma gravidez de menino e a sua ausência indica uma gravidez de menina. Este método possui uma excelente sensibilidade e uma grande especificidade, com uma fiabilidade igual ou superior a 99% a partir da 8ª semana de gestação (Crioestaminal, Menino ou Menina - Determinação do sexo do bebé, 2011).



★ BabyGene

Análise de fatores genéticos associados a suscetibilidades e/ou intolerâncias. Estas doenças desenvolvem-se quando existe predisposição genética e fatores ambientais. Logo, a identificação de uma variante genética não indica que o bebé terá inevitavelmente problemas de saúde, mas, permite adotar um modo de vida e rotinas que possam evitar a exposição a fatores de risco e, assim ajudar a prevenir o aparecimento da doença ou sintomas (Crioestaminal, BabyGene - Análise de risco genético para 6 doenças, 2011).

★ Baby101

O teste Baby101 consiste numa análise à urina, por Cromatografia gasosa e espectrometria de massa, que lhe permite detetar 101 doenças raras. A maioria destas doenças podem ser tratadas ou prevenidas se detetadas a tempo. Muitas pessoas são portadoras de alterações genéticas que podem não causar sintomas ou doença, mas podem ser passadas aos seus filhos e originar doenças ou complicações graves para a sua saúde. As opções de prevenção e tratamento que a medicina tem para oferecer nem sempre são 100% eficazes, mas podem significar uma maior esperança de vida e melhorias significativas na qualidade de vida do bebé ou da criança (Crioestaminal, BABY101 - Diagnóstico de 101 doenças raras, 2011).

Serviço	Preço
Menino ou Menina	100€
BabyGene	300€
Baby101	300€

4 - Outros Serviços Crioestaminal

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: <http://www.crioestaminal.pt/pt/adeseao/>)

4.2.2 BEBÉ VIDA

A BEBÉ VIDA – CIÊNCIAS PARA A VIDA, S.A. nasceu em 2004 mas iniciou a sua atividade em 2005, sendo a segunda empresa no sector a surgir em Portugal. É uma empresa 100% Portuguesa, constituída por um conjunto de prestigiados profissionais ligados a diferentes áreas, nomeadamente à saúde, biotecnologia, economia, biologia e direito. Pela sua forte solidez financeira e pela frequente aposta na mais avançada tecnologia a Bebé Vida tornou-se uma empresa de referência nacional (BebeVida, 2010). Em 2008, a Bebé Vida deu um passo qualitativo, integralmente direcionado para a satisfação das necessidades dos seus clientes, recebendo a certificação da qualidade



pela empresa *Bureau Veritas* para a sua área laboratorial. O mesmo certificado foi estendido, em 2010, para a área de atendimento ao cliente. Nesta sequência, o laboratório Bebé Vida encontra-se integralmente certificado pela qualidade (BebeVida, 2010).

A Bebé Vida disponibiliza o serviço de criopreservação de CE do SCU e de células mesenquimais do TCU de neonatos, para utilização familiar, por um período de 20 ou 25 anos. Paralelamente é efetuada a conservação de um fragmento do cordão umbilical, em seroteca fetal (também conhecida como banco materno-fetal ou banco paralelo) para realização de testes complementares (BebeVida, 2010).

O SCU tem assumido uma importância extrema no tratamento de doenças hematológicas, e por sua vez, as células mesenquimais presentes no tecido do cordão umbilical são reconhecidas como uma mais-valia no tratamento da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro, em transplantes hematopoiéticos em contexto alogénico (BebeVida, 2010).

Em Fevereiro de 2012, o laboratório da Bebé Vida recebeu a autorização do Ministério da Saúde, através da Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação (ASST) para a prestação dos serviços de análise, processamento e criopreservação de células estaminais mesenquimais do tecido do cordão umbilical, de acordo com a Lei 12/2009 de 26 de Março (BebeVida, 2010).

A conservação do sangue é feita em Portugal, no Instituto Europeu de Biomedicina (IEB), sob total controlo e responsabilidade deste. O laboratório encontra-se devidamente certificado pela norma de qualidade NP EN ISO 9001:2008 (BebeVida, 2010).

Kit de colheita

Para se aderir ao serviço de criopreservação da Bebé Vida deve-se, em primeiro lugar, solicitar o kit de recolha de sangue. Pode fazer-se esta solicitação através de uma das seguintes formas: pedido telefónico, via online, por fax, presencialmente ou obtê-lo através de uma farmácia.

A Bebé Vida aconselha a que o kit seja adquirido 1 a 2 meses antes da data prevista para o parto. No entanto, em situações de emergência (em que o parto ocorra no próprio dia) pode-se solicitar um kit urgente diretamente à Bebé Vida ou através de um ponto de venda SOS da empresa.



23 - Composição do kit de colheita da Bebê Vida

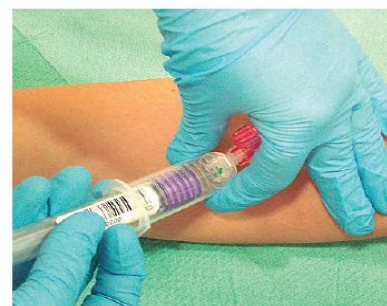
O kit Bebê Vida contém, no seu interior, os componentes necessários para que seja efetuada a recolha do SCU, a recolha do sangue materno e fragmento do cordão umbilical, quando aplicável.

É composto também por uma pasta de documentação (Consentimento Informado, Contrato de Prestação de Serviços, Formulário de Identificação, Questionário Clínico, Relatório de Colheita), que deverá ser lida e alguns desses documentos deverão ser assinados e devolvidos conjuntamente com o sangue para o laboratório de Bebê Vida (BebeVida, 2010).

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

No dia do parto, a colheita da amostra de sangue é efetuada pelo Profissional de Saúde (Obstetra, Parteira/o e Enfermeira/o) que assiste ao parto. Este ato é completamente indolor para a mãe e para o bebé. E é importante que seja colhido o maior volume de sangue possível.

O profissional de saúde recolherá, também, uma amostra de sangue periférico da mãe que servirá para análises pós-parto, que são enviadas junto com as restantes amostras biológicas (BEBEVIDA, 2010).



24 - Colheita de sangue periférico materno



Transporte

Após os profissionais de saúde acondicionarem as amostras biológicas colhidas e entregarem o kit ao pai ou a um familiar/amigo, estes devem contactar com brevidade, a transportadora, respeitando os horários de funcionamento da mesma.



25 - Acondicionamento das amostras Biológicas

Se o parto ocorrer fora destes horários, deve-se aguardar pelas 9h do dia seguinte para que possa estabelecer o contacto com a transportadora, garantindo assim um dos compromissos de qualidade no processamento do sangue dentro das 48h, após o parto (BebeVida, 2010).

Receção do Kit e Processo de Criopreservação

No Laboratório, os técnicos qualificados da Bebé Vida recebem o kit e procedem à análise, processamento e criopreservação da amostra.

Aproximadamente após 6 semanas do nascimento do bebé, os pais são informados, por carta, dos resultados dos testes efetuados ao sangue. Caso o sangue reúna as condições necessárias e exigidas pelo laboratório será criopreservado e a Bebé Vida enviará aos pais um relatório detalhado onde constam o número total de células estaminais criopreservadas e o grupo sanguíneo do bebé.

Para que a amostra seja criopreservada, esta deve reunir os seguintes requisitos:

- volume > 36ml
- viabilidade celular > 80%
- número total de células nucleadas > 200 Milhões
- total de células CD34+ > 2 Milhões
- marcadores das hepatites B e C, HIV 1 e 2, Sífilis negativos.

O relatório de criopreservação faz-se acompanhar da fatura alusiva à segunda fase do pagamento: criopreservação. Se a amostra apresentar coágulos não permitindo o



isolamento das células ou não tenha um número suficiente de células estaminais vivas que permitam a sua criopreservação, os pais são informados por escrito de que não foi possível concretizar a criopreservação, com o respetivo relatório em anexo. Neste caso, o processo fica encerrado e não haverá lugar ao pagamento, dado que a amostra não foi criopreservada. Contudo, por vezes, existem amostras de sangue que, segundo os padrões científicos pré-definidos, contêm um nº de células estaminais próximo do adequado, mas ainda insuficiente para uma terapia celular. Porém existem centros de terapia celular que aceitam uma quantidade mais reduzida de células, para algumas terapias experimentais. Neste caso, o laboratório da Bebé Vida entrará em contacto com os pais e estes poderão decidir pela criopreservação da amostra (BebeVida, 2010), ou não.

Serviços/Preços

★ **Opção A: 25 Anos Sangue**

- Criopreservação das Células do Sangue do Cordão Umbilical (SCU):
- Isolamento e Criopreservação das CE Hematopoiética;
 - Seroteca Fetal:
- Amostra de Plasma do SCU
- Amostra de Glóbulos Vermelhos do SCU
- Amostra de Plasma do Sangue Periférico Materno
- Fragmento do Tecido do Cordão Umbilical
 - Determinação do Grupo Sanguíneo do Bebé
 - Plano Proteção Saúde:
- Plano de Proteção de Saúde (válido por 25 anos)

Em caso de necessidade de utilização do sangue do cordão umbilical para terapia celular, a Bebé Vida, participará com até 20 mil euros, os custos da terapia celular de acordo com as doenças abrangidas pelo Plano. O Plano Proteção de Saúde é válido para o próprio bebé e familiares diretos (pai, mãe e irmãos) e disponibilizado imediatamente, sem burocracias (Preçário Bebé Vida, 2010).

★ **Opção B: 25 anos Tecidos**

- Criopreservação das Células do Tecido do Cordão Umbilical (TCU)
- Isolamento e Criopreservação das Células Estaminais Mesenquimais (Preçário Bebé Vida, 2010).



★ **Opção C: Bebê Vida Plus**

- Testes Genéticos Bebê Vida Plus
- Bebê Vida Plus é um conjunto de testes realizados a partir do SCU do bebê, recolhido no momento do parto. Estes testes têm como objetivo identificar doenças comuns no recém-nascido que habitualmente não são pesquisadas. Estas doenças desenvolvem-se quando estão presentes variantes genéticas de predisposição e fatores ambientais.

Composição do teste:

- Intolerância à Lactose (gene MCM6)
- Intolerância à Frutose (gene ALDOB)
- Doença Celíaca (HLA DQ2 e DQ8)
- Sensibilidade aos UV (gene MC1R)
- Alfa-1 Antitripsina (gene SERPINA1)
- Hemocromatose (gene HFE) (Preçário Bebê Vida, 2010)

★ **Pack Bebê Vida 1: 25 Anos SCU + TCU**

- Oferta do kit
- Dedução do valor pago pelo KIT em caso de ambas as criopreservações decorrerem com sucesso.
 - Criopreservação das Células do Tecido do Cordão Umbilical (TCU)
- Isolamento e Criopreservação das CE Mesenquimais
 - Criopreservação das Células do sangue do Cordão Umbilical (SCU)
- Isolamento e Criopreservação das CE Hematopoiéticas
 - Seroteca Fetal
- Amostra de Plasma do SCU
- Amostra de Glóbulos Vermelhos do SCU
- Amostra de Plasma do Sangue Periférico Materno
- Fragmento do Tecido do Cordão Umbilical
 - Determinação do Grupo Sanguíneo do Bebê
 - Plano Proteção Saúde
- Plano Proteção de Saúde - válido por 25 anos.

★ **Pack Bebê Vida 2: 25 Anos SCU + TCU + Testes Genéticos**

- Oferta do Kit
- Criopreservação das Células do Tecido do Cordão Umbilical (TCU)
- Isolamento e Criopreservação das CE Mesenquimais
 - Criopreservação das Células do sangue do Cordão Umbilical (SCU)



- Isolamento e Criopreservação das CE Hematopoiéticas
 - Seroteca Fetal
- Amostra de Plasma do SCU
- Amostra de Glóbulos Vermelhos do SCU
- Amostra de Plasma do Sangue Periférico Materno
- Fragmento do Tecido do Cordão Umbilical
 - Determinação do Grupo Sanguíneo do Bebê
 - Plano Proteção Saúde
- Plano Proteção de Saúde - válido por 25 anos.
 - Testes Genéticos Bebê Vida Plus (Preçário Bebê Vida, 2010).

	Kit Criopreservação	90€	Total Kit + Serviço
Criopreservação 25 anos	Sangue do Cordão Umbilical	1400€	1490€
	Tecido do Cordão Umbilical	995€	1085€
	Testes bebé Vida Plus	300€	-
	Pack Bebê Vida 1 (Sangue + Tecido + Oferta do kit)	1890€	Oferta do Kit
	Pack Bebê Vida 2 (Sangue + Tecidos + Testes + Oferta do kit)	2190€	Oferta do kit

5 - Serviços Bebê Vida

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte:

http://www.bebevida.pt/subcanais_n1.asp?id_subcanal_n1=240&id_canal=121)

Outros Serviços

★ Determinação do Sexo Fetal

Durante a gravidez, uma pequena quantidade de células fetais passa para o sangue materno (entre 1 a 6 células por cada mililitro de sangue materno). Através da técnica de PCR (reação de amplificação em cadeia), é possível detetar pequenas quantidades de ADN fetal que circula no sangue da grávida. Deste modo, e salvo algumas exceções, se existir material genético do cromossoma Y no sangue de uma mulher grávida, terá de ser proveniente de um feto do sexo masculino – o que significa que a mãe está grávida de um menino. Por outro lado, a identificação de um feto do sexo feminino é feita por exclusão, isto é, a ausência de material genético do cromossoma Y no sangue de uma mulher grávida significa que a mãe está grávida de uma menina (BebeVida, 2010).



★ Babiage

O Babiage é um ursinho que tem no seu interior uma caixa musical que emite os sons que o bebé ouviu durante o tempo de gestação, proporcionando-lhe calma e bem-estar. O reconhecimento dos sons ouvidos no interior da barriga da mãe proporcionam ao bebé um efeito relaxante, o que facilita o seu descanso (BebeVida, 2010).

Determinação do Sexo Fetal	95€
Babiage - Doodoo	46€

6 - Outros Serviços Bebê Vida

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: http://www.bebevida.pt/subcanais_n1.asp?id_subcanal_n1=240&id_canal=121)

4.2.3 CRIOVIDA

O Laboratório CRIOVIDA está localizado nas instalações do Tecmaia (Parque de Ciência e Tecnologia da Maia), na Moreira da Maia – Porto (Criovida, 2012), desde 2008.

O laboratório Criovida presta um serviço de criopreservação das células estaminais, recolhidas no momento do parto, do cordão umbilical do bebé pelo prazo de 25 anos, assim como as amostras do banco paralelo. Nestes laboratórios da Criovida têm-se implementado um sistema de Gestão de Garantia da Qualidade trabalhando-se no sentido de manter a certificação do Sistema de Garantia da Qualidade segundo as Normas ISO 9001 (Criovida, 2012), certificada pela TÜV Rheinland.

Os processos de recolha, transporte, processamento e criopreservação das células estaminais do SCU são efetuados de acordo com os padrões recomendados pela NETCORD, extensão do European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT/EUROCORDER, que visa o estabelecimento de padrões de qualidade elevados internacionais para os Bancos de Sangue do Cordão Umbilical e da Medula Óssea.

Num futuro próximo pretendem que as suas atividades sejam acreditadas pela Joint Accreditation Committee of ISCT – Europe and EBMT (JACIE). A acreditação pela JACIE permite que sejam reconhecidos na Europa como cumpridores dos padrões de qualidade das práticas médicas e laboratoriais para transplante de células estaminais e terapias celulares (Criovida, 2012).

A 15 de Março de 2011, a Criovida publicou no seu site que obteve a autorização do Ministério da Saúde, através da Autoridade para os Serviços de Sangue e de Transplantação (ASST), para recolher, processar e criopreservar o sangue do cordão umbilical (Criovida, 2012).

Para a Criovida a ética, os seus procedentes e o bem-estar das famílias são princípios invioláveis, pelo que não existe qualquer atividade de investigação nos seus laboratórios que não seja a procura contínua da melhoria da qualidade dos procedimentos e equipamentos. Neste sentido, a Criovida desenvolveu parcerias de investigação e formação contínua em relação às metodologias e equipamentos envolvidos no processamento e criopreservação de células estaminais do SCU (Criovida, 2012).

Kit de colheita

A Criovida detém de um kit, certificado pela UN3373 (Norma Internacional de Transporte de Amostras Biológicas) de transporte refrigerado, uma vez que o transporte das células estaminais do cordão umbilical ao ser refrigerado, tem vantagens relativamente à viabilidade das células assim como no controlo da multiplicação microbiológica (Criovida, 2012).



26 - Composição do Kit Criovida

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

Os pais ao receberem o Kit CRIOVIDA de colheita do SCU, para além de uma caixa com todos os materiais necessários (dispositivos médicos com marcação CE) para fazer a colheita, que se encontram e que devem manter-se selados até à altura do parto (Kit), encontraram também no interior da embalagem dois envelopes com os seguintes documentos:

Envelope com documentação para os Pais:

- Instruções gerais para os pais;
- Componentes do Kit CRIOVIDA Bebê;



- Formulário de Dados Pessoais;
- Contrato de Prestação de Serviços (em duplicado);
- Consentimento Informado;
- Questionário clínico a ser preenchido pelo médico assistente

E um envelope com documentação para os Profissionais de Saúde:

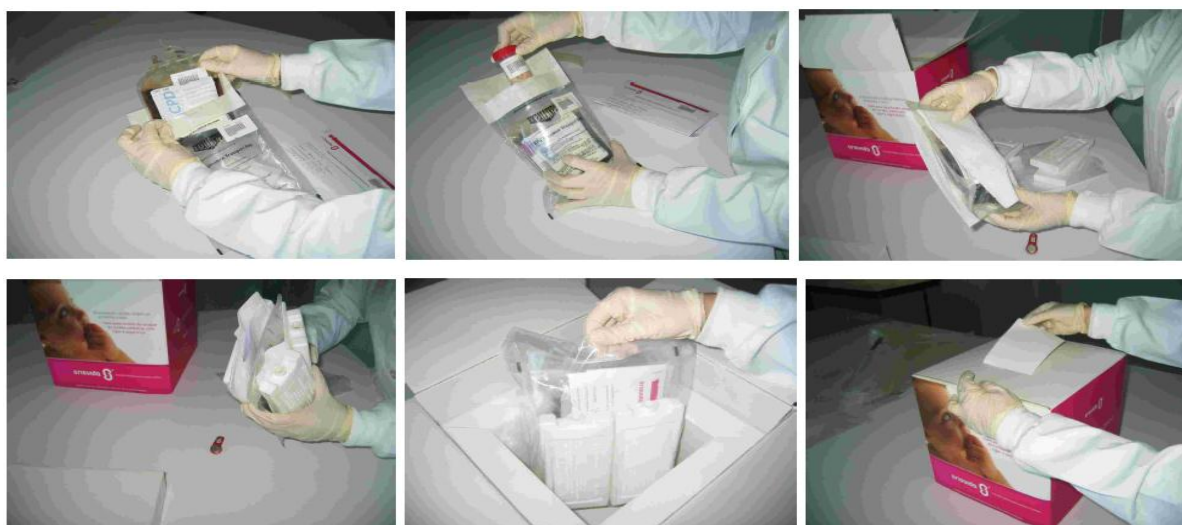
- Componentes do Kit CRIOVIDA Bebê;
- Manual de procedimentos para a recolha de SCU;
- Relatório de Colheita do Sangue do Cordão Umbilical a ser preenchido pela equipa médica que assiste ao parto;
- Formulário de Biovigilância;
- Envelope dirigido ao Diretor Clínico do Laboratório Criovida para envio do Relatório de Colheita (Criovida, 2012).

A Criovida aconselha a recolher o SCU quando a placenta se encontra no útero e o bebé está separado da mãe (ou seja, após o nascimento, natural ou por cesariana) (Criovida Procedimentos).



27 - Imagens do Procedimento de recolha do SCU da Criovida

Transporte



28 - Imagens do Acondicionamento das amostras recolhidas



Após o acondicionamento das amostras biológicas recolhidas, a caixa é devidamente selada e entregue aos Pais ou Representantes legais do bebé, estes deverão entrar em contacto com a Linha CRIOVIDA nº 808 106 106 onde ser-lhes-ão fornecidas todas as indicações para se realizar o transporte das amostras recolhidas até ao Laboratório Criovida (Criovida Procedimentos).

A empresa é especializada no transporte de produtos biológicos e garante o transporte dos kits, não os misturando com outro tipo de produtos (Criovida, 2012).

Receção do Kit e Processo de Criopreservação

Após o processamento com sucesso, e caso as análises efetuadas ao SCU estejam conformes, é emitido um certificado onde se menciona o volume de sangue do cordão umbilical criopreservado, nº total de células estaminais vivas (CD34+), viabilidade celular e pesquisa microbiológica. Juntamente com este certificado é enviado um Relatório Técnico que descreve os passos mais importantes realizados em cada uma das fases de Colheita, Transporte, Processamento e Criopreservação do SCU (Criovida, 2012).

O sangue é guardado num saco com dois compartimentos separados para que se possa usufruir de duas utilizações distintas: para Transplante, em caso de doença hemato-oncológica (como uma Leucemia, por exemplo) e para Medicina Regenerativa, para reconstruir tecido ou órgão que esteja irreversivelmente lesado (necessidade de reconstrução de uma fratura óssea, por exemplo) (Criovida, 2012).

Estes sacos de criopreservação que guardam o SCU do bebé encontram-se protegidos com um chamado saco de segurança, selado. Este procedimento evita a possibilidade de ocorrência de uma contaminação cruzada no contentor de criopreservação, por exemplo por priões (Criovida, 2012).

Para além da criopreservação das células estaminais, a Criovida faz em simultâneo o armazenamento, durante 20 anos num banco paralelo, de amostras de: plasma; duas amostras de SCU processado, um fragmento do cordão umbilical do bebé e sangue periférico materno recolhido no dia do parto.

Este banco paralelo, à semelhança dos bancos públicos, permite aos pais (mediante pedido formal do médico assistente) terem acesso a serviços de diagnóstico suplementares, a qualquer momento. O médico pode assim comprovar e validar a qualidade da amostra do sangue do cordão umbilical criopreservado, para transplante (Criovida, 2012).



Serviços/Preços

	Kit Criovida Bebê	90€	Total Kit + Serviço
25 Anos	SCU + Sangue Periférico materno + Fragmento do Cordão Umbilical	1200€	1290€
	SCU + TCU + Sangue Periférico materno + Fragmento do Cordão Umbilical	1750€	1840€
	Kit Criovida Gémeos	120€	
25 Anos	SCU + Sangue Periférico materno + Fragmento do Cordão Umbilical	1800€	1920€
	SCU + TCU + Sangue Periférico materno + Fragmento do Cordão Umbilical	2625€	2745€

7 - Serviços Criovida

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: <http://www.criovida.pt/index.aspx>)

★ Kit Criovida Bebê

- Processamento e Criopreservação de células estaminais do SCU, do sangue periférico materno e do fragmento de cordão umbilical, durante 25 anos;
- Processamento e criopreservação das células estaminais Do SCU + TCU por 25 anos (Kit Criovida Bebê, 2012).

★ Kit Criovida Gémeos

- Processamento e criopreservação de células estaminais do SCU, do sangue periférico materno e do fragmento de cordão umbilical, durante 25 anos



- Processamento e criopreservação de células estaminais do SCU + TCU, do sangue periférico materno e do fragmento de cordão umbilical, durante 25 anos (Kit Criovida Gémeos, 2012).

Ao escolher novamente a Criovida para a criopreservação das células estaminais do cordão umbilical do 2.º bebé tem-se um desconto de 10% no valor da Criopreservação.

Outros Serviços

★ Histocompatibilidade

A primeira tentativa de se encontrar um dador compatível começa pelos irmãos, uma vez que existe 25% de probabilidades de haver um irmão HLA idêntico. Caso se solicite o Serviço de Histocompatibilidade do laboratório Criovida ficar-se-á a conhecer o perfil HLA do filho. Deste modo não será necessário retirar uma amostra do sangue do cordão umbilical criopreservado, para realizar a tipagem HLA, caso um irmão ou familiar necessite de transplantação de células estaminais hematopoiéticas. Esta análise é realizada a partir do “buffy coat” ultracongelado e armazenado conjuntamente com o SCU do bebé, decorrente do seu normal processamento para criopreservação (Serviços Criovida, 2012).

★ ADN do BEBÉ

O Serviço de ADN do bebé do laboratório Criovida permite avaliar e diagnosticar possíveis alterações cromossómicas, num laboratório de análises clínicas devidamente certificadas. Esta análise é realizada a partir do “buffy coat” ultracongelado e armazenado conjuntamente com o SCU do bebé, decorrente do seu normal processamento para criopreservação (Serviços Criovida, 2012).

★ Grupo Sanguíneo ABO Rh

O serviço grupo sanguíneo ABO Rh do bebé do laboratório Criovida permite determinar o grupo sanguíneo (sistema ABO e sistema Rh) do bebé, num laboratório de análises clínicas devidamente certificado e acreditado.

Esta análise é realizada a partir dos eritrócitos ultracongelados e armazenados conjuntamente com o sangue do cordão umbilical do bebé, decorrente do seu normal processamento para criopreservação (Serviços Criovida, 2012).



★ Hemoglobinopatias

O Serviço de Diagnóstico de Hemoglobinopatias do bebé do laboratório Criovida permite avaliar e diagnosticar as anomalias da hemoglobina, num laboratório de análises clínicas devidamente certificado e creditado.

Esta análise é realizada a partir dos eritrócitos ultracongelados e armazenados conjuntamente com o sangue do cordão umbilical do bebé, decorrente do seu normal processamento para criopreservação (Serviços Criovida, 2012).

★ Serologia do SCU e do Sangue Materno

O Serviço de Serologia do SCU e do Sangue Materno do laboratório Criovida permite repetir a realização destas análises, utilizando outros métodos, sempre que for necessário confirmar resultados por contra-análise. Esta análise é realizada a partir do plasma do sangue do cordão umbilical e do plasma do sangue periférico materno ultracongelados e armazenados conjuntamente com o sangue do cordão do seu bebé, decorrente do seu normal processamento para criopreservação (Serviços Criovida, 2012).

Histocompatibilidade	Preços sob consulta
ADN do BEBÉ	Preço conforme o tipo de análise do ADN
Grupo Sanguíneo AB0 Rh	Preços sob consulta
Hemoglobinopatias	Preços sob consulta
Serologia do SCU e do Sangue Materno	O pagamento deste serviço está incluído no pagamento da 2ª prestação de 1085 euros.

8 - Outros Serviços Criovida

(dados adquiridos a 28-11-2012, Fonte:

http://www.criovida.pt/a_criovida/mais_servicos/mais_servicos_histocompatibilidade.aspx)

4.2.4 CYTOTHERA

Em 2005 o Grupo Medinfar criou mais uma empresa do grupo, a Cytothera, que desenvolve a sua atividade na área da Biotecnologia Clínica, sendo o objetivo desenvolver serviços de Terapia Celular. A Cytothera dispõe, como apoio a este serviço, de um banco de armazenamento de células estaminais do SCU bem como de um banco de armazenamento de células estaminais do próprio cordão (Grupo Medinfar, 2005).



A Cytothera foi a empresa pioneira em Portugal e em toda a Europa a preservar as células estaminais a partir do tecido do cordão umbilical (TCU), no ano de 2008.

A empresa dedica-se à criopreservação de células estaminais e colocou este serviço no mercado com o Cytothera Cord. Com este processo, a Cytothera declara que as células isoladas têm maior compatibilidade com os familiares diretos e têm aplicações na reconstrução de tecidos, músculos e cartilagem. E que também podem ser utilizadas no tratamento da diabetes tipo 1 e lesões resultantes de AVCs trombóticos (Cytothera, Cytothera, 2005).

As células estaminais do tecido do cordão umbilical são separadas do tecido, concentradas e purificadas por cultivo e criopreservadas em suspensão, garantindo a viabilidade e competência celulares e um elevado grau de qualidade e pureza das células mesenquimais obtidas, cumprindo as mesmas com todos os critérios de identidade e manutenção do carácter estaminal definidos pela ISCT (International Society for Cellular Therapy). A Cytothera não criopreserva fragmentos de tecido intacto, nem produtos resultantes da digestão do tecido do cordão umbilical, onde para além do facto das células mesenquimais se encontrarem em número reduzido, as mesmas se encontram contaminadas com outras células não estaminais, como células sanguíneas, células endoteliais e fibroblastos (Cytothera, Cytothera, 2005).

A Cytothera também disponibiliza no mercado o serviço Cytothera Baby que também recolhe e criopreserva as células, mas aqui a partir do SCU (aicep, 2012).

A equipa da Cytothera é composta por técnicos qualificados em diferentes áreas científicas e também por uma equipa comercial experiente. Além disso, o facto de estar inserida no Grupo Medinfar faz com que esteja associada a uma grande equipa de profissionais de saúde e gestores que acrescentam valor aos serviços da Cytothera (Cytothera, 2005).

A Cytothera, empresa pioneira na criopreservação de células estaminais mesenquimais acaba de internacionalizar o método de criopreservação destas células para o Instituto Karolinska (Suécia), com o objetivo de realizar estudos pré-clínicos que permitirão utilizar as células estaminais mesenquimais no tratamento de várias doenças. O projeto terá a duração de um ano e representa um investimento de 250 mil euros, avança a companhia, em comunicado de imprensa (rcmpharma, 2011).

Esta parceria vem internacionalizar a tecnologia utilizada pela Cytothera, desenvolvida pela ECBio, no isolamento de células mesenquimais da matriz do cordão umbilical, com o objetivo de realizar novos estudos que vão permitir a utilização destas células no tratamento de várias doenças como a doença de Crohn (doença inflamatória dos



intestinos) e a doença do enxerto contra o hospedeiro (doença resultante de transplantes de medula óssea) (rcmpharma, 2011).

A Cytothera é uma empresa certificada pela norma ISO 9001:2000 e foi constituída de acordo com as normas JACIE (*Joint Accreditation Committee of ISCT – European and EBMT*) (Portugalglobal, 2009).

De forma a poder garantir um Serviço de excelência, as salas de processamento de amostras da Cytothera foram construídas de acordo com os requisitos das Boas Práticas de Fabrico de produtos estéreis (de acordo com Anexo 1 das GMP) e encontra-se certificada pela norma ISO 9001:2008 (Cytothera, Cytothera, 2005).

Kit de colheita

Após a adesão online a um dos serviços Cytothera é enviado aos pais um Kit de colheita.

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

O sangue deve ser preferencialmente colhido antes da expulsão da placenta. Nos casos em que a colheita é feita ainda com a placenta dentro do útero, o volume de sangue é maior pois as contrações daquela facilitam o fluxo de sangue para o saco.

No caso de ocorrer expulsão da placenta (antes ou durante o procedimento de recolha), esta deve ser massajada para facilitar a recolha. O cumprimento das condições de assepsia é muito importante durante o procedimento de recolha.

O processo de recolha não interfere nunca no normal desenrolar do parto. Os Profissionais de Saúde deverão sempre prestar todos os cuidados à mãe e bebé antes de proceder à recolha (Cytothera, 2005).

O volume médio recolhido varia entre 90 e 100mL de sangue do cordão e da placenta. No entanto, em algumas situações não é possível recolher um volume tão elevado, recolhendo-se volumes por vezes inferiores a 30mL. Se a quantidade de sangue recolhida for muito baixa, existe a probabilidade de a proporção entre o sangue e o anticoagulante ser superior a 25% e ocorrer a morte das células existentes no sangue.

O saco estéril de recolha do sangue do cordão umbilical deve ser colocado dentro da caixa isotérmica e deverão ser ativadas as bolsas de arrefecimento (coldpacks) por forma



29 - Kit Cytothera

Fonte:

http://www.cytothera.pt/Portals/0/CytotheraImages/kit-plus-interior-1_grande.jpg

Consultado a: 27-06-2013



a manter as células do sangue em perfeitas condições até que cheguem ao laboratório para serem processadas.

O Kit e o recipiente de recolha são perfeitamente identificados com o código de identificação único. A equipa médica que assiste ao parto coloca e acondiciona o recipiente de recolha no Kit Cytothera.

O pedido de recolha do Kit deve ser efetuado apenas quando já for conhecida a morada completa para recolha (nome da Maternidade/Clínica/Hospital, piso, número de quarto e da cama).

No dia do parto será recolhido também sangue materno, que será posteriormente enviado para a Cytothera, juntamente com o Kit. Através de um protocolo estabelecido com o Instituto Português do Sangue, o sangue materno irá ser analisado por tecnologia PCR, garantido que não existe qualquer contaminação relativa ao HIV I, HIV II, Hepatite B, Hepatite C e VDRL (Sífilis) (Cytothera, Cytothera, 2005).

Transporte

O período de tempo entre o parto e a recolha deve ser o mínimo possível. No entanto, a Cytothera relembra que o correto acondicionamento do Kit permite manter a viabilidade das células, desde que seja mantido à temperatura ambiente e não sofra grandes variações de temperatura.

A recolha do Kit é da responsabilidade da Cytothera e é efetuada até cerca de 24h após o contacto do cliente para o número verde 800 20 41 41. De modo a tranquilizar os Pais e a facilitar esta fase do processo, quer a recolha do kit quer o seu acompanhamento até ao laboratório, são efetuados e monitorizados pela Cytothera. O transporte é realizado por empresas especializadas, e com total conhecimento dos procedimentos essenciais para manter a viabilidade das células estaminais do sangue de cordão umbilical (Cytothera, 2005).

Receção do Kit e Processo de Criopreservação

À chegada ao laboratório é efetuado um controlo de receção administrativo por forma a verificar a correta identificação do Kit e toda a documentação que o acompanha. Seguidamente é realizado um controlo de receção a nível laboratorial que permite verificar a integridade e identificação dos recipientes de recolha. O saco de sangue é então pesado, sendo rejeitado se o seu peso for inferior a 70 gramas (Cytothera, 2005).

Em nenhum momento do processamento do SCU o saco de sangue é aberto. Desta forma, são reduzidas as probabilidades de contaminação para valores mínimos. Depois



de feita a amostragem para a realização das análises, o restante sangue é processado de imediato, de forma a separar as células estaminais.

A separação das células estaminais é iniciada com a remoção dos glóbulos vermelhos e do plasma reduzindo-se, deste modo, o espaço necessário para o armazenamento. Esta redução no volume permite também reduzir a quantidade de criopreservante (DMSO), diminuindo assim, em caso de transplante, a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários associados ao DMSO, como náuseas e tonturas.

A adição deste criopreservante impede a formação de cristais de gelo no interior das células e a consequente lise e perda de viabilidade celular da unidade durante o congelamento bem como quando a unidade for descongelada. A sua adição é efetuada a uma velocidade controlada, com agitação, e á temperatura constante de 5°C.

As frações de glóbulos vermelhos e de plasma pobre são removidas por centrifugação, permitindo o isolamento da fração de células estaminais com um volume aproximado de 20mL e que contém entre 70 e 95 % das células mononucleadas iniciais.

As frações de plasma pobre e glóbulos vermelhos são destruídas por incineração.

São retiradas amostras para a realização de novos testes de microbiologia e contagem de células totais e mononucleadas. Os valores obtidos nestes testes permitem avaliar o rendimento de todo o processo.

Após estes procedimentos, a unidade é colocada num tanque de criopreservação com descida de temperatura a velocidade controlada, designado por Controlled Rate Freezer (CRF). Este equipamento permite arrefecer a amostra desde 5°C até -150°C. Quando a amostra atinge a temperatura de -150°C é retirada do CRF e colocada num sistema de criopreservação onde irá ficar armazenada por um período de 25 anos ou até que seja requisitada pelo cliente.

No final do processamento, é realizada uma amostragem de forma a determinar o número de células e a viabilidade celular. Este procedimento permite contabilizar o número de leucócitos, o número de células mononucleadas e o número de células CD34+.

São igualmente realizados ensaios de microbiologia para detetar contaminações.

A contaminação das células hematopoiéticas não implica necessariamente o seu descarte. No caso de contaminação é identificado o contaminante e realizado um antibiograma que permitirá identificar os antibióticos a que o microrganismo contaminante é sensível. Isso poderá permitir a utilização futura das células estaminais (Cytothera, 2005).



Serviços/Preços

★ Cytothera Baby

O serviço Cytothera Baby permite recolher, processar e criopreservar células estaminais obtidas a partir do sangue do cordão umbilical do seu bebé, para eventual utilização futura (Cytothera, 2005).

★ Cytothera Cord

O serviço Cytothera Cord permite recolher, processar e criopreservar células estaminais obtidas a partir do tecido do cordão umbilical do seu bebé, para eventual utilização futura (Cytothera, 2005).

★ Cytothera Plus

O serviço Cytothera Plus permite recolher, processar e criopreservar células estaminais obtidas a partir do sangue e do tecido do cordão umbilical do seu bebé, para eventual utilização futura. O serviço Cytothera Plus é equivalente ao conjunto dos serviços Cytothera Baby e Cytothera Cord (Cytothera, 2005).

				Total
25 Anos	Cytothera Baby	Kit	50€	800€
		SCU	750€	
	Cytothera Cord	Kit	50€	800€
		TCU	750€	
	Cytothera Plus	Kit	70€	1580€
		SCU + TCU	1510€	

9 - Serviços Cytothera

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: <http://www.cytothera.pt/pt/Pre%C3%A7os.aspx#CustosDoServico>)

4.2.5 BIOTECA

A Bioteca S.A. é o primeiro laboratório de criopreservação em Portugal, tratando-se de uma empresa de vanguarda de capital em que participam o Grupo Lena, um dos maiores grupos económicos do país, a InovCapital que é a Sociedade de Capital de Risco de referência do Ministério da Economia e da Inovação (bioteca, bioteca, 2007).



Este Banco tem como missão disponibilizar os avanços mais recentes de biotecnologia e biomedicina para a melhoria da saúde e do bem-estar dos seus clientes, com base nos mais avançados padrões científicos de qualidade e segurança. As instalações laboratoriais e de investigação e desenvolvimento localizam-se no Polo Tecnológico de Lisboa, proporcionando todas as infraestruturas necessárias à implementação da tecnologia de criopreservação de células estaminais, nomeadamente laboratórios completamente equipados segundo os mais modernos conceitos de funcionalidade, higiene e segurança, e com uma equipa altamente qualificada e dotada, capaz de assegurar os mais elevados índices de fiabilidade e desempenho técnico (bioteca, 2007).

É no laboratório da Bioteca que se encontra a primeira unidade de células estaminais do cordão umbilical guardada em Portugal em Setembro de 2005.

Recorrendo aos mais recentes avanços científicos e tecnológicos na área da biotecnologia e com uma vasta de equipa, a Bioteca aposta fortemente na Investigação e Desenvolvimento (I&D). Esta constante inovação permitiu-lhe atingir em 2007 a posição de Laboratório Líder em Criopreservação na Península Ibérica (bioteca, 2005).

Foi o primeiro laboratório de criopreservação com certificado NP EN ISO 9001 emitido pela APCER (entidade acreditada pelos organismos português IPAC e espanhol ENAC) (bioteca, bioteca, 2007).

A Bioteca beneficia da associação a uma rede de parceiros de génese similar que lhe permite dispor de capacidade tecnológica para realizar todo o tipo de testes bioquímicos, imunológicos e genéticos (bioteca, bioteca, 2005).

Hoje são mais de 80 as doenças tratadas ou curadas através do transplante das células estaminais do cordão umbilical, e com a evolução da investigação nesta área a tendência é de aumentar (bioteca, 2005).

Kit de colheita

O Kit Bioteca é o primeiro kit de recolha do sangue do cordão umbilical com REGISTO INFARMED (SCI/001/07). Este kit deve ser solicitado à Bioteca através do preenchimento do Formulário de Subscrição de Serviços Bioteca.

O kit contém um conjunto de documentação com instruções incluídas, com as informações necessárias para a recolha e



30 - Composição do Kit Bioteca



envio da amostra para os seus laboratórios em Portugal. Este dispositivo deve ser aberto apenas pela equipa médica que irá proceder à recolha de sangue (bioteca, bioteca, 2005).

Existe um conjunto de documentos que serão enviados com o kit e que devem ser devolvidos preenchidos à Bioteca até 15 dias antes do parto para que o processo possa ser avaliado e autorizado pelo médico responsável:

- Contrato de criopreservação: devolver uma cópia assinada e rubricada;
- Autorização de débito direto (bioteca, bioteca, 2005);
- Questionário de rastreio à mãe: para preencher em conjunto com o seu médico assistente;
- Análises pré-parto da mãe: a mãe deverá efetuar análises à hepatite B (AgHBs), hepatite C, HIV I e II, CMV e Sífilis, e outras que o seu médico considere necessárias.

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

A Bioteca disponibiliza um serviço de recolha e conservação de células estaminais provenientes do cordão umbilical de recém-nascidos, que deve ser subscrito um a dois meses antes da data prevista para o parto.

Antes do parto, os pais recebem um kit, onde se encontram todos os materiais necessários para a recolha e envio do sangue, que devem levar para a maternidade. No momento do parto, depois de cortada a ligação do cordão umbilical ao bebé, extrai-se o sangue para um saco fornecido para o efeito, através de um processo totalmente seguro e indolor (bioteca, bioteca, 2005).

Transporte

Uma vez recolhido o SCU e uma amostra de sangue materno, este deverá ser acondicionado e enviado, dentro do kit, para o laboratório através de correio especial (acordo prévio estabelecido pela Bioteca), que também deve ser contactado na altura da recolha, de modo a que a expedição do material a processar decorra com a máxima brevidade (bioteca, bioteca, 2005).

Receção do Kit e Processo de Criopreservação

O sangue recolhido é então processado de modo a isolar todas as células estaminais e acondicioná-las para a sua criopreservação em condições ideais. Todas as amostras são convenientemente identificadas por meio de um sistema de códigos de barras, de modo a garantir a sua recuperação imediata, caso tal venha a ser necessário. O sistema de congelamento em azoto líquido permite a sua conservação por um período de vários



anos, segundo os mais modernos conceitos de funcionalidade, higiene e segurança (bioteca, bioteca, 2005).

A criopreservação consiste no armazenamento de amostras biológicas a baixas temperaturas (-196°C), às quais cessa toda e qualquer atividade biológica, mantendo as células num estado de vida suspensa. Para atingir este estado é fundamental que o processo de congelamento seja efetuado de modo a assegurar que a viabilidade da amostra biológica não seja comprometida, pois um congelamento inadequado pode acarretar a formação de cristais de gelo que podem destruir as estruturas intracelulares de modo irreversível. Assim, é de importância crucial que o congelamento seja efetuado a um decréscimo de temperatura controlado, utilizando agentes de criopreservação que evitem a formação dos cristais de gelo. Uma criopreservação efetuada convenientemente permite conservar material biológico por tempo indeterminado, que pode ir até várias dezenas de anos, à luz dos conhecimentos atuais (bioteca, bioteca, 2005).

Serviços/Preços

	Kit de recolha	125€	Total Kit + Serviço
20 Anos ou 20 + 5 Anos	SCU	1275€ (ou + 5x59€)	1400€ (ou 1695€)
25 Anos		1525€	1650€
25 Anos	Bioteca Proteção (SCU)	995€	1120€
	Bioteca Segurança (SCU + BI Genético ou Testes Bebé Saúde Preventiva + Grupo Sanguíneo do Bebé ABO Rh)	1.375€	1500€
25 + 5 Anos	Bioteca Total 30 (SCU + BI Genético + Testes Bebé Saúde Preventiva + Grupo Sanguíneo do Bebé ABO Rh)	1.995€	2120€

10 - Serviços Bioteca

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: <http://www.bioteca.pt/solicitar.asp>)



★ **Bioteca Proteção**

Criopreservação pelo período de 25 anos

★ **Bioteca Segurança**

Criopreservação pelo período de 25 anos

BI Genético ou Testes Bebé Saúde Preventiva

Grupo Sanguíneo do Bebé ABO Rh.

★ **Bioteca Total 30**

Criopreservação pelo período de 25 + 5 anos

BI Genético + Testes Bebé Saúde Preventiva + Grupo Sanguíneo do Bebé ABO Rh
(Preços Bioteca).

Outros Serviços

Grupo Sanguíneo do Bebé	30€
Serviço BI Genético	400€
Testes Bebé – Saúde Preventiva	400€

11 - Outros Serviços Bioteca

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: <http://www.bioteca.pt/solicitar.asp>)

4.2.6 CRIOBABY

A CRIOBABY é uma multinacional com presença em vários países europeus e está autorizada pelo Ministério da Saúde Português, através da ASST - Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação para os serviços de criopreservação de sangue e tecido do cordão umbilical.

Trabalham com um laboratório português - Biosckin, com várias autorizações internacionais e que está sediado em Portugal, recebendo diariamente dezenas de amostras de sangue e tecido do cordão umbilical provenientes de vários países europeus (criobaby, 2011).

A sua equipa é constituída por profissionais com larga experiência na área da Biotecnologia, com especial incidência na criopreservação de células estaminais do sangue do cordão umbilical (criobaby, 2011).



Embora estejam sediados em Portugal, as suas fronteiras não se limitam ao território nacional e, por isso, ganham volume que os permite reduzir o custo do serviço. A ligação da sua empresa a Espanha, Itália e em breve outros Países da Europa e da América do Sul, permite alterar o paradigma da Criopreservação em Portugal, com benefícios óbvios para todas as famílias.

Não podem dizer que são melhores que as restantes empresas que existem em Portugal, pois a mais recente tecnologia existente no Mundo nesta altura, está disponível em todas elas. A diferença é que a sua experiência permitiu-lhes refletir e repensar em novas soluções, mais ajustadas ao Mundo em que vivemos (criobaby, 2011).

Através do seu Plano Proteção de Saúde a Criobaby, garante uma verba até 20.000 euros caso se tenha que utilizar a amostra de sangue do cordão para uma terapia celular. Esta proteção é válida para o bebé, assim como para os familiares diretos (pai, mãe e irmãos) (criobaby, 2011).

A opção por criopreservar as amostras de sangue e tecido de cordão umbilical está hoje indubitavelmente justificada pelas inúmeras amostras já resgatadas para terapias celulares (criobaby, 2011). A Criobaby apresenta no seu *site* uma extensa lista de doenças que hoje são tratadas com sangue do cordão umbilical.

Kit de colheita

A embalagem do kit Criobaby certificada pela UN 3373 (Norma internacional de transporte de amostras biológicas) foi especificamente desenhada para assegurar um transporte refrigerado. Desta forma este kit permite manter a qualidade do sangue do cordão umbilical, possibilitando garantir a viabilidade celular e prevenir a contaminação e a multiplicação microbológica do SCU (criobaby, 2011).

Através de registadores de temperatura todos os kit Criobaby monitorizam as condições de transporte desde o momento do parto até à sua receção no laboratório. Garantindo, assim, o cumprimento da legislação portuguesa (lei nº 12/2009, de 26 de Março) e das guidelines internacionais aplicáveis ao correto transporte do SCU (criobaby, 2011).

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

A recolha do sangue e tecido do cordão umbilical realiza-se na altura do parto. Trata-se de um procedimento bastante simples, completamente indolor quer para o bebé como para a mãe. É realizada pela equipa médica que assiste ao parto (criobaby, 2011).



Receção do Kit e Processo de Criopreservação

Mal o sangue e o tecido chegam ao laboratório, são realizados inúmeros exames para avaliar o seu estado, colhendo-se uma pequena amostra para enviar para um laboratório de análises clínicas para verificar se existe alguma contaminação vírica ou bacteriana.

Desde logo se mede o volume de sangue umbilical recolhido na altura do parto. Quanto maior o volume maior será a probabilidade de sucesso na criopreservação, fazendo-se uma contagem dos leucócitos e verificando-se a sua viabilidade celular.

Concluindo que a amostra reúne as condições necessárias para mais tarde ser utilizada numa terapia celular, inicia-se o processo de separação celular: das várias células que constituem o sangue, separando-se as mais valiosas – as células estaminais.

Seguidamente avança-se para o processo de congelação, onde se começa por arrefecer a amostra até aos 4°C, adicionando ao mesmo tempo um crioprotetor – DMSO.

Dos 4°C congela-se a amostra até aos 120°C negativos. Todo este procedimento é controlado para garantir a viabilidade celular.

Findo este processo, a amostra é colocada no tanque de criopreservação, abastecido por azoto líquido, que garante uma temperatura de 196°C negativos.

A criopreservação é a técnica que possibilita que amostras de células estaminais fiquem guardadas durante longos períodos de tempo (15, 20 e 25 anos) sem que percam a sua viabilidade.

Para além do sangue do cordão umbilical, a Criobaby criopreserva gratuitamente o fragmento do cordão umbilical, também ele rico em células estaminais, bem como uma amostra do sangue periférico da mãe, pois só assim se consegue realizar exames complementares fidedignos (criobaby, 2011).

Serviços/Preços

★ Large Criobaby

- Processamento e criopreservação do Sangue do Cordão Umbilical (SCU)
- Banco Paralelo
- Plano Proteção Criobaby SCU (garante uma verba até 20.000 euros caso tenha que utilizar a amostra de sangue do cordão para uma terapia celular. Esta proteção é válida para o bebé, assim como para os familiares diretos (pai, mãe e irmãos) (criobaby, 2011))



★ **Extra-large Criobaby**

- Processamento e criopreservação do Sangue do Cordão Umbilical (SCU) e do Tecido do Cordão Umbilical (TCU)
- Banco Paralelo
- Plano Proteção Criobaby SCU (garante uma verba até 20.000 euros caso tenha que utilizar a amostra de sangue do cordão para uma terapia celular. Esta proteção é válida para o bebé, assim como para os familiares diretos (pai, mãe e irmãos) (criobaby, 2011)).

Kit		70€	Total Kit + Serviço
Large Criobaby	15 Anos	950€	1.010€
	20 Anos	1.150€	1.210€
	25 Anos	1.300€	1.360€
Extra-Large Criobaby	15 Anos	1.500€	1.560€
	20 Anos	1.700€	1.760€
	25 Anos	1.900€	1.960€

12 - Serviços Criobaby

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: <http://www.criobaby.pt/#!/precario>)

4.2.7 BIOSCKIN

A Biosckin, Molecular and Cell Therapies, S.A. é uma empresa de biotecnologia da área da saúde que tem como principal atividade a criopreservação de células estaminais do sangue do cordão umbilical e do tecido do cordão umbilical (geleia de Wharton) tendo sido desenvolvido o seu laboratório especificamente criado para o efeito em 2006. A partir desse momento, reuniram-se as condições para assegurar aos pais, níveis de excelência no processamento e criopreservação das células estaminais dos seus bebés. O laboratório da Biosckin encontra-se autorizado pelo Ministério da Saúde Português, através da Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação, especializado na recolha, transporte, processamento, isolamento, análise e criopreservação de células estaminais do sangue do cordão umbilical e do tecido do cordão umbilical (geleia de Wharton), cumprindo com todos os requisitos legais e de qualidade aplicáveis a esta



atividade, nomeadamente, a lei nº 12/2009 de 26 de Março, as recomendações da Netcord assim como da Foundation for the Accreditation of Cell Therapy (FACT).

O laboratório da Biosskin desenvolveu uma técnica para fazer o processamento e criopreservação da geleia de Wharton que advém do cordão umbilical, um processo que permite isolar um elevado número de células estaminais mesenquimais viáveis (Criovida, 2012).

Detentor de um núcleo de investigação, desenvolvimento e inovação (IDI), designado BioMat&Cell, a Biosskin dedica-se ainda ao desenvolvimento e investigação de produtos celulares visando a sua utilização em Medicina Regenerativa /Engenharia de Tecidos, em associação com biomateriais. Os processos de certificação pela norma ISO 9001 e pela NP 4457 encontram-se em fase de conclusão (BioSskin, 2011).

O Banco de células Biosskin – Molecular and Cell Therapies, SA, processa unidades sob a marca Criovida e Criobaby.

A Biosskin tem parcerias que lhe permitem a formação de uma equipa multidisciplinar na área de Medicina Regenerativa. Todas as parcerias têm por base protocolos formais que são independentes da estrutura acionista e que conferem à Biosskin uma enorme capacidade de atualização tecnológica e de avanço científico (BioSskin, 2011).

Kit de colheita

A Biosskin é um dos laboratórios Portugueses a utilizar kits de recolha de sangue do cordão umbilical e de tecido do cordão umbilical refrigerados.

O transporte das células estaminais do cordão umbilical refrigerado tem vantagens relativamente à maior viabilidade das células estaminais assim como no controlo da multiplicação microbiológica. Foi por isto que, desenvolveram um kit capaz de transportar as células estaminais a uma temperatura refrigerada durante todas as estações do ano, controlada através de um *datalogger*, que regista a temperatura de transporte das amostras, no sentido de um maior controlo de qualidade (BioSskin, 2011).

4.3 Bancos Privados em Portugal

4.3.1 CRYO-SAVE

A Cryo-Save Group N.V. é uma holding Holandesa com filiais e laboratórios associados em 38 países. Como acionistas, estão incluídos uma companhia de seguros, Mercator N.V. e um número de investidores privados (Cryo-Save S. , 2009).

Cryo-Save é o maior banco europeu especializado na colheita, isolamento e armazenamento das células estaminais e está representado em 36 países e 3 Continentes, com mais de 65.000 amostras armazenadas. Em Portugal desde 2003, e já mais de 12.000 famílias confiaram na Cryo-Save (Cryo-Save, 2009).

Tem um laboratório central em Bruxelas, Bélgica, e um laboratório associado na Alemanha. Dos diferentes países na Europa, as amostras são transportadas para estes laboratórios e são cuidadosamente processadas (Cryo-Save S. , 2009).

É um laboratório acreditado pela norma EN ISO 17025, com reconhecimento de competência técnica bem como do Sistema de Qualidade Implementado com os mais elevados padrões internacionais (Cryo-Save, 2009). Têm também implementado um abrangente sistema de Qualidade, GMP (Good Manufacturing Practice) na Alemanha.

Toda a informação pessoal acerca dos pais e do bebé é armazenada na base de dados Cryo-Save, sendo assegurada total confidencialidade (Cryo-Save, 2009).

Kit de colheita

A Cryo-Save aconselha a inscrição antecipada, de preferência 2 meses antes da data prevista para o parto. Assim que é recebido o formulário de inscrição, é enviado o kit completo de colheita de células estaminais. Este é muito simples de utilizar e a colheita de sangue do cordão umbilical deverá ser previamente acordada com o médico obstetra (Cryo-Save, 2009).



31 - Composição do Kit Cryo-Save

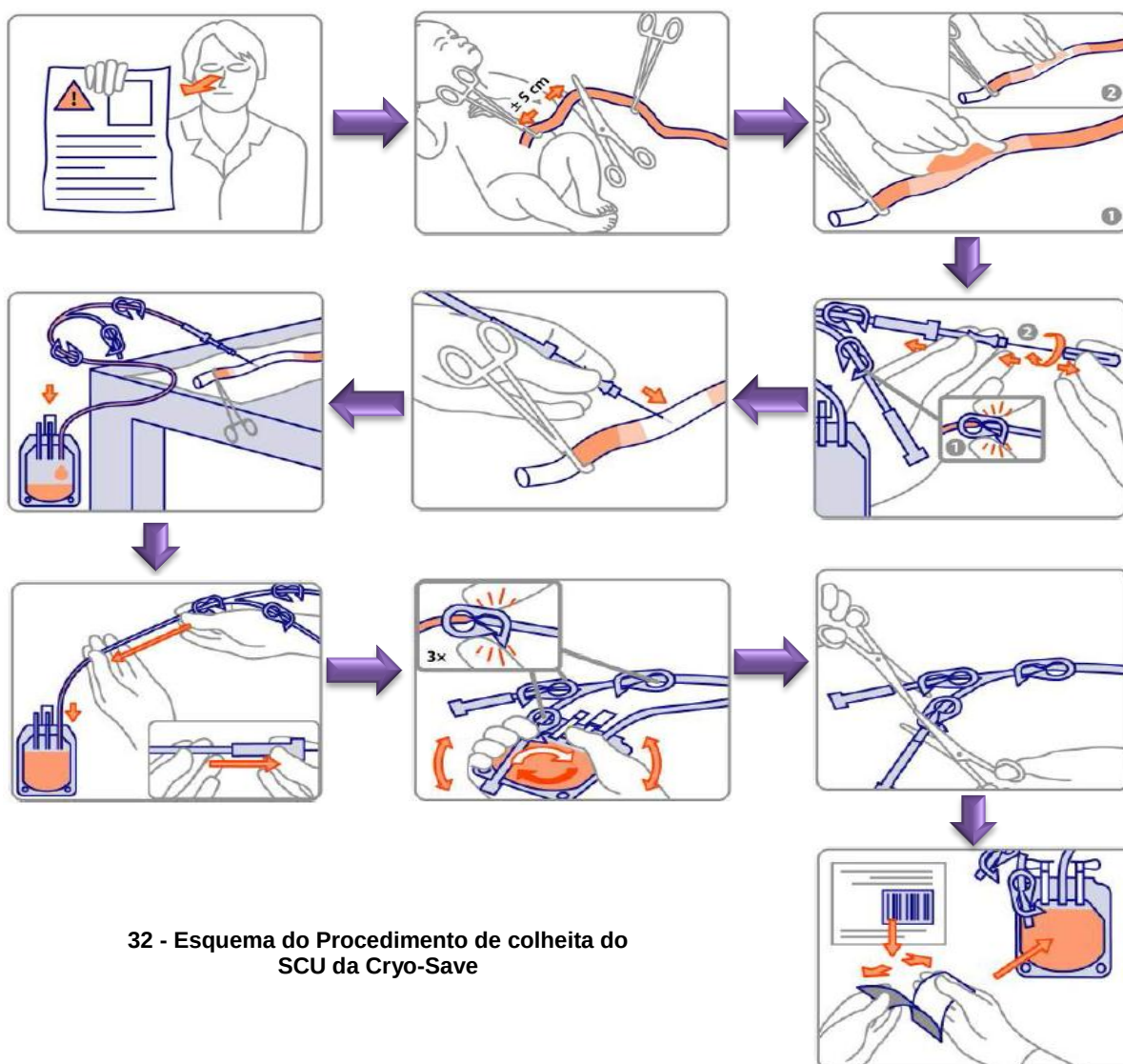
Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

Após o nascimento do bebé, o sistema de colheita Cryo-Cord permite obter sangue do cordão umbilical de forma simples e segura, para que a partir dele se obtenha uma quantidade elevada de células estaminais viáveis (Cryo-Save, 2009).

O pediatra irá garantir o bem-estar da mãe e do bebé e o médico irá recolher o sangue do cordão umbilical (P. Cryo-Save, 2012).

Nos casos em que não seja possível obter sangue do cordão umbilical, os pais não terão mais obrigações financeiras com a Cryo-Save. Contudo, a Cryo-Save não poderá devolver o depósito inicial (Cryo-Save S. , 2009).

A Cryo-Save não necessita que a mãe efetue análises. Todas as análises necessárias (HIV, Hepatite C, Hepatite B, CMV, etc.) são efetuadas por métodos de referência no sangue do cordão, e os custos são suportados pela própria empresa (Cryo-Save, 2009).





Transporte

Depois do parto, e de acondicionada a amostra de SCU, a mãe, o pai, o obstetra/ginecologista ou a enfermeira parteira, deve entrar em contacto por telefone com o laboratório, para informar onde é que se vai recolher o kit. A partir daí, o kit deverá ser entregue ou enviada ao laboratório o mais rapidamente possível, através do serviço de transporte disponibilizado pela Cryo-Save (Cryo-Save, 2009), ou seja, um serviço de correios certificado internacionalmente que levará aos laboratórios em Mechelen, Bélgica (Cryo-Save S. , 2009). O custo do serviço de transportes está incluído no preço.

O kit também pode ser entregue num dos laboratórios associados: Porto, Leiria, Lisboa, Alentejo, Algarve (Cryo-Save S. , 2009).

33 - Acondicionamento e Transporte das amostras recolhidas

Receção do Kit e Processo de Criopreservação

Na chegada ao laboratório, a amostra é verificada e preparada para armazenamento adicional (P. Cryo-Save, 2012).

O sangue é analisado no laboratório da Cryo-Save, mediante as técnicas de DNA mais atuais, para a presença de agentes infecciosos e contaminação microbiológica. Depois retiram-se as células estaminais, recontam-se e são submetidas a um controlo de qualidade. No caso de a amostra não cumprir com os requisitos mínimos, dá-se a opção ao cliente de continuar com o procedimento criogénico ou abandoná-lo, para evitar gerar mais gastos financeiros (P. Cryo-Save, 2012).

Através da marcação com 7-AAD por Citometria de Fluxo assegura-se que as células estaminais extraídas são viáveis antes de ser efetuado o armazenamento em bolsas dentro de cassetes de alumínio (P. Cryo-Save, 2012). Posteriormente, as células estaminais vitais etiquetadas, dividem-se em dois lotes e são congeladas. Um lote fica em Mechelen, Bélgica, enquanto que o outro é armazenado numa segunda instalação de armazenamento criogénico, localizada na Holanda (Cryo-Save S. , 2009). As células são então criopreservadas a -196 °C em azoto líquido (P. Cryo-Save, 2012).

Através do uso de códigos de barras individuais, podem-se localizar rapidamente as células estaminais do bebé e enviá-las ao médico que está a tratar o filho/filha.



A Cryo-Save garante que o processamento e armazenamento das células estaminais é efetuado de acordo com os padrões científicos e industriais mais exigentes. O processo completo está definido num procedimento operativo padronizado (Cryo-Save S. , 2009).

Nas áreas de armazenamento criogénico há um controlo permanente de 24 horas por dia, utilizando-se vários sistemas de alarme para obter uma segurança máxima, onde só tem acesso pessoal devidamente autorizado (Cryo-Save, 2009).

O armazenamento na Cryo-Save das células estaminais durante os primeiros vinte anos está incluído no preço. Após este período o filho pode decidir se deseja prolongar ou não o seu armazenamento (Cryo-Save, 2009).

As células estaminais são armazenadas exclusivamente para utilização do próprio dador ou familiares próximos, e nunca serão utilizadas pela Cryo-Save para qualquer outro propósito (Cryo-Save, 2009).

Após todo o processo os pais são notificados por escrito sobre todo o seu processo de armazenamento, por exemplo de que tudo correu de acordo com o planeado ou se houve algum problema com o armazenamento, o que a Cryo-Save afirma de que é raro.

Se tudo tiver corrido bem, os pais são notificados para que possa proceder ao pagamento restante. Após a cobrança e receção de todos os documentos, são enviados aos pais o respetivo recibo e certificado de armazenamento (Cryo-Save S. , 2009).

Serviços/Preços

Serviço Cryo-Save para colheita, processamento, conservação e monitorização analítica da viabilidade, durante o período de 20 anos, das células estaminais do sangue do cordão umbilical.

Depois dos primeiros 20 anos, é possível estender o contrato, por mais 20 anos.

Não existem custos adicionais para a libertação das células estaminais, desde que seja feito o pedido pelo médico, e o envio seja para um local de tratamento dentro da Europa (Cryo-Save S. , 2009).



	Kit	155€	Total Kit + Serviço
20 Anos	SCU	1040€	1195€
	Gémeos	1040€ 1ºFilho	1871€
	SCU	1040€ – 35% = 676€ 2ºFilho	
+ 20 Anos	SCU	755€	1950€
	Gémeos		2626€

13 - Serviços Cryo-Save

(dados adquiridos a 23-11-2012, Fonte: <http://www.2.cryo-save.com/portugal/precos.html>)

4.3.2 FUTURE HEALTH

A FUTURE HEALTH é o primeiro banco familiar de sangue do cordão umbilical no Reino Unido a receber uma acreditação total como banco de tecidos humanos (acreditação concedida em 2004 pela Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), do Departamento de Saúde do Reino Unido (0083/00/00/0-04)). No dia 7 de Abril de 2006, receberam uma licença total da Human Tissue Authority (HTA), de acordo com as novas Diretivas da União Europeia (EU) para Tecidos e Células (2004-2006). No dia 1 de Setembro de 2006 foram, novamente, o primeiro banco de tecidos privado a receber uma licença de 3 anos concedida pela HTA (FutureHealth, 2011).

A HTA é agora a Autoridade Competente no Reino Unido regida pelas novas Diretivas da UE para Tecidos e Células, com a responsabilidade de licenciar o armazenamento de tecidos humanos (FutureHealth, 2011).

No final de 2007 a Human Tissue Authority (HTA) inspecionou os novos laboratórios, bem como as restantes instalações e renovou a licença por mais 3 anos (Licença 22503 02-04-08) O que significa que tudo, desde a metodologia de recolha, até aos processos laboratoriais e instalações de armazenamento, tudo foi rigorosamente inspecionado e totalmente aprovado (FutureHealth, 2011).

Os laboratórios, propositadamente construídos para o efeito, seguem à risca as diretrizes do Código de Conduta para Bancos de Tecidos Humanos, as indicações para Segurança Microbiológica de Órgãos, Tecidos e Células Humanas, e as Boas Práticas de Fabrico



(GMP - Good Manufacturing Practices). Tendo aderido também a todas as directivas atuais da UE (FutureHealth, 2011).

Utiliza equipamento topo de gama para o processamento e criopreservação e obedecem aos mais rigorosos protocolos de segurança e monitorização.

A Future Health está sediada em Nottingham, no Reino Unido, onde possui laboratórios próprios, construídos de raiz, instalações de armazenamento e escritórios. Recolhe amostras de 45 países a nível mundial. Tem escritórios em 22 países. A sua rede de escritórios está a expandir-se rapidamente, de modo a ir ao encontro das necessidades de cada país e cultura.

O facto de serem uma empresa acreditada dá segurança não só aos pais, mas também aos profissionais de saúde (FutureHealth, 2011).

A FUTURE HEALTH TECHNOLOGIES Limited é, em Portugal, o único banco privado de células estaminais com uma licença específica para esta atividade, tendo sido o primeiro banco privado a obter esta acreditação em toda a Europa. Neste momento a atividade de transporte das células estaminais recolhidas em Portugal que se destinam a ser criopreservadas no laboratório em Nottingham está devidamente contratada com a empresa de transportes internacionais e expresso DHL, estando eminente a conclusão do processo de autorização para a atividade de transporte de células estaminais junto do Ministério da Saúde em Portugal (FutureHealth, 2011).

Entretanto, a Future Health tem vindo a celebrar com as diversas instituições reconhecidas como Unidades de Colheita das células estaminais os acordos de colaboração para a recolha autorizada de sangue e tecido do cordão umbilical, tal como exigido pelos serviços competentes da Direcção-Geral de Saúde.

O código de privacidade que seguem aplica-se às operações realizadas por qualquer das marcas e serviços 'Future Health', na Comunidade Europeia (FutureHealth, 2011).

A FUTURE HEALTH TECHNOLOGIES não desenvolve qualquer tipo de investigação com células estaminais, nomeadamente com células estaminais embrionárias. Existe apenas para oferecer um serviço de processamento, criopreservação e armazenamento das células estaminais do sangue e do tecido do cordão umbilical do bebé, células estas que de outra forma, seriam descartadas após o parto (FutureHealth, 2011).

Kit de colheita

O Kit de recolha inclui tudo o que o médico ou o pessoal especializado de enfermagem necessita para a recolha do sangue do cordão umbilical do bebé, bem como o contentor que permite o seu transporte seguro de volta ao laboratório (FutureHealth, 2011).

O Kit contém um saco de recolha, propositadamente concebido para o efeito, fechado dentro de uma embalagem estéril individual, com duas agulhas para facilitar a recolha e reduzir a possibilidade de contaminação. O saco contém a quantidade e o tipo correto de anticoagulante para preservação do sangue do cordão umbilical.

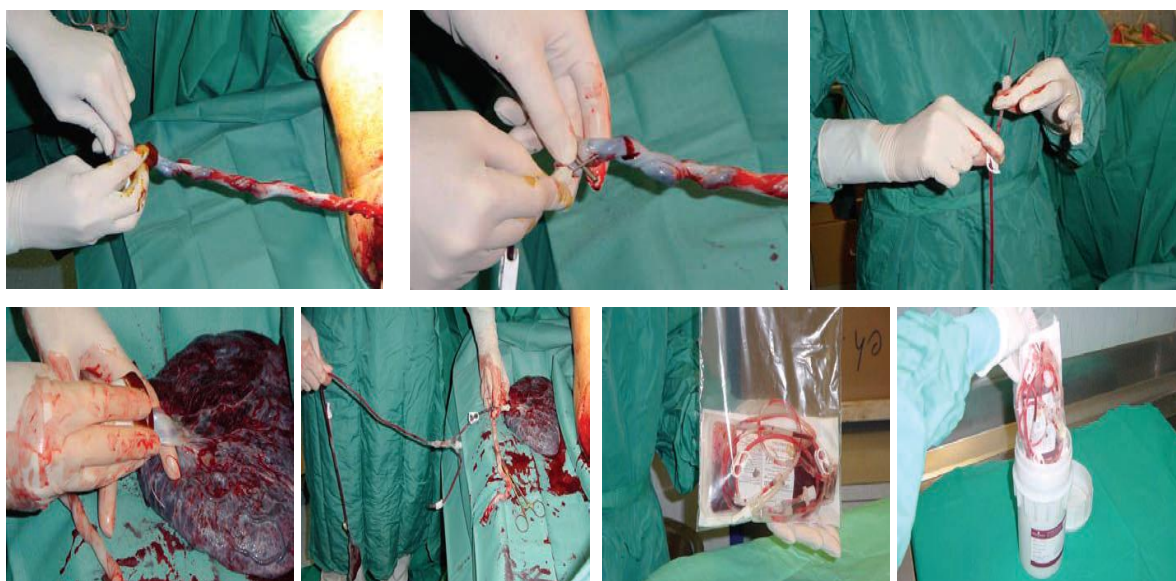
A amostra é transportada numa embalagem térmica especial, concebida pela FUTURE HEALTH, e que é acreditada de acordo com os regulamentos de segurança de transporte de substâncias biológicas (A. FutureHealth).



34 - Constituintes do kit da Future Health

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

O procedimento de recolha de sangue do cordão umbilical é um procedimento estéril mas muito simples, que utiliza a gravidade para recolher a maior quantidade possível de sangue do cordão umbilical. É conveniente que o cordão seja clamped o mais próximo possível do bebé (B.FutureHealth). Para que a amostra possa ser processada é necessário um volume mínimo de 40mL de sangue. No entanto, o saco tem capacidade para 150mL. O saco de recolha da FUTURE HEALTH, intitulado de Pall Medical já contém 25mL de anticoagulante. Quanto maior for o volume de sangue recolhido, maior será o número de células estaminais que podem ser armazenadas. Esta empresa evidencia que é importante maximizar esta oportunidade única (B.FutureHealth).



35 - Imagens do Procedimento de colheita do SCU pela Future Health

Durante todo o processo, o bem-estar da mãe e do bebé deverão ser prioridade. Se não for possível fazer a recolha, o profissional de saúde não será de modo nenhum responsabilizado(a) pelos pais ou pela FUTURE HEALTH. Isto também se aplica a qualquer dificuldade que ocorra durante a recolha (B.FutureHealth), e por isso é assinado um “Termo de Responsabilidade” facultado pela FUTURE HEALTH.

A realização de análises ao sangue da mãe é um requisito que todos os bancos de tecidos do Reino Unido que armazenam células estaminais têm de cumprir, de acordo com o 'Código de Conduta para Bancos de Tecidos' implementado pelo Ministério da Saúde do Reino Unido. Esta norma garante a segurança das células do bebé, ao prevenir a possibilidade de contaminação cruzada das células ou tecidos de outros dadores (FutureHealth, 2011).

Transporte

Após garantir que tudo se encontra na caixa do Kit de colheita, os pais ou familiares devem efetuar uma chamada de imediato para que se lhes sejam dadas as instruções adicionais, dependendo da sua localização para a amostra ser recolhida. A amostra de sangue do cordão deve chegar ao laboratório não mais do que 72 horas depois de ter sido colhida (Cordblood, 2012).

Receção do Kit e Processo de Criopreservação

Após a recolha e transporte do sangue do cordão umbilical para os laboratórios da FUTURE HEALTH, a amostra recebida é verificada, analisada e processada, sendo as respetivas células estaminais criopreservadas e armazenadas em tanques específicos,



sob as mais rigorosas condições conhecidas atualmente (atualmente, a FUTURE HEALTH tem 8 tanques de armazenamento e quarentena) (FutureHealth, 2011).

A FUTURE HEALTH tem um "método de redução de volume", um padrão da indústria que é muito superior ao armazenamento de sangue total. É usado um equipamento de separação altamente especializado para isolar a fração de buffy coat enriquecida em células estaminais hematopoiéticas. Este sistema separa a amostra de sangue total em três componentes: RBC (glóbulos vermelhos), plasma e buffy coat. Isto assegura uma elevada diminuição de RBC melhorando a viabilidade das células estaminais para criopreservação (Cordblood, 2012).

A amostra final é armazenada num saco de criopreservação (cryobag), o qual está dividido em duas câmaras independentes, o que permite a utilização múltipla de cada amostra (Cordblood, 2012). A secção principal é onde são armazenadas a maior parte das células estaminais, e a secção mais pequena pode ser utilizada para testes de histocompatibilidade. Esta secção mais pequena poderá também eventualmente servir para expansão das células, caso seja necessário e possível (tratando-se de uma área ainda em investigação). A estrutura dupla do saco permite que nem todas as células sejam descongeladas ao mesmo tempo (FutureHealth, 2011).

Uma vez que amostra segue para criopreservação é adicionado um código de barras com uma etiqueta metálica para assegurar a identificação positiva de cada amostra, e em seguida esta é selada e colocada num saco externo de proteção sendo depois este colocado num recipiente metálico para uma proteção adicional contra possíveis danos mecânicos. Estes recipientes metálicos são também identificados com um código de barras e o mesmo número singular do cryobag (Cordblood, 2012).

A amostra é inicialmente armazenada num tanque de quarentena, passando no final de 6 meses para um tanque de armazenamento de longa duração, onde ficará armazenada pelo menos 20 anos (o Acordo da FUTURE HEALTH já prevê a possibilidade de prolongar o período de armazenamento por mais de 20 anos, se o Cliente assim o pretender) (FutureHealth, 2011).

Todo o processo é constantemente monitorizado e verificado, compreendendo um sistema de alarme, de forma a assegurar que as células estaminais estão armazenadas na temperatura e condições corretas (FutureHealth, 2011).



Serviços/Preços

Serviço	Preço	Total
Armazenamento por 20 anos das Células Estaminais do Sangue Umbilical ou Tecido do Cordão Umbilical	Custos administrativos iniciais	100€
	Processamento e criopreservação das células estaminais do sangue umbilical	885€
	Armazenamento por 20 anos das células estaminais do sangue umbilical	340€
		1325€
Armazenamento por 20 anos das Células Estaminais do Sangue e do Tecido Umbilical	Custos administrativos iniciais	100€
	Processamento e criopreservação das células estaminais do tecido umbilical	1350€
	Armazenamento por 20 anos das células estaminais do tecido umbilical	340€
		1790€
Armazenamento por 25 anos das Células Estaminais do Sangue Umbilical ou Tecido do Cordão Umbilical	Custos administrativos iniciais	100€
	Processamento e criopreservação das células estaminais do sangue e do tecido umbilical	855€
	Armazenamento por 25 anos das células estaminais do sangue e do tecido umbilical	555€
		1540€
Armazenamento por 25 anos das Células Estaminais do Sangue e do Tecido Umbilical	Custos administrativos iniciais	100€
	Processamento e criopreservação das células estaminais do tecido umbilical	1225€
	Armazenamento por 25 anos das células estaminais do tecido umbilical	770€
		2095€

14 - Serviços Future Health

(dados adquiridos a 24-11-2012, Fonte: <http://www.futurehealthbiobank.pt/stdpage.asp?page=418>)



4.3.3 INSTITUTO VALENCIANO DE INFERTILIDADE

O Instituto Valenciano de Infertilidade – IVI – tem como prioridade o atendimento personalizado de todos os casais com problemas de fertilidade e garantir a qualidade do sangue do cordão umbilical armazenado nas suas instalações (ivi, 2012).

O IVI nasceu em Espanha, no ano de 1990, como a primeira instituição médica especializada integralmente em Reprodução Humana. E em consequência do seu espírito inovador e de desenvolvimento da tecnologia de ponta, as suas clínicas são visitadas diariamente por casais de toda a geografia mundial: Portugal, Espanha, Hong-Kong, Austrália, Turquia, Argélia, América do Sul, Grécia, Dinamarca, Reino Unido, França, Canadá, Marrocos, Egito, Suíça, entre outros (ivi, 2012).

O trabalho do IVI está centrado na prestação de vários serviços segundo uma série de diretrizes que o diferencia. Sendo um dos mecanismos de melhoria do IVI o desenvolvimento de um sistema de gestão da qualidade, de acordo com os requisitos da Norma ISO 9001 (ivi, 2012).

O IVI Lisboa abriu em 2006, como um centro de reprodução assistida que tem como filosofia o trato personalizado e dar soluções concretas a cada problema de infertilidade.

Trata-se de um dos centros de reprodução assistida com os melhores índices de gravidez; 9 de cada 10 casais que consultam no IVI por problemas de infertilidade conseguem seu objetivo, o de serem pais (IVI Lisboa, 2011).

Este dispõe de unidades assistências como:

- ◆ Unidade de Medicina Reprodutiva;
- ◆ Unidade de cirurgia Ambulatória (nesta unidade intervêm patologias cirúrgicas relacionadas com a medicina reprodutiva);
- ◆ Unidade de Psicologia;
- ◆ Unidade de Suporte à unidade assistencial: Armazenamento das células do sangue do cordão umbilical (Armazenamento definitivo das células de sangue do cordão umbilical que são recolhidas, processadas e criopreservadas no IVI Cordón em Madrid (ivi, 2012)).

O IVIDA é um Banco de sangue do cordão umbilical do Grupo IVI, que recolhe, processa, criopreserva e armazena as células estaminais do sangue do cordão umbilical (SCU) para o tratamento de várias doenças, como linfomas, leucemias ou anemias (IVIDA, 2012).



O Banco de armazenamento principal encontra-se em Lisboa, sendo recomendado o armazenamento uma vez que a amostra será armazenada para uso exclusivo da família (IVIDA, 2012).

No IVI Portugal apostam na qualidade, e o seu laboratório de genética participa em programas externos de controlo de qualidade da EQA (External Quality Assessment) e da AEDP (Associação Espanhola de Diagnostico Pré-Natal), para a realização de diagnósticos de citogenética, estando certificado pela empresa SGS, acreditada pela ENAC (Entidade Nacional de Acreditação), perante a norma ISO 9001:2000 (IVI Lisboa, 2011).

Kit de colheita

Uma vez comunicado o desejo de contratar o serviço IVIDA, os pais receberão em casa o kit de colheita. Neste encontrarão tudo o que é necessário para a extração do SCU e amostras de sangue materno, no dia do parto, juntamente com a seguinte documentação:

- Contrato
- Consentimento informado
- Impresso para transferência bancária
- Questionário de anamnese (historial médico)
- Instruções para a recolha do SCU (para os Profissionais de Saúde)
- Breve questionário para os Profissionais de saúde sobre o parto e a recolha do SCU
- Instruções para os pais sobre o envio do KIT, após a recolha do SCU (IVIDA, 2012).

Procedimentos de recolha e Acondicionamento do SCU

No dia do parto os pais devem levar o Kit para a maternidade com o resto da documentação para os Profissionais de Saúde.

Para se extrair o SCU realiza-se uma punção no cordão umbilical depois de seccionado após o nascimento do bebé e antes da expulsão da placenta. Os profissionais de Saúde do Hospital realizaram uma punção na veia umbilical numa área do cordão umbilical mais distante da placenta depois de desinfetado com uma solução antisséptica. O sangue cai por gravidade no saco de colheita. A extração pode durar entre 2 a 4 minutos, e recolhem-se normalmente entre 50 a 150mL de sangue e é um processo totalmente indolor tanto para a mãe como para o bebé (IVIDA, 2012).

Transporte

Depois de introduzir a amostra no Kit, os pais devem contactar com a IVIDA pelo telefone e esta providenciará o envio em transporte urgente para os seus laboratórios. Na IVIDA



transporta-se o SCU de forma refrigerada e com um registador de temperatura (iButton) que regista as variações do mesmo durante o transporte para as suas instalações (IVIDA, 2012).

Receção do Kit e Processo de Criopreservação

Durante as 24 horas seguintes ao parto, a amostra será processada e criopreservada segundo as recomendações da Netcord e o Plano Nacional de Sangue do Cordão Umbilical. Este passo é muito importante para a sobrevivência das células, uma vez que esta decresce desde a colheita até à criopreservação. Para além disso, um tratamento rápido diminui o risco de contaminação.

A manutenção de uma temperatura entre os 2°C e os 22°C durante o transporte contribui para proteger a viabilidade celular, especialmente nas épocas quentes do ano.

Outro fator que assegura a máxima integridade das células é o seu processamento num menor tempo possível, e por isso se relembra que o centro de processamento da IVIDA se encontra em Madrid.

Uma vez recebida a amostra de SCU, este submete-se aos seguintes procedimentos:

- Identificação do SCU
- Processamento (separação Celular)
- Congelação programada mediante um gradiente de temperatura
- Armazenamento a -196°C

Uma vez concluído o processo de criopreservação, é enviada informação aos pais e ao médico com o número calculado de células estaminais. Este dado é o que servirá como referência para continuar com o armazenamento da amostra ou não, tal como se estabelece no contrato entre a IVIDA e os pais.

O armazenamento definitivo pode fazer-se nas instalações da IVIDA em Madrid ou no IVI Lisboa, sendo opção dos pais. A duração do contrato será de 20 anos desde a contratação.

O IVIDA oferece às famílias o armazenamento no IVI Lisboa, que permite o armazenamento privado e exclusivo para as famílias (IVIDA, 2012).



Serviços/Preços

Envio do Kit IVIDA Freeze e colheita após o parto	
Receção urgente nos laboratórios num prazo inferior a 24 horas, através de transporte aéreo	410€
Análises preliminares da amostra. Determinação do número de células nucleadas com base nos níveis de qualidade estipulados.	
Processamento e Armazenamento da unidade de sangue do cordão umbilical	1.285€
Envio da informação referente ao processo	
Análise da qualidade da amostra através do crescimento celular <i>in vitro</i>	
Total	1.695€

15 - Serviços do Banco do Cordão IVIDA

(dados adquiridos a 24-11-2012, Fonte: <http://www.bancodecordonivida.com/precios.aspx>)

Outros serviços

- ★ Intolerâncias Alimentares
 - Doença celíaca
 - Intolerância à Lactose
 - Intolerância à Frutose

Intolerâncias Alimentares	300€
----------------------------------	-------------

16 - Outros Serviços do Banco do Cordão IVIDA

(dados adquiridos a 24-11-2012, Fonte: <http://www.bancodecordonivida.com/precios.aspx>)



4.4 Comparação entre os Bancos Portugueses

Bancos Portugueses	Lusocord	Crioestaminal	Bebé Vida	Criovida
				
Nome	LUSOCORD	Crioestaminal – Saúde e Tecnologia, S.A.	BEBÉ VIDA – CIÊNCIAS PARA A VIDA, S.A.	CRIOVIDA
Ano de Fundação	2009	2003	2004 (início de atividade 2005)	?
Local	Porto (CHN)	Cantanhede (Biocant-Park)	Lisboa (sede) (Porto – Laboratório)	Moreira da Maia – Porto (Tecmaia)
Missão	Recebe as dádivas de SCU de todas as mães que o queiram doar para uso em transplantação e investigação	Isolamento e Criopreservação de CE do SCU	Criopreservação de CE do SCU e de células mesenquimais do TCU de nenonatos, para utilização familiar	Recolha, transporte, processamento, isolamento e criopreservação certificada das CE do SCU
Acreditação	—	MS através da ASST AABB Infarmed	Bureau Veritas MS através da ASST Lei 12/2009 de 26 de Março	Netcord – FACT MS através da ASST TÜV Rheinland
Kit de Colheita	Kit Lusocord	Criokit	Kit Bebé Vida	Kit Criovida
Obtenção do kit	Presencial	Site Nº. Verde da Crioestaminal Farmácias	Telefone Online Fax Presencial Farmácias	Online Telefone Para-farmácias



Bancos Portugueses	Lusocord 	Crioestaminal 	Bebé Vida 	Criovida 
Documentação	Relatório de Colheita Identificação do Dador Consentimento Informado Análises Pré-Parto da mãe	Consentimento Informado Contrato de armazenamento Formulário de Identificação da amostra Relatório de Colheita Análises Pré-Parto da mãe Formulário de Alteração de dados pessoais	Consentimento Informado Contrato de Prestação de Serviços Relatório de Colheita Formulário de Identificação Questionário Clínico	Formulário de Dados Pessoais Contrato de Prestação de Serviços Consentimento Informado Questionário Clínico Relatório de Colheita
Transportadora	Bioexpress MRW Renx	DHL	?	?
Tipo de Amostras Criopreservadas	SCU	SCU TCU	SCU	SCU TCU
Colheita de Sangue Periférico Materno	Sim	Sim	Sim	Sim
Anos de Criopreservação	20 Anos	20 Anos 25 Anos	20 Anos 25 Anos	25 Anos (2 Anos Banco Paralelo)



Bancos Portugueses	Lusocord 	Crioestaminal 	Bebé Vida 	Criovida 
Serviços	Gratuito	Crioestaminal Advantage Crioestaminal Maximum	Opção A: 25 Anos Sangue Opção B: 25 Anos Tecidos Opção C: Bebé Vida Plus Pack Bebé Vida 1 Pack Bebé Vida 2	Kit Criovida Bebé Kit Criovida Gemeos
Serviços Complementares	—	Genelab Determinação do sexo do Bebé Baby Gene Baby 101	Determinação do sexo Fetal Babiage	Histocompatibilidade ADN do Bebé Grupo Sanguíneo AB0 Rh Hemoglobinopatias Serologia do SCU e do Sangue Materno
I&D	Sim	Sim	Sim	Sim
Associação com outros Países	?	Espanha Itália	?	?
Parcerias	HPH	IPN Celvitae Life-Sciences Group (Cyo-Save) ANF	IEB	Biosskin
Site	http://www.chnorte.min-saude.pt	http://www.crioestaminal.pt	http://www.bebévida.pt/	http://www.criovida.pt

17 - Comparação entre os Bancos de Criopreservação Portugueses: Lusocord, Crioestaminal, Bebé Vida e Criovida



Bancos Portugueses	Cytothera 	Bioteca 	Criobaby 	Biosskin 
Nome	Cytothera – Companhia Portuguesa de Investigação e Serviços em Biotecnologia Clínica, S.A	Bioteca S.A.	Criobay – Serviços de Saúde S.A.	Biosskin, Molecular and Cell Therapies, S.A.
Ano de Fundação	2005	2005	?	2006
Local	Amadora	Lisboa (Polo Tecnológico de Lisboa)	Porto	Maia
Missão	Isolamento e criopreservação das CE do SCU e do TCU	Recolha e conservação de CE provenientes do cordão umbilical de recém-nascidos	Recolha e criopreservação do SCU, TCU e FCU.	Criopreservação de CE do SCU e do TCU
Acreditação	ISCT JACIE DGS GMP	APCER Infarmed	MS através da ASST Lei 12/2009 de 26 de Março UN3373	MS através da ASST Lei 12/2009 de 26 de Março Netcord - FACT
Kit de Colheita	Kit Cytothera	Kit Bioteca	Kit Criobaby	Kit Criovida Kit Criobaby
Obtenção do kit	Online Telefone	Online	Online	Criovida Criobaby
Documentação	Ficha de Cliente Contrato de Prestação de Serviços Consentimento informado Questionário Clínico Relatório de	Formulário de Subscrição de Serviços Contrato Questionário Clínico Análises Pré-Perto Relatório de	?	?



	Colheita	Colheita Consentimento Informado		
Transportadora	?	?	?	?
Tipo de Amostras Criopreservadas	SCU TCU	SCU	SCU TCU FCU	SCU TCU
Colheita de Sangue Periférico Materno	Sim	Sim	Sim	Sim
Anos de Criopreservação	25 Anos	20 Anos 20 + 5 Anos 25 Anos 25 + 5 Anos	15 Anos 20 Anos 25 Anos	25 Anos
Serviços	Cytothera Baby Cytothera Cord Cytothera Plus	Bioteca Proteção Bioteca Segurança Bioteca Total 30	Large Criobaby Extra-Large Criobaby	—
Serviços Complementares	—	Grupo Sanguíneo do Bebê Serviço BI Genético Testes Bebê – Saúde Preventiva	—	BioMat&Cell
I&D	Sim	Sim	?	Sim
Associação com outros Países	?	?	Espanha Itália	?
Parcerias	Grupo Medinfar Instituto Karolinska EcBio	Grupo Lena InovCapital	Biosckin	Criovida Criobaby
Site	http://www.cytothera.a.pt	http://www.biotecca.pt/	http://www.criobaby.pt/	http://www.biosckin.pt

18 – Comparação entre os Bancos de Criopreservação Portugueses: Cytothera, Bioteca, Criobaby e Biosckin



4.5 Comparação entre os Bancos Privados em Portugal

Bancos Privados em Portugal	Cryo-Save Portugal 	Future Health 	IVI 
Nome	Cryo-Save Group N.V.	FUTURE HEALTH TECHNOLOGIES Limited	Instituto Valenciano de Infertilidade
Ano de Fundação	2003 (Portugal)	2002 (atividade 2003)	1990 (Espanha) 2006 (Portugal)
Local Estrangeiro	Holanda	Reino Unido – Nottingham	Espanha
Local Portugal	Portugal - Lisboa	Portugal – Lisboa (Porto)	Portugal – Lisboa
Missão	Colheita, Isolamento e Armazenamento das CE	Processamento, criopreservação e armazenamento das CE do sangue e do tecido do cordão umbilical	Problemas de Infertilidade Recolha, processamento, criopreservação e armazenamento das CE do SCU
Acreditação	GMP	MHRA HTA Código de Conduta para Bancos de Tecidos Humanos GMP	EQA AEDP ENAC Netcord Plano Nacional de Sangue do Cordão Umbilical
Kit de Colheita	Kit Cryo-Cord	Kit Future Health	Kit IVIDA
Obtenção do kit	Online	Online Telefone	Online
Documentação	Formulário de Inscrição Contrato	Formulário de adesão Termo de Responsabilidade	Contrato Consentimento Informado Questionário Clínico Relatório de colheita
Transportadora	Serviço de Correios certificados Internacionalmente	Empresa de transportes internacionais Expresso DHL	Express
Tipo de Amostras	SCU	SCU	SCU



Criopreservadas		TCU	
Colheita de Sangue Periférico Materno	Não	Sim	?
Anos de Criopreservação	20 Anos 20 + 20 Anos	20 Anos 25 Anos	20 Anos
Serviços	SCU 20 Anos Gémeos 20 Anos SCU 20 + 20 Anos Gémeos 20 + 20 Anos	20 Anos SCU ou TCU 20 Anos SCU e TCU	20 Anos SCU
Serviços Complementares	—	—	Intolerância Alimentar
I&D	Não	Não	?
Associação com outros Países	Bruxelas Bélgica Alemanha (Representado em 36 países e 3 Continentes)	45 Países	Portugal, Espanha, Hong-Kong, Austrália, Turquia, Argélia, América do Sul, Grécia, Dinamarca, Reino Unido, França, Canadá, Marrocos, Egito, Suíça, entre outros.
Parcerias	Mercator N.V.	AEP Options Saúde Prime	ABCM Biosafe
Site	http://www.2.cryo-save.com/portugal/	http://www.futurehealthbiobank.pt/	http://www.ivi.pt/ http://bancodecordonivida.com/

19 – Comparação entre os Bancos Privados de Criopreservação em Portugal: Cryo-Save, Future Health e IVI

4.6 Comparação de Serviços prestados pelos Bancos de Criopreservação.

Os preços indicados são os que constam da página *web* de cada Banco, embora variem com frequência e estejam por vezes sujeitos a promoções periódicas. Referem-se ao *kit* de colheita, criopreservação de sangue do cordão umbilical (SCU) e ao serviço que engloba a criopreservação de sangue do cordão umbilical e tecido do cordão umbilical (TCU), a 25 anos.



Gráfico 1: Comparação de preço aplicado sobre o kit de colheita de sangue do cordão umbilical por cada Banco Privado Português e consequente serviço requerido pelo cliente, na data em estudo (23-11-2012).

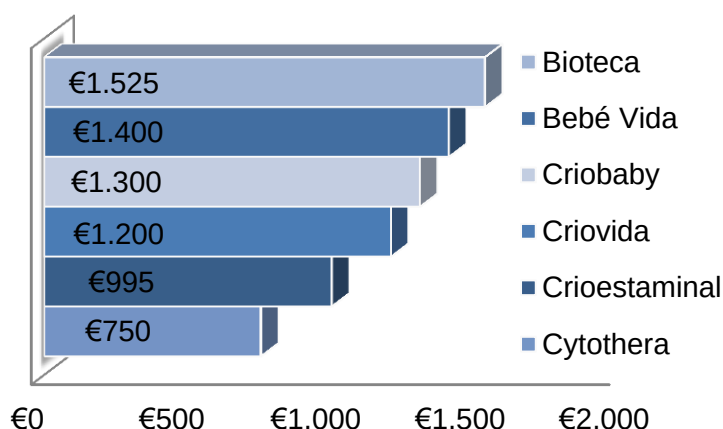
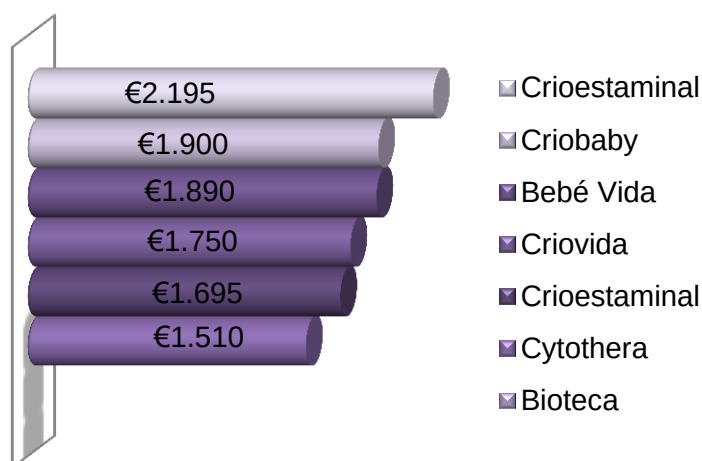


Gráfico 2: Comparação Gráfica dos serviços de criopreservação de sangue do cordão umbilical prestados pelos Bancos Privados Portugueses na data em estudo (23-11-2012).

Gráfico 3: Comparação Gráfica dos serviços de criopreservação de sangue do cordão umbilical (SCU) e tecido do cordão umbilical (TCU) prestados pelos Bancos Privados Portugueses na data em estudo (23-11-2012).

Observação: A Crioestaminal apresenta dois serviços, Crioestaminal Maximum (€2.195) e Advantage (€1.695).





Capítulo V

Bancos Públicos vs. Bancos Privados





5. Bancos Públicos vs. Bancos Privados – Perspetiva Geral

O sucesso do uso das células do sangue do cordão umbilical em transplantes culminou com a necessidade de armazenamento dessas células. Atualmente existe uma grande exposição nos *Media* sobre os inúmeros benefícios que as células do sangue de cordão umbilical podem proporcionar para o tratamento e cura de diversas doenças. Entretanto, muitas pessoas não possuem conhecimento de quais são os tipos de bancos de sangue de cordão e quais são suas diferenças (Oliveira & Silva, 2009), sendo portanto exposto de forma simples nesta dissertação, uma pequena, mas explicativa comparação.

Os desafios que os bancos apresentam incluem não apenas aqueles relacionados com o processo de recrutamento das dadoras, a elegibilidade dos laboratórios e desenvolvimento de políticas médicas, mas também aqueles associados com a distância geográfica e diversidade da cultura e nível socioeconómico (Silva C. C., 2011).

Os **Bancos Públicos** são iniciativas governamentais, sem fins lucrativos, que atuam na formação de registos nacionais de SCU para utilização alogénica não aparentada e/ou aparentada. Ou seja, o sangue do cordão umbilical armazenado em bancos públicos, irá permitir uma disponibilização mais fácil e mais rápida de células estaminais hematopoiéticas e células estaminais mesenquimais para transplantes e futuras terapias celulares (Bragança, Tavares, & Belo, 2010) podendo ser utilizado por qualquer pessoa, inclusive pelo doador, desde que o sangue esteja disponível (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

As doações aumentam a disponibilidade de SCU, em particular para minorias étnicas, dada a dificuldade de encontrar dadores compatíveis. De uma maneira geral, seria desejável cada país desenvolver o seu próprio programa de banco de SCU, o que aumentaria a diversidade de unidades e dadores disponíveis. Internacionalmente seria possível garantir o acesso universal ao tratamento com CE do SCU. Com o crescimento do número de unidades de SCU, é necessário melhorar a qualidade das dádivas e a gestão da relação custo-benefício pelos bancos (Silva C. C., 2011).

Porém, o maior obstáculo à criação de bancos públicos reside nos elevados custos necessários à sua manutenção, o que pode impedir o seu funcionamento (Silva C. C., 2011).

Apesar dos argumentos científicos de várias organizações a nível nacional e internacional desencorajarem a conservação para uso autólogo, o armazenamento do SCU tem crescido consideravelmente, fruto do marketing agressivo por parte dos bancos privados para colheita e armazenamento de SCU persuadindo os pais a um possível uso futuro (Silva C. C., 2011).



Os **Bancos Privados** são estruturas particulares que comercializam as atividades de colheita, processamento e armazenamento do SCU para utilização do próprio ou da família (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Banco Público	Banco Privado
Gratuito	Pagamento de Serviços
A amostra é doada pela família à sociedade	As amostras são propriedade privada da família
Utilização por qualquer pessoa	Utilização pelo próprio indivíduo ou por familiares diretos
Transplante alogénico	Transplante autólogo
Toda a informação está ao dispor dos bancos internacionais de dadores	Toda a informação é confidencial

20 - Banco Público vs. Banco Privado

5.1 Bancos Privados – Opiniões e Considerações

Em 1997, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia declarou que os pais não devem comprar este serviço sem uma avaliação realista do provável retorno do seu investimento. Posteriormente, em 1999, a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomendou que, dada a dificuldade de fazer uma estimativa exata da necessidade de transplante autólogo e com disponibilidade imediata em caso de transplante alogénico, o armazenamento privado de SCU como "seguro biológico" é imprudente. No entanto, o armazenamento deve ser considerado se houver um membro da família com a necessidade atual ou potencial de transplante de SCU. A AAP reafirmou esta visão em 2007 e o Conselho de Assuntos Éticos e Judiciais da Associação Médica Americana e da Sociedade Americana de Transplante de Sangue e Medula Óssea adotou posições semelhantes (Silva C. C., 2011).

Porém o debate sobre a utilidade dos bancos de sangue privados persiste. Inúmeras questões são levantadas relativamente a estes bancos, incluindo a vulnerabilidade dos pais perante o marketing, o rigor das informações disponíveis para os pais, a qualidade da compreensão dos pais aquando da tomada de decisão sobre o banco com quem estabelecer contrato e a competição com os bancos públicos que colaboram nos transplantes de dadores não relacionados, merecem atenção e preocupação (Silva C. C., 2011).

Contudo, a escolha continua a ser da família e das suas condições económicas (Silva C. C., 2011).



Capítulo VI

Importância Médica das Células Estaminais obtidas do Sangue do Cordão Umbilical





6. Importância Médica do Sangue do Cordão Umbilical

Na última década, vários estudos demonstraram o potencial da utilização do sangue do cordão umbilical (SCU) como fonte de células progenitoras hematopoiéticas, podendo ser utilizado na reconstituição da hematopoiese em pacientes, após tratamento com altas doses de radioterapia ou quimioterapia.

O primeiro transplante utilizando células de SCU foi realizado em Outubro de 1988. Esta primeira experiência bem-sucedida estimulou a realização de outros transplantes e a formação de bancos de SCU em diversos países (Pereira).

A capacidade terapêutica das células estaminais do sangue do cordão e os benefícios do uso destas células são inúmeros. Entre eles destacam-se:

- ◆ A total compatibilidade das células estaminais armazenadas com o indivíduo de quem elas foram colhidas, sendo que a compatibilidade provável numa população pode variar de 1/10.000 a 1/40.000;
- ◆ Uma vez colhidas e congeladas, as células não sofrerão agressões ambientais como radiação, agentes químicos e contactos virais, estando assim protegidas e prontamente disponíveis para o uso;
- ◆ As células do sangue do cordão umbilical possuem idade biológica do neonato. Sendo assim são células com grande capacidade de regeneração e proliferação;
- ◆ Inexistência de risco no dador e baixo risco na transmissão de doenças (Oliveira & Silva, 2009).

Por possuir diversos benefícios, as células estaminais hematopoiéticas já são utilizadas em terapias para o tratamento de diversas doenças, tais como: distúrbios do sistema imune herdados (por ex., Síndrome de Chediak-Higashi), leucemias, alguns tipos de cancro (por ex., Linfoma de Hodgkin e Mieloma Múltiplo) e distúrbios proliferativos de células sanguíneas (anemias e anomalias plaquetárias herdadas) (Oliveira & Silva, 2009). No entanto, têm sido apresentados alguns argumentos científicos contra o armazenamento do SCU para uso autólogo:

- A probabilidade de que o SCU armazenado seja usado no próprio indivíduo é muito baixa nos primeiros 20 anos de vida (1/1000 a 1/200000);
- Se as células estaminais forem necessárias podem ser colhidas da MO ou sangue periférico;
- Não é a melhor opção para o tratamento de doenças genéticas, como a leucemias, hemoglobinopatias e imunodeficiências (Silva C. C., 2011).



6.1 Aplicações Terapêuticas do Sangue do Cordão Umbilical

6.1.1 Sangue do Cordão Umbilical vs. Medula Óssea – Importância Médica

Clinicamente, células progenitoras hematopoiéticas do SCU são mais imaturas imunologicamente, oferecendo menor risco em relação às reações imunológicas adversas. Sendo assim, a compatibilidade HLA entre doador e recetor é mais flexível, o que propicia maior probabilidade de encontrar doadores compatíveis. Igualmente, as células derivadas de cordão umbilical possuem potencial proliferativo superior ao das células derivadas de medula, requerendo menor volume de células para restabelecimento da hematopoiese (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Apesar das vantagens da utilização do SCU em relação à medula, existem algumas limitações. Para ser utilizada no transplante, a unidade de SCU deve conter número suficiente de células, conforme o peso do paciente. O volume de SCU é restrito, e o número de células pode ser limitado (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

	SCU	MO
Colheita	Indolor e não invasivo	Invasivo e pode causar alguma dor (recolha é feita através de punção venosa ou punção no osso ilíaco)
Riscos para o dador	Nenhum	Raros (riscos relacionados com a anestesia, complicações cirúrgicas, etc.)
Acessibilidade para transplante	Fácil	Difícil (coordenação entre o dador e a equipa de colheita)
Número de células disponíveis	Menor	Maior
Probabilidade de encontrar dador compatível	Maior probabilidade	Menor probabilidade
Reações imunológicas adversas	Menor	Maior
Compatibilidade HLA	Maior tolerância no teste de compatibilidade HLA – possibilidade de utilizar amostras mesmo quando a compatibilidade dador e paciente não é total	Menor tolerância no teste de compatibilidade HLA – probabilidade de encontrar um dador compatível é menor.
Risco de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD)	Menor	Maior
Potencial proliferativo	Capacidade Superior à MO	Menor que o SCU
Taxa de sucesso dos transplantes	Maior em crianças do que em adultos	Maior em adultos
Custos associados	Muito menor que na MO	Muito maior que no SCU

21 - Sangue do Cordão Umbilical (SCU) vs. Medula Óssea (MO)



6.2 Transplante de Sangue do Cordão Umbilical

As células progenitoras hematopoiéticas derivadas de SCU podem ser utilizadas tanto em transplantes realizados em adultos quanto em crianças (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Existem três tipos de utilização do SCU para transplantes de medula óssea: o autólogo, o alogénico e o alogénico aparentado. O uso autólogo é aquele em que as células progenitoras hematopoiéticas provêm do SCU do próprio indivíduo a ser transplantado. O uso alogénico ocorre quando as células provêm do SCU de outro indivíduo. Em situações em que recetor e doador são consanguíneos, o transplante é denominado alogénico aparentado (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Transplante Alogénico

O sangue de cordão umbilical é importante por disponibilizar imediatamente células para a realização do transplante em crianças que necessitam de tratamento com urgência (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Em adultos, o transplante de células progenitoras derivadas do SCU é recomendável para pacientes que não possuem doadores HLA compatíveis na família e nos registos de medula, sendo que a unidade de cordão disponível para o transplante deve possuir elevado número de células. Apesar da maior disparidade HLA entre o paciente e o dador neste tipo de transplante, a utilização alogénica de sangue de cordão umbilical tem resultados satisfatórios no tratamento de doenças hematológicas (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Além disso, a longo prazo, a taxa de sobrevivência de transplantes de SCU, tanto em adultos quanto em crianças, demonstram resultados semelhantes aos transplantes utilizando células derivadas da medula óssea (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Transplante Alogénico Aparentado

Existem poucas publicações científicas acerca do recurso ao transplante alogénico aparentado de SCU. O armazenamento de células do cordão umbilical para essa finalidade é recomendado em situações restritas, quando se tem confirmação de doença passível de tratamento por transplante de células progenitoras hematopoiéticas, como leucemias, linfomas, hemoglobinopatias e síndrome de falência da medula (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).



Transplante Autólogo

Sendo assim, é pequena a probabilidade do emprego autólogo do sangue de cordão armazenado ao nascimento (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Doenças Oncológicas	Deficiências Medulares	Doenças Metabólicas
Leucemia linfoblástica aguda*	Anemia Aplástica	Adrenoleucodistrofia
Leucemia mielóide aguda	Anemia aplástica adquirida*	Doença de Gunther
Leucemia mielóide crónica	Anemia de Fanconi	Doença de Gaucher
Leucemia linfóide crónica	Anemia diseritropoiética congénita	Síndrome de Hunter
Leucemia mielomonocítica	Anemia de Blackfan-Diamond	Síndrome de Hurler
Tumores sólidos (ex. neuroblastoma ou retinoblastoma)*	Anemia hipoproliferativa	Síndrome de Hurler-Scheie
Doença de Hodgkin	Aplasia eritroide pura	Síndrome de Maroteaux-Lamy
Anemia Refractária	Neutropenia autoimune (severa)	Síndrome de Hermansky-Pudlak
Mielofibrose	Síndrome de Evans	Mucopolidose tipo II, III
Mastocitose sistémica	Hemoglobinúria paroxística noturna	Alfa manosidose
Síndrome linfoproliferativo autoimune	Doença de Glanzmann (desordem plaquetária)	Síndrome de Neimann Pick
Histiocitose familiar	Trombocitopénia neonatal severa	Síndrome de Sandhoff
Histiocitose das células de Langerhans	Dermatomiosite juvenil	Doença de Tay Sachs
Linfohistiocitose e hemofagocítica	Xantogranuloma juvenil	Doença de Krabbe
Granulomatose linfomatosa	Pancitopenia	Leucodistrofia metacromática
Síndrome infantil da monossomia do cromossoma 7	Síndrome de Kostmanns	Fucosidose
Doença linfoproliferativa*	Síndrome de Shwachman-Diamond*	Doença de Wolman
Sarcoma de Ewing*	Síndrome de Pearson	Aspartilglucosaminúria
		Síndrome de Morquio
		Síndrome de Lesch-Nyhan
		Doença de Austin

22 - Lista de doenças exibida por vários Bancos de Criopreservação em que podem ser usadas células estaminais do sangue do cordão umbilical.

*Transplante Autólogo (dador e recetor são a mesma pessoa). Nos restantes casos são considerados Transplantes Alogénicos.



Imunodeficiências	Hemoglobinopatias	Ensaio Clínico
Imunodeficiência combinada severa (SCID)	Beta talassémia major	Diabetes tipo 1*
Síndrome de Ataxia-telangiectasia	Beta talassémia intermédia	Paralisia Cerebral*
Síndrome de DiGeorge	Alfa talassémia intermédia (Doença da hemoglobina H)	Doença cardíaca congénita*
Síndrome de Wiskott Aldrich	Alfa talassémia major	Acidente vascular cerebral (AVC)
Agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X	Anemia falciforme	Autismo*
Doença granulomatosa crónica		Perda Auditiva Adquirida*
Deficiência IKK gama		Lesões da Espinal Medula*
Hipogamaglobulinemia		
Síndrome linfoproliferativo ligado ao cromossoma X		
Síndrome de Griscelli		
Síndrome de Nezelof		

23 - Lista de Doenças e Ensaio Clínico exibidos por vários Bancos de Criopreservação em que podem ser usadas células estaminais do sangue do cordão umbilical

*Transplante Autólogo (dador e recetor são a mesma pessoa). Nos restantes casos são considerados Transplantes Alogénicos.

6.3 Desenvolvimentos Científicos e Aplicações Futuras

Alguns estudos pré-clínicos em modelos animais sugerem que a gama de aplicações da terapia celular com as células estaminais do sangue do cordão umbilical poderá estender-se a outras doenças, como as doenças neuro-degenerativas, doenças cardiovasculares entre outras (Vieira M. , Gomes, Castelo-Branco, Gomes, & Santos). A possibilidade de sintetizar, *in vitro*, tecidos biológicos autólogos poderá constituir uma alternativa aos atuais materiais sintéticos usados para a correção de algumas anomalias congénitas (Vieira M. , Gomes, Castelo-Branco, Gomes, & Santos). Assim também na área da engenharia de tecidos estão a ser estudadas aplicações para as células estaminais do sangue do cordão umbilical. Um grupo americano conseguiu sintetizar *in vitro* cartilagem a partir de células mesenquimais isoladas de sangue do cordão umbilical de ovinos. Num outro estudo, foi também possível criar *in vitro* enxertos de tecido com características bioquímicas e propriedades funcionais análogas às de tecido cardíaco, usando células progenitoras endoteliais do sangue do cordão umbilical humano e fibroblastos isolados a partir de cordão umbilical (Vieira M. , Gomes, Castelo-Branco, Gomes, & Santos).

Em resumo, embora na atualidade a utilização clínica do SCU se restrinja fundamentalmente a doenças do foro hemato-oncológico, as células estaminais isoladas deste tecido representam uma fonte promissora para o tratamento de várias outras patologias humanas (Vieira M. , Gomes, Castelo-Branco, Gomes, & Santos).





Capítulo VII

Legislação associada ao Sangue do Cordão Umbilical





7. Legislação

Todos os bancos de criopreservação de SCU devem estar cientes da necessidade de legislação e de execução das normas internacionais, tendo como principal objetivo promover a qualidade de todas as fases da colheita e processamento do SCU. Estas normas abrangem metodologia relativamente ao recrutamento, colheita, análises maternas e do SCU, processamento e criopreservação, tornando a unidade de SCU disponível para transplante, diretamente ou através de um processo de pesquisa para a seleção de unidades de SCU (Silva C. C., 2011).

7.1 Instituições e Organizações Portuguesas

■ Ministério da Saúde

Segundo a Lei Orgânica aprovada pelo Decreto-Lei n.º 124/2011, de 29 dezembro, e alterada pela Declaração de Retificação 12/2012, de 27 fevereiro, o Ministério da Saúde, abreviadamente designado por MS, é o departamento governamental que tem por missão definir e conduzir a política nacional de saúde, garantindo uma aplicação e utilização sustentáveis dos recursos e a avaliação dos seus resultados (MS, 2012).

■ Direção Geral de Saúde

A Direção-Geral de Saúde (DGS) é um serviço central do Ministério da Saúde, integrado na administração direta do Estado, dotado de autonomia administrativa. Tem por missão, regulamentar, orientar e coordenar as atividades de promoção da saúde e prevenção da doença, definir as condições técnicas para adequada prestação de cuidados de saúde, planear e programar a política nacional para a qualidade no sistema de saúde, bem como assegurar a elaboração e execução do Plano Nacional de Saúde e, ainda, a coordenação das relações internacionais do Ministério da Saúde (dgs, 2011).



36- Símbolo da ASST

Fonte: <http://www.asst.min-saude.pt>
Consultado a: 04-06-2013

■ Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação (ASST)

Em Portugal, encontram-se em funcionamento pelo menos cerca de dez bancos privados de sangue do cordão umbilical, mas apenas quatro estão autorizados pela ASST (Cabo, 2012), sendo:



Banco	Tecidos e Células	Atividades	Processos
Bebé Vida Ciências para a Vida SA	- Unidades de Sangue do Cordão Umbilical - Tecido do Cordão Umbilical	Análise Processamento Armazenamento Distribuição	Criopreservação Redução de volume Isolamento de Células Mesenquimais
Biosckin Molecular and Cell Therapies, SA	- Unidades de Sangue do Cordão Umbilical - Tecido do Cordão Umbilical	Análise Processamento Armazenamento Distribuição Circulação de Unidades de Itália	Criopreservação Redução de Volume
Crioestaminal Saúde e Tecnologia SA	- Unidades de Sangue do Cordão Umbilical - Tecido do Cordão Umbilical	Análise Processamento Armazenamento Distribuição Circulação de Unidades de Itália e Espanha	Criopreservação Redução de Volume Isolamento de Células Mesenquimais
Instituto Valenciano de Infertilidade Clínica de Reprodução Assistida, Lda.	- Células de Sangue do Cordão Umbilical	Armazenamento Distribuição Circulação de Unidades de Espanha	

24 - Bancos Autorizados pela ASST

(Fonte: <http://www.asst.min-saude.pt/transplantação/banco/Paginas/default.aspx>, Consultado a 15-11-2012)

Os outros bancos privados de criopreservação de SCU, bem como o banco público, não preenchem os requisitos impostos pela ASST, de acordo com a Lei nº 12/2009, de 26 de Março, que estabelece o “regime jurídico da qualidade e segurança relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana”.



■ Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP

Em 2012 com o Decreto-Lei nº 39/2012 de 16 de fevereiro, o Instituto Português do Sangue passou a designar-se Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P. (IPST) e nele são definidas a missão e as suas atribuições. Acolhe as atribuições cometidas aos Centros de Histocompatibilidade, e tem por missão garantir e regular, a nível nacional, a atividade da medicina transfusional e da transplantação e garantir a dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de sangue humano, de componentes sanguíneos, de órgãos, tecidos e células de origem humana. São atribuições do IPST, IP:

- Coordenar, a nível nacional, a colheita, análise, processamento e transfusão de sangue, bem como a colheita, análise, processamento e transplantação de órgãos, tecidos e células de origem humana;
- Manter e gerir o Banco Público de Sangue do Cordão Umbilical (LUSOCORD);
- Manter e gerir a atividade do banco de tecidos multitecidual, compreendendo a colheita, análise, processamento, armazenamento, distribuição, importação e exportação, definindo as necessidades nacionais;
- Garantir a disponibilidade de sangue humano, de componentes sanguíneos, de órgãos, tecidos e células de origem humana, atendendo às necessidades nacionais;
- Autorizar a importação e exportação de sangue humano, de componentes sanguíneos, de órgãos, tecidos e células de origem humana, em articulação com a Direção Geral da Saúde em matéria de qualidade e segurança (Ipst, Ip, 2011).

■ Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED)

O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., abreviadamente designado por INFARMED, I. P., é um instituto público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio. O INFARMED, I. P., prossegue as atribuições do Ministério da Saúde (artigo 15.º do Decreto-Lei n.º 124/2011, de 29 de Dezembro) sob superintendência e tutela do respetivo ministro (infarmed, 2012).

Este tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros (infarmed, 2012).



A Bioteca em 2007 apresentou o primeiro kit de recolha do sangue do cordão umbilical com REGISTO INFARMED (SCI/001/07), tendo também a Crioestaminal disponibilizado o seu Criokit – kit de recolha – depois de avaliado na sua conformidade pelo Infarmed.

**Fabricantes Nacionais de Sistemas e Conjuntos
Ano 2007**

Firma	Dispositivo
Bioteca, SA	Kit de Recolha de Sangue do Cordão Umbilical

Fabricante	Observações
Crioestaminal	CrioKit

37 - Kits da Bioteca e Crioestaminal com registo no Infarmed

(Fonte:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/LISTAGENS_DE_FABRICANTES_NACIONAIS_DE_DM_DA_CLASSE_I/FABRICANTES_NACIONAIS_SISTEMAS_CONJUNTOS_2010 Consultado: 16-11-2012)

■ **IPAC – Instituto Português de Acreditação, I.P.**

O Instituto Português de Acreditação, I.P. (IPAC) é o organismo nacional de acreditação. Os seus serviços de acreditação estão descritos no Regulamento Geral de Acreditação e Procedimentos conexos, bem como as regras, critérios e metodologias aplicáveis.

O IPAC é membro da infraestrutura europeia de acreditação, a *European cooperation for Accreditation* (EA), bem como das estruturas mundiais de acreditação, a *International Laboratory Accreditation Cooperation* (ILAC) e o *International Accreditation Forum* (IAF).

Os serviços de acreditação disponíveis enquadram-se nos seguintes domínios: laboratórios, organismos de certificação e organismos de inspeção (ipac, 2008).

Esquema de Acreditação	Referencial de acreditação
Acreditação de laboratórios de calibração	NP EN ISO/IEC 17025
Acreditação de laboratórios de ensaio	NP EN ISO/IEC 17025
Acreditação de laboratórios clínicos	NP EN ISO 15189
Acreditação de organismos de certificação de produtos e serviços	NP EN 45011
Acreditação de organismos de certificação de sistemas de gestão	NP EN ISO/IEC 17021
Acreditação de verificadores ambientais	Regulamento EMAS II
Acreditação de organismos de certificação de pessoas	NP EN ISO/IEC 17024
Acreditação de organismos de inspeção sectorial	NP EN ISO/IEC 17020
Acreditação de organismos de inspeção de veículos	NP EN ISO/IEC 17020

25 - Normas de Acreditação

(Fonte: <http://www.ipac.pt/servicos/servicos.asp>, Consultado a 16-11-2012)



■ Sistemas de Gestão da IDI

A certificação de sistemas de gestão da inovação (SGIDI), consiste em a organização demonstrar que tem implementado um sistema de gestão de IDI (Investigação, Desenvolvimento e Inovação) que satisfaz os requisitos da NP 4457, sendo o sistema de gestão da IDI a parte do sistema geral de gestão que inclui a estrutura organizativa, a planificação das atividades, as responsabilidades, as práticas, os procedimentos, os processos e os recursos para desenvolver, implementar, rever e atualizar a política de IDI da organização. O principal objetivo é o de permitir que uma organização desenvolva e implemente uma política de IDI que tenha por fim aumentar a eficácia do seu desempenho no que se refere à inovação (IPQ, Sistema de Gestão da IDI, 2012).

As Normas Portuguesas de Gestão da IDI estão alinhadas com as normas ISO de Sistemas de Gestão da Qualidade e Ambiente, seguindo uma abordagem PDCA (Planear/Executar/Verificar/Atuar), bem como com conceitos mais abrangentes de inovação introduzidos na última edição do Manual de Oslo, da OCDE (2005), que além dos novos produtos e serviços, considera os novos métodos de marketing ou organizacionais (IPQ, Sistema de Gestão da IDI, 2012).

- NORMAS -

As Normas Portuguesas são regra geral, elaboradas por Comissões Técnicas de Normalização, onde é assegurada a possibilidade de participação de todas as partes interessadas. As Normas Portuguesas são voluntárias, salvo se existe um diploma legal que as torne de cumprimento obrigatório. Estas entram em vigor no dia seguinte ao da sua referência na Publicação oficial do Instituto Português da Qualidade (IPQ), enquanto Organismo Nacional de Normalização, denominada "LISTA MENSAL DE DOCUMENTOS NORMATIVOS".

De realçar que são consideradas Normas Portuguesas as NP, NP EN, NP EN ISO, NP HD, NP ENV, NP ISO, NP IEC e NP ISO/IEC. Também são consideradas Normas Portuguesas todas as EN, EN ISO, EN ISO/IEC e ETS integradas no acervo normativo nacional por via de adoção (IPQ, 2012).

A sigla ISO denomina Organização Internacional de Padronização, e é uma organização não-governamental que está presente em cerca de 120 países. Foi fundada em 1947 em Genebra e a sua função é promover a normalização de produtos e serviços, utilizando determinadas normas, para que a qualidade dos produtos seja sempre melhorada (Marques).



NP EN ISO 9001:2008 – A norma ISO 9001:2008 constitui uma referência internacional para a Certificação de Sistemas de Gestão da Qualidade - Requisitos. Esta norma substitui a EN ISO 9001:2000, introduzindo algumas clarificações (apcer, Guia Interpretativo NP EN ISO 9001:2008, 2010).

A Certificação de acordo com a ISO 9001:2008 estabelece requisitos para a gestão de um sistema de qualidade (IPQ, Norma Portuguesa, 2008) e reconhece o esforço da organização em assegurar a conformidade dos seus produtos e/ou serviços, a satisfação dos seus clientes e a melhoria contínua.

A Certificação do Sistema de Gestão da Qualidade é dirigida a qualquer organização, pública ou privada, independentemente da sua dimensão e sector de atividade (apcer, 2012).

NP EN ISO 9000:2005 – a norma ISO 9000:2005 “Sistemas de Gestão da Qualidade – Fundamentos e Vocabulário”, descreve os fundamentos se sistemas de gestão da qualidade e especifica a terminologia que lhes é aplicável (IPQ, Norma Portuguesa ISO 9001:2005, 2005).

NP EN ISO/IEC 17025:2005 – A norma ISO 17025:2005 “Requisitos gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração”, substituiu a EN ISO/IEC 17025:2000 (IPQ, Norma Portuguesa ISO 17025:2005, 2005). Esta norma europeia reflete as práticas profissionais e experiências de acreditação de laboratórios na Europa e no resto do mundo, e é aplicável a todos os laboratórios incluindo investigação e desenvolvimento, sendo descritos objetivos e não os percursos para os atingir, pelo que compete ao laboratório estabelecer o modo de atingir esses objetivos (Marques).

Os laboratórios de ensaio e calibração que estiverem conformes esta norma funcionarão igualmente de acordo com a norma ISO 9001.

O uso desta norma irá também facilitar a cooperação entre laboratórios e outros organismos, a troca de informação e experiência e, ainda, a harmonização de normas e procedimentos (IPQ, Norma Portuguesa ISO 17025:2005, 2005).

■ Organização Portuguesa de Transplantação (OPT)

A OPT tem como missão dinamizar, acompanhar e avaliar toda a atividade de colheita e transplantação de órgãos e tecidos em Portugal. Esta organização foi extinta a 31 de Maio de 2007, sendo as suas funções assumidas pela ASST (OPT, 2007).



■ Sociedade Portuguesa de Células Estaminais e Terapia Celular (SPCE-TC)

A Sociedade Portuguesa de Células Estaminais e Terapia Celular, abreviadamente designada por SPCE-TC, é uma associação científica sem fins lucrativos. A SPCE-TC congrega a maioria dos investigadores portugueses que efetuam investigação de excelência em células estaminais, adultas, do cordão umbilical e embrionárias, e/ou procurem desenvolver novas terapias celulares com base no uso de qualquer desses tipos de células. (SPCE-TC, 2004).



Sociedade Portuguesa de Células Estaminais e
Terapia Celular

38 - Logotipo da SPCE-TC

Fonte: <http://www.spce-tc.org/images/logo.gif>

7.2 Instituições e Organizações Estrangeiras

■ NETCORD

O International NetCord Foundation é uma associação sem fins lucrativos de bancos de SCU, cujos membros englobam a maior fonte de unidades de sangue de cordão de alta qualidade para pacientes que precisam de transplante de células estaminais hematopoiéticas. Para garantir a elevada e uniforme qualidade de todas as unidades de SCU no seu inventário, o NetCord iniciou uma colaboração em 1999 com a Fundação para a Acreditação de Terapia Celular (FACT) (NetCord).

■ Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT)

Fundada em 1996, a FACT estabelece normas para a alta qualidade médica e prática laboratorial em terapias celulares. FACT é uma corporação sem fins lucrativos cofundada pela Sociedade Internacional de Terapia Celular (ISCT) e pela Sociedade Americana de Sangue e Transplante de Medula Óssea (ASBMT) para fins de inspeção voluntária e acreditação no campo da terapia celular (FACT, 2012).

■ Associação Americana de Banco de Sangue

A AABB é uma entidade reconhecida internacionalmente, responsável pela elaboração de standards/normas de qualidade relativas às atividades de colheita, processamento, distribuição e administração de produtos de terapia celular. É uma das duas entidades (juntamente com a FACT - Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) a nível mundial que estabelece e define critérios de qualidade específicos para o armazenamento e processamento de células do sangue do cordão umbilical (crioestaminal, Crioestaminal, 2011). A AABB publica normas voluntárias para os serviços



de terapia celular, incluindo bancos de sangue do cordão umbilical. Apenas os Bancos de sangue do cordão com uma acreditação atual tem permissão para utilizar o logótipo AABB, sendo que o uso abusivo desta, como denúncia de falsificações ou utilização fraudulenta é investigado (UCB aabb, 2012).

A Crioestaminal recebeu a 1 de Janeiro de 2010 o certificado de acreditação da AABB (crioestaminal, Crioestaminal, 2011).

■ Eurocord

A organização Eurocord visa promover o avanço da pesquisa académica, científica e industrial, o desenvolvimento de aplicações terapêuticas e a difusão do conhecimento relacionado com o cordão umbilical, placenta, anexos e mais geralmente tudo o que está dentro do campo das interações materno-fetais (eurocord).

■ Joint Accreditation Committee - ISCT & EBMT

A Joint Accreditation Committee-ISCT (Europe) & EBM é um órgão sem fins lucrativos, criada em 1998 para fins de avaliação e acreditação na área do transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSC). Principal objetivo da JACIE é promover a alta qualidade do atendimento ao paciente e o desempenho do laboratório na colheita de células estaminais hematopoiéticas, processamento e centros de transplante através de um sistema internacionalmente reconhecido de acreditação (JACIE, 2012).

■ Human Tissue Authority (HTA)

A Human Tissue Authority (HTA) regula o processamento e armazenamento de tecidos humanos, numa série de aspetos previamente definidos estabelecidos no Human Tissue Act. Como parte da sua função reguladora, a HTA realiza inspeções aos estabelecimentos licenciados, garantindo que determinadas atividades são levadas a cabo de acordo com a licença por si concedida (FutureHealth, 2011).

■ MHRA

A Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) é uma agência governamental que é responsável por garantir que os medicamentos e dispositivos médicos funcionam e são seguros (MHRA, 2012).

A Future Health recebeu acreditação formal da Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) do Departamento de Saúde do Reino Unido, em 2004 (FutureHealth, 2011).



7.3 Legislação associada à Criopreservação de Sangue do Cordão Umbilical

➡ Leis

Lei n.º 67/98 de 26 de Outubro da Protecção de Dados Pessoais

Lei da Protecção de Dados Pessoais (transpõe para a ordem jurídica portuguesa a Diretiva n.º 95/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Outubro de 1995, relativa à protecção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento dos dados pessoais e à livre circulação desses dados).

Portaria n.º 31/2002 de 8 de Janeiro

A atividade de colheita de tecidos ou órgãos para fins de transplantação deve ser incentivada tendo em vista dar resposta às necessidades dos doentes a aguardar transplantação. Impõe-se, no entanto, que, por razões de segurança e de qualidade, tal atividade seja regulamentada de molde a garantir a exigência de condições para a sua prática e a existência de um registo que assegure de uma forma permanente a rastreabilidade dos tecidos e órgãos utilizados, e que a abertura de novas unidades de transplantação, bem como o funcionamento das já existentes, seja objecto de adequada regulamentação.

Lei n.º 22/2007 de 29 de Junho

A presente lei transpõe parcialmente para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2004/23/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, relativa ao estabelecimento de normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana, na parte respeitante à dádiva e colheita de tecidos e células de origem humana.

Lei n.º 12/2009 de 26 de Março

Estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana, transpondo para a ordem jurídica interna as Diretivas n.os 2004/23/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, 2006/17/CE, da Comissão, de 8 de Fevereiro, e 2006/86/CE, da Comissão, de 24 de Outubro.



Decreto-Lei nº 39/2012 de 16 de Fevereiro

(...) Instituto Português do Sangue, I. P. Este instituto público, que passou a designar -se Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I. P., acolheu as atribuições cometidas aos Centros de Histocompatibilidade, anteriormente serviços desconcentrados de algumas Administrações Regionais de Saúde, I. P., e, por outro lado, absorveu as atribuições operacionais ao nível da colheita e da transplantação e de investigação científica nos domínios do sangue e da transplantação antes integradas na Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação, extinta por processo de fusão.

Portaria n.º 165/2012 de 22 de maio

O Decreto - Lei n.º 39/2012, de 16 de fevereiro, definiu a missão e as atribuições do Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I. P. (IPST, I. P.). Importa agora, no desenvolvimento daquele diploma, determinar a sua organização interna através da aprovação dos respetivos estatutos.

➡ Diretivas

DIRECTIVA 2004/23/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 31 de Março de 2004

Diretiva relativa ao estabelecimento de normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana.

DIRECTIVA 2006/17/CE DA COMISSÃO de 8 de Fevereiro de 2006

Diretiva que aplica a Diretiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que respeita a determinados requisitos técnicos aplicáveis à dádiva, colheita e análise de tecidos e células de origem humana.

DIRECTIVA 2006/86/CE DA COMISSÃO de 24 de Outubro de 2006

Diretiva que aplica a Diretiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere aos requisitos de rastreabilidade, à notificação de reações e incidentes adversos graves e a determinados requisitos técnicos para a codificação, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana.



Capítulo VIII

Questões impostas sobre a criopreservação do Sangue do Cordão Umbilical





8. Questões Gerais

A utilização de células estaminais encontra-se muitas vezes confrontada com obstáculos de natureza ética, moral, religiosa, ou até mesmo financeira. Além disso, deve ter-se em conta as limitações do conhecimento nesta área e os problemas que podem surgir com uma incorreta utilização destas células (Santos J. C., 2010).

Além das questões éticas envolvidas, existem também questões de ordem política e legislativa que variam consoante os países (Santos J. C., 2010).

A utilização de células estaminais adultas em pesquisas não gera polémica entre a comunidade científica, pois a produção dessas estruturas adultas não demanda a destruição do “embrião”. A partir dessa constatação, muitos cientistas acreditam que as CE adultas podem ser mais úteis e eficientes do que as embrionárias. Ademais, enquanto o potencial com células estaminais embrionárias permanece teórico, os tratamentos com células estaminais adultas já é um sucesso para tratar muitas doenças (Iorra & Melgaré, 2008).

Porém, em 2004, o Grupo Europeu em Ética Científica e Novas Tecnologias desaconselhou o armazenamento de células progenitoras hematopoiéticas derivadas de cordão para utilização autóloga. A par disso, destacou a inviabilidade do seu emprego em casos de doenças genéticas e alguns cânceros, uma vez que as células desse tipo de pacientes são portadoras dos defeitos genéticos que desencadeiam a doença (Melo, Schmidt, Júnior, & Ribeiro, 2010).

Em 2005, o Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV) publicou um parecer sobre “Investigação em Células Estaminais” tendo em consideração as iniciativas legislativas sobre a matéria, apresentadas na Assembleia da República. A ausência de legislação nesta área remeteu para a necessidade da existência de normas aplicáveis a esta matéria assim como de reflexão na sociedade portuguesa.

O CNECV, ao elaborar esse parecer, pretendeu contribuir para a reflexão sobre as questões éticas decorrentes do progresso científico na área da investigação em células estaminais e o debate legislativo a desenvolver neste âmbito (Silva, 2005). Sendo que no ano de 2007, o CNECV emite outro parecer a pedido Comissão de Saúde da Assembleia para se pronunciar sobre os Projetos de Lei nº 126/X (Estabelece os princípios da investigação científica em células estaminais e a utilização em embriões) e nº 376/X (Estabelece o Regime jurídico de utilização de células estaminais, para efeitos de investigação e respetivas aplicações terapêuticas) (Silva, PARECER DO CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA, 2007).



Por fim, a criopreservação das células estaminais do sangue do cordão umbilical tem movimentando a opinião pública do todo o mundo. Trata-se de se saber quais os limites éticos, morais e jurídicos que devem ser respeitados, visto a enorme expectativa criada pelas pesquisas nesta área, e quais as consequências diretas na vida de todos aqueles que poderiam ser salvos ou ter sua saúde restabelecida pela terapia celular associada a estas células (Penido, 2008).

Aspetos Éticos

A principal controvérsia ética no debate sobre a investigação em células estaminais surge da utilização de células embrionárias, derivadas da massa celular interna de blastocistos num estágio anterior à sua implantação na parede uterina, e está relacionada com a questão fundamental do que se considera humano e/ou pessoa (Ramos, 2008).

Contudo os problemas éticos associados às células estaminais obtidas do SCU, referem-se à propaganda enganosa de alguns laboratórios que não informam de forma adequada a pouca utilidade em se gastar muito dinheiro para preservar poucas células que dificilmente serão utilizadas pela própria criança e, principalmente, pelos parentes, dado o pouco volume de sangue colhido (Braz, 2007). Colocando-se também em dúvida se estas sobrevivem ao tempo de congelação necessário, e se é legítima a existência de bancos de criopreservação de CE de SCU privados (Ramos, 2008).

Bem como o aproveitamento por parte dos bancos privados, da sensibilidade emocional dos pais de uma criança, que legitimamente quererão o melhor para o seu filho e a desigualdade de acesso condicionada pelas condições económicas das famílias (Portal da Saúde, 2012).

Porém, a obtenção e utilização de CE provenientes de indivíduos já nascidos ou adultos não tem, em geral, suscitado questões éticas relevantes (Regateiro, Soares, Antunes, Fevereiro, & Cabral, 2005).

Aspetos Religiosos

Na questão religiosa, principalmente para a Igreja Católica, o uso de embriões para pesquisa é sinónimo de assassinato, pois acreditam que a vida humana começa na concepção, enquanto para a ciência, um embrião de até cinco dias é somente um aglomerado de células (SBHH, 2005). Por isso, a Igreja aponta como alternativa o uso das células estaminais adultas contidas na medula óssea, no cérebro, em vários órgãos e no sangue do cordão umbilical (Luna, 2008).



A 12 de Novembro de 2011, na Cidade do Vaticano, o Papa Bento XVI reforçou o apoio da Igreja Católica à investigação em células estaminais não embrionárias (adultas), que existem no sangue do cordão umbilical ou na medula óssea, para tratamento de doenças (Agência Ecclesia, 2011).

Aspetos Económicos

Não se têm identificado problemas específicos relacionados com a colheita de CE em tecidos adultos, embora sejam algumas vezes considerados no debate ético argumentos de justiça no uso de recursos financeiros que poderão vir a ser destinados para essa investigação em detrimento da sua aplicação em meios de tratamento já bem estabelecidos (Regateiro, Soares, Antunes, Fevereiro, & Cabral, 2005).

Outro aspeto problemático de ordem económica é a existência de Bancos de SCU, alguns particulares, onde se abre uma nova fronteira comercial, como a compra, a venda e o armazenamento deste sangue (Barth, 2006).

Aspetos Jurídicos

Como se sabe, ao Direito não cabe impor barreiras nem estabelecer divisas morais e religiosas intransponíveis, mas sim disciplinar factos que, inevitavelmente venham a surgir em decorrência da evolução humana. A fim de regulamentar as pesquisas e os seus desenvolvimentos, das CE, algumas alterações legislativas foram surgindo e posições bem distintas foram adotadas em diversas partes do mundo (Iorra & Melgaré, 2008).

De uma perspetiva jurídica, se as células estaminais são obtidas em tecidos adultos, o problema nesta área apenas se centra em torno do consentimento esclarecido da pessoa em quem é feita a colheita (Regateiro, Soares, Antunes, Fevereiro, & Cabral, 2005).

Aspetos Políticos

Muitas vezes, fica esquecido o facto de que temas como o tema das “células estaminais” exigem uma reflexão profunda, e o direito à informação clara de diversas naturezas, e necessita também de decisões políticas que se baseiam nos princípios fundamentais previstos constitucionalmente (Monteiro & Severi, 2008).





Capítulo IX

Enquadramento Médico-Legal





9. Enquadramento Médico-Legal

O sangue do cordão umbilical é fonte de células estaminais hematopoiéticas multipotentes, que podem ser utilizadas em transplantes autólogos ou alogénicos em doenças hematológicas malignas e benignas. Dada a sua fácil disponibilidade, ausência de riscos para o dador, baixo risco de infeção, menor taxa de rejeição e questões éticas menos controversas, têm utilidade clínica já comprovada como alternativa a transplantes de células da medula óssea (CNECV, Parecer conjunto do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida e do Comité de Bioética de España, 2012).

Estas particularidades do SCU despertaram o interesse pelo armazenamento das CE nele contidas em bancos especializados (Públicos e Privados), desencadeando dessa forma, importância terapêutica, científica e jurídica.

Nos Bancos Privados, o contrato que é estabelecido entre os pais e o banco de células estaminais é um contrato de prestação de serviços e depósito que abrange a recolha, análise, processamento, armazenamento e criopreservação das células estaminais. A posse das células pertence ao banco e a titularidade é da criança, que é representada pelos pais até atingir a maioridade. Se alguma coisa acontecer aos pais, serão substituídos pelo representante legal do menor.

Quando os pais começam a por em dúvida o “investimento” neste tipo de serviços, os Bancos Privados utilizam o argumento de que a criopreservação poderá ser uma “oportunidade única de guardar um produto biológico cuja utilidade tem vindo a ser provada e comprovada no âmbito de diferentes terapias e como tal é uma mais valia realizar a recolha do SCU. Para isso quase todos os Bancos Privados têm nas suas páginas *online* listas de doenças que podem ser tratadas com CE, e que estas aumentam todos os anos, bem como indicação de taxas de utilização e de sucesso de uso destas CE e vídeos e testemunhos de crianças que terão recorrido às suas CE. Perante isto, muitos pais investem nestes serviços para no futuro evitar qualquer peso na consciência (oa, 2012).

Todavia, em termos de transplantes com CE do SCU os transplantes autólogos não são úteis em doenças hereditárias, porque possuem a mutação causadora da doença, ou mesmo em certas neoplasias hematológicas, pois o sangue do cordão possui já por vezes alterações tumorais clonais.

As CE do SCU e as células mesenquimatosas do cordão umbilical do recém-nascido são muito promissoras para aplicação noutras doenças (degenerativas, traumáticas, isquémicas), mas a sua validade científica e utilidade potencial não estão ainda estabelecidas, e o seu uso permanece experimental (CNECV, Parecer conjunto do



Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida e do Comité de Bioética de España, 2012).

Em relação a uma eventual troca de amostras, os representantes de alguns bancos privados afirmam que é quase impossível haver enganos, uma vez que as amostras são rigorosamente verificadas.

A situação no banco público é diferente, uma vez que os pais fazem em, nome da criança uma doação, renunciando por isso ao bem doado, podendo estas células estaminais ser utilizadas por outras pessoas (oa, 2012).

Uma outra diferença face aos Bancos Públicos e Privados, é que os privados apresentam algumas incertezas, uma vez que os estes armazenam o sangue retirado do cordão umbilical, sem realizar os mesmos testes que são realizados nos Bancos Públicos, e têm limites de qualidade e aceitabilidade muito menos exigentes. Com isso diversas vezes as células estaminais são inutilizáveis, ou mesmo insuficientes para um transplante (Brauner & Gugel, 2012).

No caso de um Banco Privado deixar de funcionar, a Lei nº 12/2009 de 26 de Março contempla a situação de cessação da atividade (abrangendo-se aqui os casos de dissolução ou insolvência) e prevê a possibilidade da transferência das amostras para outros serviços, nos termos autorizados pela ASST. Todavia, no caso da empresa “deixar de funcionar”, em Portugal não há nenhuma empresa seguradora que acautele estas situações, uma vez que é difícil determinar o valor das células criopreservadas, sendo então este tipo de seguro da responsabilidade dos próprios responsáveis do banco (oa, 2012).

Outro tema de polémica são os “contratos” entre os bancos privados e os hospitais onde é feita a recolha do sangue do cordão umbilical e até mesmo do próprio cordão (oa, 2012), que ainda não foi totalmente esclarecido e “legalizado”, criando assim várias opiniões sobre o ato de colheita do SCU por parte dos profissionais de saúde, Bancos de criopreservação, especialistas e público geral.

Em confronto com esta realidade, alguns investigadores saem em defesa dos bancos públicos de sangue do cordão umbilical, reconhecendo que devem ser reforçados e melhorados, apoiando também que a colheita de sangue do cordão umbilical seja feita como rotina em todas as grávidas para um banco público, sempre com a possibilidade de recusa por parte da mulher e mediante consentimento informado.

No que se refere às inúmeras aplicações terapêuticas publicitadas pelos Bancos Privados, estas deviam ser verificadas e a sua utilidade clinicamente comprovada, bem como que toda a atividade dos bancos, independentemente da sua natureza pública ou privada, deveria ser regulada e fiscalizada (Freitas, 2012).



Defendendo-se também a promoção da investigação sobre os métodos de processamento e preservação de células derivadas do cordão umbilical, e suas novas aplicações clínicas, e impedindo a realização, sem prescrição médica, de outros testes genéticos relacionados com a saúde, nos produtos colhidos no momento do parto ou em amostras de sangue dos recém-nascidos (CNECV, Parecer conjunto do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida e do Comité de Bioética de España, 2012).

Todas estas questões não parecem, no entanto, preocupar os futuros papás. O contrato é feito durante a gestação, e a única coisa que os preocupa é, escolher o “pacote de serviço” com o preço mais baixo e que o sangue seja recolhido, ignorando a qualidade ou não do serviço ou laboratório (oa, 2012).

No que toca aos advogados, todas estas questões são desconhecidas da maior parte deles uma vez que não estão a par da legislação que regula este sector, e ainda há muitos poucos advogados a trabalhar na área. Contudo esta “falha” deverá ser rapidamente superada uma vez que Portugal é um dos países, juntamente com A Alemanha e a Inglaterra que permite a colheita, armazenamento e processamento de células (oa, 2012).





Conclusão





Conclusão

Para se ter uma compreensão mais aperfeiçoada sobre as CE é necessário fazer-se uma pré-compreensão da sua capacidade de diferenciação, sendo que estas se dividem em CE totipotente, pluripotente e multipotente, assim como é imprescindível fazer também a sua divisão de acordo com a sua origem, desta forma as CE podem ser originadas de células estaminais adultas, fetais ou embrionárias (Monteiro & Severi, 2008).

Nos últimos anos, as CE do SCU tornaram-se cada vez mais uma fonte alternativa, e por vezes preferida, de CE hematopoiéticas para pacientes sem dadores de MO compatíveis e para crianças. Por esta razão, estão agora a ser armazenadas e conservadas por criopreservação em bancos públicos e privados, para possibilitar e facilitar o uso destas células de SCU em terapias (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

A conservação em bancos públicos assenta nos princípios do altruísmo, da gratuidade, da confidencialidade e da máxima qualidade; segue critérios muito estritos de seleção, com aproveitamento reduzido das amostras (compensado pelo aumento exponencial da disponibilidade) e tem utilidade comprovada; usa fundos públicos e tem uma probabilidade de continuidade maior; a dádiva é altruísta, para transplante alogénico em quem deles possa precisar, em qualquer parte do mundo (CNECV, 2012).

Em Portugal, foi criado o Banco Público de Células do Cordão Umbilical nas instalações do Centro de Histocompatibilidade do Norte (Despacho n.º 14879/2009. DR 126 SÉRIE II), tendo sido já recebidas 28456 unidades até setembro de 2012 e foram criopreservadas 8445 (29,7%) dádivas de cordão umbilical. Em Março de 2009 Portugal fez a transposição para a ordem jurídica interna das Diretivas nºs 2004/23/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, 2006/17/CE (Lei n.º 12/2009. DR n.º 60, Série I) em que a Assembleia da República estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana (Bragança, Tavares, & Belo, 2010).

Entretanto, como os bancos públicos exigem grandes investimentos para a sua abertura e manutenção, algumas pessoas não acreditam que os serviços possam ser mantidos em perfeita ordem. Desta forma, muitas pessoas que possuem condições para contratar os serviços de bancos privados preferem armazenar o SCU dos seus filhos nestas instituições para que, em caso de necessidade futura, possuam a garantia da utilização do material recolhido sem demora (Oliveira & Silva, 2009).

A conservação em bancos privados para utilização do próprio assenta num modelo comercial, com critérios de seleção e qualidade menos estritos, promessas de aplicações



irrazoáveis (tratamento de doenças comuns da vida adulta, quando a conservação se faz a 20-25 anos), estratégias de *marketing* agressivas e pouco transparentes, dirigidas a um público numa fase particularmente vulnerável da sua vida (CNECV, 2012). Estes bancos privados cobram pela aquisição do kit e subscrição de serviços de criopreservação e outros, por um determinado período de tempo, no caso da criopreservação ter sido feita com sucesso ou não, variando significativamente o valor destes serviços de Banco para Banco. O valor cobrado constatado nos gráficos de comparação evidencia que pelo serviço de colheita, realização de testes e armazenamento de 15 a 25 anos, varia entre os 750€ e os 1525€ euros.

Os bancos de SCU envolvem um número de passos que exigem a aderência às boas práticas laboratoriais e de produção para assegurar que o SCU seja criopreservado de forma eficaz e segura de modo a que possa ser oferecido em centros de transplantes. O recrutamento e a seleção de dadores, testes para doenças transmissíveis e outros aspetos laboratoriais, assim como a validação de técnicas para o armazenamento, visam à segurança das doações e dos serviços neste tipo de bancos de sangue. Os procedimentos, a criopreservação e o armazenamento são otimizados como o passar dos anos para conservar a qualidade e a quantidade das células estaminais hematopoiéticas (Oliveira & Silva, 2009).

A investigação em CE tem gerado inúmeros debates científicos, com implicações jurídicas e éticas de enormes proporções, fazendo surgir enormes controvérsias morais e políticas, num novo campo que se abre à pesquisa e a promissoras aplicações terapêuticas. As descobertas neste âmbito representam uma viragem revolucionária na medicina, pois as CE, pelas suas propriedades de regeneração, permitem antever múltiplas aplicações terapêuticas de uma medicina já não apenas reparadora mas regenerativa, com uma importância crescente devido às modificações demográficas e sociais. Para o Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida a utilização de células estaminais de sangue do cordão umbilical para investigação tendo em vista o tratamento de casos de doença, não recolhe objeção quando se não verificam interesses, designadamente comerciais, que desviem os fins próprios da investigação e dos mesmos haja pleno esclarecimento e consentimento por parte dos progenitores do recém-nascido (Regateiro, Soares, Antunes, Fevereiro, & Cabral, 2005).

Daí que, a investigação com CE deva ser solidamente enquadrada e regulamentada, pois torna-se necessário um desenvolvimento científico a par de exigências éticas rigorosas, conciliando o princípio da liberdade da investigação com o respeito pela vida humana, de forma a construir uma confiança e aceitação pública de tais investigações.



Porém ainda existem muitas lacunas na legislação em relação à criopreservação das CE do SCU, nomeadamente no que toca ao sector privado.

Em conclusão, em Portugal existe uma grande disponibilidade de serviços, tecnologias e investigações disponibilizadas essencialmente pelos vários Bancos de Criopreservação de Células Estaminais de Sangue do Cordão Umbilical.





Bibliografia





Bibliografia

- A. FutureHealth. (s.d.). *Armazenamento de Células Estaminais do Cordão Umbilical*. Obtido em 2012, de FUTURE HEALTH Cord Blood Care: <http://www.futurehealthbiobank.pt/uploads/PO/docs/professionals/HCP-Booklet-PT.pdf>
- Agência Ecclesia. (2011). *Agência Ecclesia*. Obtido em 2012, de Bioética: Bento XVI pede ciência ao serviço da dignidade humana: <http://www.agencia.ecclesia.pt/cgi-bin/noticia.pl?id=88157>
- aicep. (2012). *Cytothera Grupo Medinfir*. Obtido de Portugal Global: <http://www.portugalglobal.pt/PT/Internacionalizar/saber/CasosSucesso/Paginas/Cytothera.aspx>
- apcer. (Abril de 2010). Guia Interpretativo NP EN ISO 9001:2008. APCER - Associação Portuguesa de Certificação.
- apcer. (2012). *ISO 9001*. Obtido de apcer: http://www.apcer.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=96%253Aiso-9001&catid=3&Itemid=10&lang=pt
- ASST. (s.d.). Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. *Manual de Boas Práticas*. Portugal: Ministério da Saúde.
- B.FutureHealth. (s.d.). *Brochura de instruções para profissionais de saúde*. Obtido em 2012, de Future Health Cord Blood Care: <http://www.futurehealthbiobank.pt/uploads/PO/Docs/professionals/HCP-Kit-Instruction-PT.pdf>
- Barth, W. L. (2006). *Células-tronco e bioética*. Porto Alegre: EDIPUCRS.
- BebeVida. (2010). *BebeVida*. Obtido em 2012, de <http://www.bebevida.pt/index.asp>
- BEBEVIDA. (2010). Procedimentos de Recolha e Acondicionamento do Sangue do Cordão Umbilical, Sangue Materno e Fragmento do Cordão. *BEBEVIDA Células do cordão umbilical*. Portugal.
- BioSkin. (2011). *BioSkin Molecular e Cell Therapies S.A.* Obtido em 2012, de BioSkin: <http://www.bioskin.ptcreative.pt/>
- bioteca. (2005). *bioteca*. Obtido em 2012, de bioteca a vida nas suas mãos: <http://www.bioteca.pt/default.asp>
- bioteca. (2007). *bioteca*. Obtido em 2012, de bioteca a vida nas suas mãos: <http://www.bioteca.pt/default.asp>
- BMDW. (2013). *Bone Marrow Donors Worldwide*. Obtido em 2 de Julho de 2013, de <http://www.bmdw.org/index.php?id=97>



- Bragança, J., Tavares, Á., & Belo, J. A. (Abril de 2010). Células Estaminais e Medicina Regenerativa - Um admirável mundo novo. *Canal BQ*. Revista da Sociedade Portuguesa de Bioquímica.
- Brauner, M. C., & Gugel, G. T. (13 de Agosto de 2012). Direitos Fundamentais e Justiça. *Notas sobre a regulamentação jurídica da utilização de bancos de células-tronco do cordão umbilical e placentário*. Doutrina Nacional.
- Braz, M. (2007). Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde. *Células-tronco: A Tecnologia do Sangue do Cordão Umbilical - Algum Conflito Bioético?*
- b-simple. (Agosto de 2011). *A B-Simple concluiu o processo de agilização do LUSOCORD*. Obtido em Agosto de 2013, de B-SIMPLE: <http://www.b-simple.pt/Default.aspx?ID=92>
- Bydlowski, S. P., Debes, A. A., Maselli, L. M., & Janz, F. L. (2009). Biological characteristics of mesenchymal stem cells. *Características biológicas das células-tronco mesenquimais*. São Paulo, Brasil: Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.
- Cabo, A. I. (Fevereiro de 2012). A falta de Legislação foi "inadmissível". *Bancos de Células Estaminais*. Ordem dos advogados.
- Carvalho, A. S. (Outubro de 2010). Boa ética e boa ciência: o percurso da investigação em células estaminais. *Instituto de Bioética da Universidade Católica Portuguesa*. Revista Interdisciplinar sobre o Desenvolvimento Humano.
- Cerveira, A. P. (Setembro de 2009). Empreendedorismo e inovação. O caso da Crioestaminal. *Relatório de Estágio Curricular Integrado no Mestrado em Gestão*. FACULDADE DE ECONOMIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA.
- chn. (2008). Obtido em 9 de Outubro de 2012, de Centro de Histocompatibilidade do Norte: <http://www.chnorte.min-saude.pt/index.php>
- CHN. (2009). *Perguntas Frequentes*. Obtido em 10 de Outubro de 2012, de LUSOCORD Banco Público de células estaminais do sangue do cordão umbilical: <http://www.chnorte.min-saude.pt/files/FA450008.pdf>
- CNECV. (31 de Outubro de 2012). Paracer conjunto do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida e do Comité de Bioética de Espanha. *Parecer sobre os Bancos de Sangue e Tecido do Cordão Umbilical e Placenta*. Lisboa: 67/CNECV/2012.
- Cordblood. (2012). *Cord Blood Banking Future Health*. Obtido de FUTURE HEALTH BIOBANK: <http://www.futurehealthbiobank.com/index.php/cord-blood-stem-cells/whats-the-process/>
- CordCell. (2009). *RECUPERAÇÃO CELULAR NO PROCESSAMENTO DO SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL UTILIZANDO EQUIPAMENTO AUTOMATIZADO*. Obtido em 5 de Dezembro de 2012, de CordCell: <http://www.cordcell.com.br/v2/wp-content/uploads/2010/11/Criopreservacao.pdf>



- Correia, R., & Bragança, J. (Dezembro de 2010). *Células Estaminais Adultas em Medicina*. Canal BQ.
- criobaby. (Agosto de 2011). *criobaby*. Obtido em 2012, de CRIOBABY Serviços de Saude S.A.: <http://www.criobaby.pt/>
- Crioestaminal. (2011). *BABY101 - Diagnóstico de 101 doenças raras*. Obtido em 2012, de Crioestaminal: <http://www.crioestaminal.pt/pt/Baby101/>
- Crioestaminal. (2011). *BabyGene - Análise de risco genético para 6 doenças*. Obtido em 2012, de Crioestaminal: <http://www.crioestaminal.pt/pt/babygene/>
- crioestaminal. (2011). Crioestaminal. *Criostemal, Células Estaminais*. Portugal: <http://www.crioestaminal.pt/pt/?pub=Y>.
- Crioestaminal. (2011). *Menino ou Menina - Determinação do sexo do bebé*. Obtido em 2012, de Crioestaminal: http://www.crioestaminal.pt/pt/menino_menina/
- crioestaminal. (2011). *Processamento da amostra na criopreservação*. Obtido em Dezembro de 2012, de megabebes: <http://www.megabebes.pt>
- Crioestaminal. (2011). *Testes Bebés*. Obtido em 2012, de Crioestaminal : <http://www.crioestaminal.pt/pt/#produtos>
- Crioestaminal, A. (s.d.). CRIOPRESERVAÇÃO de células estaminais do sangue do cordão umbilical. *A Tecnologia ao Serviço da Saude*.
- Criovida. (2012). *Criopreservação de Células Estaminais*. Obtido de Criovida, Preservar a Vida: <http://www.criovida.pt/index.aspx>
- Criovida Procedimentos. (s.d.). Resumo dos procedimentos de recolha e acondicionamento das amostras recolhidas. *Criovida*.
- CryoCord. (Maio de 2011). *SUMMARY CRYOCORD COLLECTION PROCEDURE*. Obtido em 2012, de Cryocord Form 2: <http://cryo-save.co.za.dedi412.your-server.de/downloads/CryoCord%20Collection%20Procedure%20.pdf>
- Cryo-Save. (2009). O maior banco europeu de células estaminais. *Cryo-Save*.
- Cryo-Save, S. (2009). *Cryo-Save*. Obtido em 2012, de <http://www.2.cryo-save.com/portugal/>
- Cytothera. (2005). *Cytothera*. Obtido de Grupo Medinfar: <http://www.cytothera.pt/pt/Home.aspx>
- Cytothera. (2005). *Cytothera*. Obtido de Grupo Medinfar: <http://www.cytothera.pt/pt/Home.aspx>
- dgs. (2011). Obtido em 2012, de Direcção Geral da Saude: <http://www.dgs.pt/>
- eurocord. (s.d.). Obtido em Dezembro de 2012, de Eurocord: <http://www.eurocord.org>



- FACT. (2012). Obtido em Dezembro de 2012, de Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy: <http://www.factwebsite.org/>
- Ferreira, B. S., Abranches, E., Gonçalves, R., da Silva, C. L., & Cabral, J. M. (Setembro de 2004). Boletim de Biotecnologia. *Bioengenharia de células estaminais*. Sociedade Portuguesa de Biotecnologia.
- FRANCA, A. G. (2011). CELULAS-TRONCO DO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL: O QUE SÃO E SUAS APLICAÇÕES.
- Freitas, A. C. (20 de Dezembro de 2012). *Conselho Nacional de Ética arrasa bancos privados do cordão umbilical*. Obtido em 2013, de PÚBLICO: <http://www.publico.pt/sociedade/noticia/conselho-nacional-de-etica-arrasa-bancos-privados-do-cordao-umbilical-1578203>
- FutureHealth. (2011). *Future Health*. Obtido em 2012, de BIOBANK: <http://www.futurehealthbiobank.pt/stdpage.asp?page=52>
- Grupo Medinfar. (2005). *Historial*. Obtido em 2012, de Grupo Medinfar: <http://www.medinfar.pt/pt/GrupoMedinfar/Historial.aspx>
- infarmed. (2012). Obtido de INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.: <http://www.infarmed.pt>
- Iorra, A. K., & Melgaré, P. S. (2008). ASPECTOS JURÍDICOS DA PESQUISA COM CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS.
- ipac. (2008). Obtido em Novembro de 2012, de INSTITUTO PORTUGUÊS DE ACREDITAÇÃO: <http://www.ipac.pt/>
- IPN. (2012). *Crioestaminal, Saúde e Tecnologia S.A.* Obtido de Instituto Pedro Nunes: <https://www.ipn.pt/si/associados/detalhesassociado.do;jsessionid=9330DA514D7A25E262096319AC3670D7?associadoID=46>
- IPQ. (Dezembro de 2005). Norma Portuguesa ISO 17025:2005. *Requisitos gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração (ISO/IEC 17025:2005)*. IPQ - Instituto Português da Qualidade.
- IPQ. (Dezembro de 2005). Norma Portuguesa ISO 9001:2005. *Sistemas de gestão da qualidade - Fundamentos e Vocabulário (ISO 9000:2005)*. IPQ - Instituto Português da Qualidade.
- IPQ. (Novembro de 2008). Norma Portuguesa. *Sistema de gestão da qualidade, Requisitos - ISO 9001:2008*. Portugal: IPQ.
- IPQ. (15 de Março de 2012). *Sistema de Gestão da IDI*. Obtido em Novembro de 2012, de Instituto Portugues da Qualidade: <http://www.ipq.pt/custompage.aspx?pagid=4050>
- Ipst,Ip. (2011). Obtido em Novembro de 2012, de Instituto Português do Sangue e da Transplantação, IP::



http://ipsangue.org/ipsangue2011/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1&Itemid=36

- ivi. (Fevereiro de 2012). Manual da Qualidade. *Sistema de Gestão da Qualidade*. www.ivi.pt.
- IVI Lisboa. (2011). *IVI em Portugal*. Obtido em 2012, de IVI: <http://www.ivi.net/pt/ivi-lisboa.aspx>
- IVIDA. (2012). *IVIDA más células madre*. Obtido de IVIDA: <http://www.bancodecordonivida.com/>
- J. Teixeira. (30 de Abril de 2012). Instruções para a Colheita do Sangue do Cordão. *LUSOCORD*. Porto, Portugal: CHN.
- JACIE. (2012). Obtido em Dezembro de 2012, de Joint Accreditation Committee-ISCT (Europe) & EBMT: <https://sites.google.com/a/jacie.org/jacie/>
- Kit Criovida Bebê. (2012). *Kit Criovida Bebê*. Obtido de Criovida: http://www.criovida.pt/adeseao/kitcriovidabebe/kitbebe_preco.aspx
- Kit Criovida Gémeos. (2012). *Kit Criovida Gémeos*. Obtido de Criovida: http://www.criovida.pt/adeseao/kit_criovida_gemeos/kitgemeos_preco.aspx
- Lima, B. A. (Novembro de 2011). Projecto de Implementação e Certificação do Lusocord.
- Luna, N. (2008). Religião e Sociedade. *RELIGIOSIDADE NO CONTEXTO DAS TERAPIAS COM CÉLULAS-TRONCO: UMA INVESTIGAÇÃO COMPARATIVA ENTRE PESQUISADORES "INICIANTE E INICIADOS" E SEUS PACIENTES*. Rio de Janeiro.
- Marques, J. C. (s.d.). Controlo da Qualidade. *Normas ISO*.
- Melo, F. M., Schmidt, L. C., Júnior, M. D., & Ribeiro, C. M. (Dezembro de 2010). Existem evidências que justifiquem o congelamento do próprio cordão umbilical? *Is there evidence that justifies freezing our own umbilical cord?* FEMINA.
- MHRA. (2012). *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*. Obtido em Dezembro de 2012, de <http://www.mhra.gov.uk>
- Monteiro, N., & Severi, F. C. (2008). Análise de discurso acerca da utilização legal de Células-Tronco Embrionárias. *Análise de discurso acerca da utilização legal de Células-Tronco Embrionárias: resultados de pesquisa empírica*. Ribeirão Preto: Revista Jurídica UNICOC.
- MS. (2012). *Ministério da Saude*. Obtido de Portal da Saude: <http://www.portaldasaude.pt/portal>
- NetCord. (s.d.). Obtido em Dezembro de 2012, de NetCord: <http://www.netcord.org>
- oa. (Fevereiro de 2012). Boletim da Odera dos Advogados. *Células Estaminais - Há Bancos a funcionar sem autorização*. www.oa.pt.



- Oliveira, F. C., & Silva, P. D. (2009). Células-tronco Hematopoiéticas e seu Armazenamento em Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário.
- OPT. (6 de Junho de 2007). *Organização Portuguesa de Transplantação*. Obtido em Dezembro de 2012, de <http://www.opt.min-saude.pt/index.php>
- P. Cryo-Save. (2012). *Procedure*. Obtido de Cryo-Save The Family Stem Cell bank: <http://www.cryo-save.co.za/procedure/>
- Penido, H. (2008). *Células-tronco: Limitações éticas e jurídicas à pesquisa e manipulação*.
- Pereira, A. d. (s.d.). TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOÉTICAS. São Paulo.
- Portal da Saúde. (27 de Dezembro de 2012). *Portal da Saúde*. Obtido em 24 de Maio de 2013, de Criopreservação de células do cordão umbilical: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/ministerio/comunicacao/comunicados+de+imprensa/celulas+cordao+umbilical.htm>
- Portugalglobal. (Outubro de 2009). Potugal Global. *Cytothera Pioneira na Criopreservação de Células Estaminais*.
- Preçário Bebê Vida. (2010). *Preçário*. Obtido em 2012, de Bebê Vida: http://www.bebevida.pt/subcanais_n1.asp?id_subcanal_n1=240&id_canal=121
- Preços Bioteca. (s.d.). *Solicitar/Preços*. Obtido em 2012, de Bioteca a vida nas suas mãos: <http://www.bioteca.pt/solicitar.asp>
- Procedimentos bioteca. (2012). Colheita de Sangue do Cordão Umbilical, Instruções de Colheita das Amostras Biológicas (para os Profissionais de Saude). *bioteca a Vida nas suas mãos*. Portugal.
- Ramos , A. (2008). STEM CELLS RESEARCH – ETHICAL APPROACH. *INVESTIGAÇÃO COM CÉLULAS ESTAMINAIS – ABORDAGEM ÉTICA*. Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária.
- Ramos, A. (2008). INVESTIGAÇÃO COM CÉLULAS ESTAMINAIS – ABORDAGEM ÉTICA. *Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias*. Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária.
- rcmpharma. (13 de Dezembro de 2011). *Cytothera internacionaliza método de criopreservação*. Obtido em 2012, de rcmpharma: <http://www.rcmpharma.com/actualidade/id/13-12-11/cytothera-internacionaliza-metodo-de-criopreservacao>
- Regateiro, F., Soares, J., Antunes, J. L., Fevereiro, P., & Cabral, R. A. (Novembro de 2005). CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA. *RELATÓRIO SOBRE INVESTIGAÇÃO EM CÉLULAS ESTAMINAIS*.
- Rodrigo , C., & et al. (2010). Transplante de sangue de cordão umbilical – SCU. *Umbilical cord blood transplantation*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.



- Santos, R. (2011). *Empresa Crioestaminal*. Obtido em 2012, de Crioestaminal: <http://www.crioestaminal.pt/pt/crioestaminal/>
- Santos, J. C. (Abril de 2010). FMUP. *Células estaminais em Ortopedia – Aplicações clínicas*. Porto.
- SBHH. (Junho de 2005). Informativo da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. *Células-tronco - Ciência e Ética*.
- Serviços Criovida. (2012). *Mais Serviços*. Obtido de Criovida: http://www.criovida.pt/a_criovida/mais_servicos/mais_servicos_histocompatibilidad e.aspx
- Silva, C. C. (2011). *Sangue do Cordão Umbilical: Importância Clínico-Laboratorial*. Universidade de Aveiro - Departamento de Biologia.
- Silva, C. C. (2011). *Sangue do Cordão Umbilical: Importância Clínico-Laboratorial*. Aveiro.
- Silva, P. M. (11 de Novembro de 2005). Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida. *PARECER SOBRE A INVESTIGAÇÃO EM CÉLULAS ESTAMINAIS*. Lisboa.
- Silva, P. M. (10 de Julho de 2007). *PARECER DO CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA. PARECER SOBRE OS PROJECTOS DE LEI Nº 126/X (Estabelece os Princípios da Investigação Científica em Células Estaminais e a Utilização de Embriões), E Nº 376/X (Estabelece o Regime Jurídico de Utilização de Células Estaminais, para Efeitos de Investigação e*. Lisboa.
- Souza, M. H., & Elias, D. O. (2005). *Células-Tronco. As Células-Tronco e o seu Potencial na Reparação de Órgãos e Tecidos*. Perfusion Line.
- Souza, M. K. (Junho de 2012). Cordvida. *Stem Cell Review*.
- Souza, V. F., Lima, L. M., Reis, S. R., Ramalho, L. M., & Santos, J. N. (2003). *Células-tronco: uma breve revisão*. Salvador.
- SPCE-TC. (2004). Obtido em 2012, de Sociedade Portuguesa de Células Estaminais e Terapia Celular (SPCE-TC): <http://www.spce-tc.org>
- Teixeira, F. D. (2010). Dissertação de Mestrado em Oncologia. *Efeito das Células Estaminais da Região Perivascular do Cordão Umbilical e dos seus Meios Condicionados no Girus Denteado do Hipocampo*. ICBAS.
- Thornley, M. I., Eapen, M. M., Sung, M. L., & et al. (20 de July de 2011). Private Cord Blood Banking: Experiences And Views Of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation Physicians. *PEDIATRICS*. American Academy of Pediatrics.
- UCB aabb. (2012). *Umbilical Cord Blood Donation FAQs*. Obtido de aabb: <http://www.aabb.org/sa/facilities/celltherapy/Pages/cordbloodfaqs.aspx#9>
- Vieira, M., Gomes, L., Castelo-Branco, G., Gomes, A., & Santos, R. (s.d.). *Terapia com células estaminais do sangue do cordão umbilical: aplicações actuais e futuras*. MAC Arquivos.



Vieira, M. (2006 de Março de 2006). Células Estaminais O Poder da Divisão. *O Primeiro de Janeiro*.

Wiki. (21 de Fevereiro de 2011). *Crioestaminal*. Obtido em 2012, de Wikipédia: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Crioestaminal>

www.portaldasaude.pt. (2 de Julho de 2009). *Banco Público de Células do Cordão Umbilical*. Obtido em 9 de Outubro de 2012, de Portal da Saúde: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/noticias/arquivo/2009/7/banco+umbilical.htm>