

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA E
INFORMÁTICA INDUSTRIAL**

SORAYA ANDREASSA NEVES

**BANCO DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO:
Proposta de Sistema Híbrido Brasileiro**

DISSERTAÇÃO

CURITIBA

2012

SORAYA ANDREASSA NEVES

**BANCO DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO:
Proposta de Sistema Híbrido Brasileiro**

Dissertação de mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito para obtenção do grau de “Mestre em Ciências” – Área de Concentração: Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Bertoldo Schneider Jr.

CURITIBA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

- N518 Neves, Soraya Andreassa
Banco de sangue de cordão umbilical e placentário: proposta de sistema híbrido brasileiro / Soraya Andreassa Neves. – 2012.
105 f. : il. ; 30 cm
- Orientador: Bertoldo Schneider Jr.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial. Curitiba, 2012.
Bibliografia: f. 92-99.
1. Bancos de sangue – Brasil. 2. Cordão umbilical. 3. Células-tronco. 4. Medula óssea. 5. Engenharia biomédica. 6. Engenharia elétrica – Dissertações. I. Schneider Jr., Bertoldo, orient. II. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial. III. Título.

CDD (22. ed.) 621.3


Título da Dissertação Nº 598

**“Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário –
Proposta de Sistema Híbrido Brasileiro”**

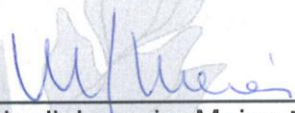
por

Soraya Andreassa Neves

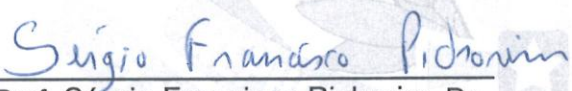
Esta dissertação foi apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE EM CIÊNCIAS – Área de Concentração: Engenharia Biomédica, pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial – CPGEI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR – Câmpus Curitiba, às 09h do dia 28 de maio de 2012. O trabalho foi aprovado pela Banca Examinadora, composta pelos professores:



Prof. Beroldo Schneider Junior, Dr.
(Presidente)




Profª. Marineli Joaquim Meier, Dr.
(UTFPR)



Prof. Sérgio Francisco Pichorim, Dr.
(UTFPR – CT)

Visto da coordenação:



Prof. Ricardo Lüders, Dr.
(Coordenador do CPGEI)

Ao meu pequeno Henrique pela escolha do tema.

Ao meu querido Frederico por sua infinita paciência.

Ao meu insuperável pai, Paulo Neves, pelos conselhos celestiais.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Giorgio Roberto Baldanzi, responsável pelo Serviço de Hemoterapia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HCUFPR) por sua grandiosa prestatividade e imensurável conhecimento sobre um tema humanitário e salvaguardor à vida.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), programa de Demanda Social (DS) pela concessão de bolsas a cursos de pós-graduação *stricto sensu*.

RESUMO

NEVES, Soraya A. **Banco de sangue de cordão umbilical e placentário: Proposta de Sistema Híbrido Brasileiro**. 2012. 105 f. Dissertação (Mestrado acadêmico em Engenharia Biomédica) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

NEVES, Soraya A.; Jr. SCHNEIDER, Bertoldo.; BALDANZI, Giorgio R. Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário: Modelo Brasileiro. **Revista Uniandrade**, Curitiba, v.13, n.1, p. 4-14, 2012.

O sangue de cordão umbilical, que age como um elo de ligação entre a placenta e o bebê durante a gestação, pode ser necessário anos após o nascimento. As células-tronco ali contidas, são utilizadas em substituição aos métodos convencionais de transplantes que empregam células-tronco originárias da medula óssea e no tratamento de doenças hematológicas e oncológicas. Esta dissertação tem como objetivo propor um sistema híbrido de células-tronco do sangue de cordão umbilical e placentário com foco no cenário brasileiro. No decurso da dissertação apresentam-se as regulamentações e relatórios de produção sobre os bancos de armazenamento nacionais. Para fins comparativos, são abordados as regulamentações e modelos específicos de dois bancos de armazenamento internacionais: argentino e inglês. Através da prospecção de cenários, evidenciam-se os benefícios em relação ao aumento de inventário das células-tronco do sangue de cordão umbilical e placentário para doação, considerando a operacionalização do sistema híbrido. Com a implantação desse sistema, busca-se estabelecer uma integração entre os bancos de armazenamento públicos e privados, visões empresariais aparentemente inconciliáveis, mas que de forma incondicional e expressiva respeitam e honram a vida.

Palavras-chave: Sangue de cordão umbilical. Bancos de armazenamento. Células-tronco. Medula óssea.

ABSTRACT

NEVES, Soraya A. **Banco de sangue de cordão umbilical e placentário: Proposta de Sistema Híbrido Brasileiro**. 2012. 105 f. Dissertação (Mestrado acadêmico em Engenharia Biomédica) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

NEVES, Soraya A.; Jr. SCHNEIDER, Bertoldo.; BALDANZI, Giorgio R. Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário: Modelo Brasileiro. **Revista Uniandrade**, Curitiba, v.13, n.1, p. 4-14, 2012.

The umbilical cord, which acts as a communication link between the placenta and the baby during the gestation, can still be necessary years after birth. The stem cells of the umbilical cord blood can be used alternatively in transplants, replacing conventional methods using bone marrow stem cells for hematological and oncological treatments. This work presents a proposal for a hybrid system of umbilical cord blood stem cells concerning the actual Brazilian scenario. During the work development it was described regulations and production reports from national storage banks. Two other countries types and regulation storage banks are also presented for comparison: Argentinean and British ones. Through the exploration of scenarios, it is showed the benefits in relation to increase inventory of stem cells from umbilical cord blood for donation, whereas the running of the hybrid system. With the deployment of this system, we seek to establish integration between the private and public storage banks, an entrepreneurial view usually seen as irreconcilable, but with unconditionally and expressive respect and honor for life.

Keywords: Umbilical cord blood. Storage banks. Stem cells. Bone marrow.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	CÉLULAS-TRONCO ADULTAS	14
TABELA 2 –	USO DE CTH DO SCUP EM TRANSPLANTES, COMPARADO AO USO DA MEDULA ÓSSEA	18
TABELA 3 –	CONDIÇÕES MÍNIMAS QUE DEVEM SER SATISFEITAS PELAS GESTANTES, CONFORME O USO	33
TABELA 4 –	EXCLUSÃO DO ARMAZENAMENTO DO SCUP, CONFORME O USO	33
TABELA 5 –	TESTES LABORATORIAIS A SEREM REALIZADOS NO SCUP	36
TABELA 6 –	REDE BRASILCORD	42
TABELA 7 –	LOCALIZAÇÃO DOS BSCUPA	46
TABELA 8 –	NASCIDOS VIVOS SEGUNDO A REGIÃO DE RESIDÊNCIA DA MÃE, BRASIL – 1994 A 2009	53
TABELA 9 –	DADOS DE PRODUÇÃO INFORMADOS A ANVISA POR REGIÃO, BRASIL, 2003 A 2010	54
TABELA 10 –	PERCENTUAL DE CTH DO SCUP ARMAZENADAS EM RELAÇÃO AOS NASCIDOS VIVOS POR ANO, BRASIL – 2003 A 2010	55
TABELA 11 –	NASCIDOS VIVOS E PROJEÇÕES, BRASIL – 2003 A 2030	56
TABELA 12 –	TABELA PROGRESSIVA PARA O CÁLCULO DA CONCESSÃO DO BENEFÍCIO À DOAÇÃO	63
TABELA 13 –	REDUÇÃO DA ALÍQUOTA DO ISS	64
TABELA 14 –	UNIDADES DE CTH DO SCUP DESCARTADAS PELOS BSCUPA, SEGUNDO O MOTIVO, BRASIL – 2003 A 2010	65
TABELA 15 –	VARIAÇÃO DO INVENTÁRIO DOS BSCUPA, BRASIL – 2003 A 2010	66
TABELA 16 –	FASES DA REDE BRASILCORD E CAPACIDADE DE ARMAZENAGEM	67
TABELA 17 –	CAPACIDADE DE ARMAZENAMENTO DA REDE BRASILCORD	69
TABELA 18 –	ESTIMATIVA DE EVOLUÇÃO DO INVENTÁRIO DE CTH DO SCUP, REDE BRASILCORD, BRASIL – 2001 A 2003	72
TABELA 19 –	ESTIMATIVA DE AUMENTO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA, BRASIL – 2003 A 2030	74
TABELA 20 –	PREVISÃO DA QUANTIDADE DE CTH DO SCUP	75
TABELA 21 –	CENÁRIO OTIMISTA	75
TABELA 22 –	CENÁRIO MODERADO	76
TABELA 23 –	CENÁRIO PESSIMISTA	76
TABELA 24 –	TAXA DE PROVÁVEIS DOADORES	77
TABELA 25 –	CENÁRIO OTIMISTA, DADOS DOS BANCOS PRIVADOS	78
TABELA 26 –	CENÁRIO OTIMISTA, DADOS ESTIMADOS DOS BANCOS PÚBLICOS	79
TABELA 27 –	CENÁRIO OTIMISTA, DADOS COMPILADOS DOS BANCOS PÚBLICOS E PRIVADOS	80
TABELA 28 –	CENÁRIO MODERADO, DADOS DOS BANCOS PRIVADOS	81
TABELA 29 –	CENÁRIO MODERADO, DADOS ESTIMADOS DOS BANCOS PÚBLICOS	82
TABELA 30 –	CENÁRIO MODERADO, DADOS COMPILADOS DOS BANCOS PÚBLICOS E PRIVADOS	83
TABELA 31 –	CENÁRIO PESSIMISTA, DADOS DOS BANCOS PRIVADOS	84
TABELA 32 –	CENÁRIO PESSIMISTA, DADOS ESTIMADOS DOS BANCOS PÚBLICOS	85
TABELA 33 –	CENÁRIO PESSIMISTA, DADOS COMPILADOS DOS BANCOS PÚBLICOS E PRIVADOS	86
TABELA 34 –	RESUMO DAS ANÁLISES DE PROSPECÇÃO DE CENÁRIOS	87

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	ESQUEMA SIMPLIFICADO DE OPERAÇÃO DO BANCO ARGENTINO	47
FIGURA 2 –	ESQUEMA SIMPLIFICADO DE OPERAÇÃO DO BANCO INGLÊS	48
FIGURA 3 –	SISTEMA HÍBRIDO BRASILEIRO	60
FIGURA 4 –	FLUXOGRAMA DE OPERACIONALIZAÇÃO DO SISTEMA HÍBRIDO BRASILEIRO	62

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 –	TESTES LABORATORIAIS A SEREM REALIZADOS NA MÃE	36
QUADRO 2 –	DESQUALIFICAÇÃO PARA USO DO SCUP	37

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 –	PROBABILIDADE DE OBTENÇÃO DE DOADORES COMPATÍVEIS EXPRESSA EM TERMOS DE QUANTIDADE DE AMOSTRAS E NÍVEL DE COMPATIBILIDADE HLA (4/6, 5/6 E 6/6) PARA UMA POPULAÇÃO DE 60.000.000 HABITANTES.....	27
GRÁFICO 2 –	PERCENTUAL DE CTH DO SCUP ARMAZENADAS EM RELAÇÃO AOS NASCIDOS VIVOS POR ANO, BRASIL – 2003 A 2010	55
GRÁFICO 3 –	VARIAÇÃO DO PIB ANUAL (%) BRASIL – 2000 A 2014	57
GRÁFICO 4 –	CRESCIMENTO DO INVENTÁRIO DOS BSCUPA, EM RELAÇÃO AO ACUMULADO NO ANO ANTERIOR, BRASIL – 2003 A 2010	67
GRÁFICO 5 –	COMPARATIVO DA DISTRIBUIÇÃO LINEAR X CURVA “S” PARA UM INVENTÁRIO DE 10.600 UNIDADES DE CTH DO SCUP	70
GRÁFICO 6 –	COMPARATIVO DA DISTRIBUIÇÃO LINEAR X CURVA “S” PARA UM INVENTÁRIO DE 10.000 UNIDADES DE CTH DO SCUP	70
GRÁFICO 7 –	COMPARATIVO DA DISTRIBUIÇÃO LINEAR X CURVA “S” PARA UM INVENTÁRIO DE 3.600 UNIDADES DE CTH DO SCUP	71

LISTA DE ACRÔNIMOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BSCUPA	Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso Autólogo
BSCUP	Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEMO	Centro de Transplante de Medula Óssea
DOU	Diário Oficial da União
INCA	Instituto Nacional de Câncer
PIB	Produto Interno Bruto
REDOME	Registro de Doadores de Medula Óssea
RENACORD	Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical
SCUP	Sangue de Cordão Umbilical e Placentário
SELIC	Sistema Especial de Liquidação e de Custódia
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE SIGLAS

ABO	Ohne A, Ohne B, ou seja, sem A e sem B
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CD34	Cluster of Differentiation 34
CPF	Cadastro de Pessoa Física
CPH	Células Progenitoras Hematopoiéticas
CTH	Células-tronco Hematopoiéticas
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
DS	Demanda Social
FDA	Food and Drug Administration
GGSTO	Gerência Geral de Sangue, outros Tecidos, Células e Órgãos
HCUFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HLA	Human Leukocyte Antigen
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRPF	Imposto de Renda Pessoa Física
ISS	Imposto Sobre Serviços
MHC	Major Histocompatibility Complex
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 CÉLULAS-TRONCO	13
2.1 USO NÃO HEMATOLÓGICO DAS CÉLULAS-TRONCO DO SCUP	20
2.1.1 Uso de CTH do SCUP no tratamento de doenças não malignas	20
2.1.2 Uso de CTH do SCUP na medicina regenerativa	21
2.2 LIMITAÇÕES DO USO DO SCUP	23
2.3 COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE	24
3 METODOLOGIA	28
4 BANCO DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO	30
4.1 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA	30
4.2 OBTENÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (CTH)	31
4.3 BANCO PÚBLICO	41
4.4 BANCO PRIVADO	43
4.5 BANCOS INTERNACIONAIS	46
5 PROPOSTA DE SISTEMA HÍBRIDO BRASILEIRO	51
5.1 INDICADORES SOCIOECONÔMICOS	51
5.2 PRÁTICAS ATUAIS E OPORTUNIDADES DE MELHORIAS	58
5.3 OPERACIONALIZAÇÃO DO SISTEMA HÍBRIDO BRASILEIRO	60
5.3.1 Implicações do Sistema Híbrido Brasileiro	63
6 PROSPECÇÃO DE CENÁRIOS	66
6.1 INVENTÁRIO DOS BANCOS	66
6.2 CENÁRIOS	73
6.2.1 Cenário Otimista	77
6.2.2 Cenário Moderado	81
6.2.3 Cenário Pessimista	84
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
REFERÊNCIAS	92
GLOSSÁRIO	100

1 INTRODUÇÃO

O sangue de cordão umbilical, que age como um elo de ligação entre a placenta e o bebê durante a gestação, pode ser necessário anos após o nascimento. As células-tronco ali contidas, vem sendo largamente utilizadas como alternativa em transplantes, em substituição aos métodos convencionais que empregam células-tronco originárias da medula óssea.

O sangue de cordão umbilical e placentário é o sangue que permanece na veia do cordão umbilical e nas veias da placenta após o nascimento. O interesse em preservá-lo é motivado pela expectativa de, no futuro, torná-lo imprescindível no tratamento de doenças dos filhos ou familiares. No Brasil e em outros países, observa-se o crescente número de bancos de armazenamento, em especial na iniciativa privada.

Esta dissertação tem como objetivo apresentar um sistema híbrido das células-tronco do sangue de cordão umbilical e placentário com foco no cenário brasileiro, tendo como base, as regulamentações e relatórios atuais sobre os bancos de armazenamento. Através desse sistema busca-se estabelecer uma integração entre os bancos de armazenamento públicos e privados visando o aumento do inventário do material armazenado e o estímulo à doação deste. No decurso, comenta-se o uso potencial das células-tronco, desde suas aplicações usuais, em especial no tratamento de doenças hematológicas e oncológicas, bem como em pesquisas recentes relacionadas ao uso na medicina regenerativa. Para fins comparativos, são apresentados as regulamentações e modelos específicos de dois bancos internacionais: banco argentino e banco inglês, os quais levam ao questionamento do modelo nacional vigente. A partir dos dados obtidos dos relatórios de produção dos bancos privados, das estimativas e projeções para o armazenamento dos bancos públicos e do crescimento da população brasileira para os próximos anos, realizou-se a prospecção de cenários com foco na discussão dos benefícios, em relação ao aumento de inventário para doação, caso o Sistema Híbrido seja implantado.

O desenvolvimento da dissertação revela-se no zelo e rigor em expressar opiniões e informações atualizadas de respeitadas fontes de referências. Trata-se de um esforço em conciliar conceitos e procedimentos da área médica de interesse da

sociedade, através da clareza e acessibilidade a informação. A dissertação é composta por:

Listas – de tabelas, figuras, quadros, gráficos, acrônimos e siglas (situadas nos elementos pré-textuais da dissertação) as quais possibilitam célere localização no decurso do texto;

1 Introdução – com abrangência ao propósito da dissertação;

2 Células-tronco – definição de células-tronco incluindo suas principais fontes de obtenção, a utilização usual e os avanços nas pesquisas desenvolvidas e em andamento, as limitações de seu uso, o complexo de histocompatibilidade e a importância em se realizar o teste HLA;

3 Metodologia – esclarecimento da metodologia utilizada para a pesquisa científica;

4 Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário – legislação brasileira, os processos necessários para obtenção das células-tronco hematopoiéticas do sangue de cordão umbilical e placentário, a diferenciação entre banco público e privado com destaque para dois modelos de bancos internacionais: banco argentino e inglês;

5 Proposta de Sistema Híbrido Brasileiro – análise de dados estatísticos, apresentação da proposta de Sistema Híbrido Brasileiro, sua operacionalização e considerações relacionadas às informações obtidas dos inventários dos bancos públicos e privados, com as razões que podem influenciar na desistência do armazenamento das células-tronco;

6 Prospecção de Cenários – análise de três cenários: otimista, moderado e pessimista, através da elaboração de planilhas estatísticas e projeção estimada de aumento da população brasileira até 2030, as quais permitem constatações proeminentes dos fatos apurados;

7 Considerações Finais – expressas através de um compilado das informações da prospecção de cenários com a inclusão de dados relevantes sobre a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro.

E por fim apresentam-se nos elementos pós-textuais, as referências utilizadas e o glossário, a fim de elucidar os termos apresentados.

2 CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco são células primitivas, produzidas durante o desenvolvimento do organismo. Possuem características que as distinguem dos outros tipos celulares. São capazes de realizar divisões (autorregeneração), dando origem a células idênticas a elas mesmas. Também se diferenciam em células maduras e especializadas (diferenciação). Demonstram dessa forma, atividade funcional normal, como a de outras células, dando origem a diversos tecidos do organismo em que se localizam (SANTOS *et al.*, 2004) .

As células-tronco são classificadas em embrionárias ou adultas. Quando um espermatozóide fecunda um óvulo, forma-se o zigoto. Tanto o zigoto quanto as células que resultam das divisões celulares, até o quinto dia de vida do embrião, são classificadas como células-tronco embrionárias. Essas células-tronco são totipotentes e apresentam capacidade de se transformarem em células de qualquer tecido de um organismo (VEN *et al.*, 2007).

Já as células-tronco presentes no embrião a partir do quinto dia de vida são denominadas células-tronco adultas. Ao contrário das células-tronco embrionárias, não são capazes de manter suas propriedades por longos períodos em cultura e podem ser induzidas à diferenciação com a administração de fatores de crescimento apropriados ou outros sinais externos (SCHWINDT *et al.*, 2005). São classificadas como multipotentes, pois reproduzem apenas alguns tecidos do corpo humano, não se diferenciando em qualquer tipo de célula que se encontra no organismo. Dessa forma há uma limitação proliferativa na sua capacidade de diferenciação (VEN *et al.*, 2007).

A Tabela 1 apresenta a relação das células-tronco adultas, incluindo sua localização específica e as células ou tecidos que são produzidos a partir dos tipos celulares.

Tabela 1 – Células-tronco adultas

Tipos de células	Localização específica	Células ou tecidos produzidos
Células-tronco hematopoiéticas	Medula óssea, sangue de cordão umbilical e placentário, sangue periférico	Medula óssea e células sanguíneas do sistema linfático, hematopoiético e imunológico
Células-tronco mesenquimais	Medula óssea, sangue periférico, tecido adiposo, pericitos, pele, trabéculas ósseas, periósteo, dente decidual, cartilagem articular, membrana sinovial, fluido sinovial, músculo esquelético, líquido amniótico, placenta, fígado, baço, timo, pulmão	Ossos, cartilagem, hepático, estroma, cardíaco, tendões, tecido adiposo, músculo, medula óssea, células neurais
Células-tronco neurais	Células ependimais (1), astrócitos (2) zona subventricular do sistema nervoso central	Neurônios, astrócitos, oligodentritos
Células-tronco hepáticas	Próximas ou nos terminais dos dutos biliares (canais de <i>Hering</i>)	Células que subsequentemente geram hepatócitos e células ductulares.
Células-tronco pancreáticas	Interior das ilhotas pancreáticas (ilhotas de <i>Langerhans</i>), células <i>nestin</i> -positivas, células ductulares	Células β
Células-tronco do músculo esquelético	Fibras musculares	Fibras musculares esqueléticas
Células-tronco da pele (<i>keratinocytes</i>)	Camada basal da epiderme, zona do bulbo dos folículos capilares	Epiderme, folículos capilares
Células-tronco epiteliais do pulmão	Células traqueais e de secreção de muco, células bronquiolares, alveolares tipo II e pneumócitos	Células ciliares e da mucosa, pneumócitos tipos I e II
Células-tronco epiteliais do intestino	Localizadas em torno da base das reentrâncias do intestino	Células de <i>Paneth</i> , células de secreção da mucosa, células endócrinas

Fonte: Modificado de Ven *et al.* 2007

Notas:

(1) ependimais: referentes a epêndima, relativo ao revestimento do cérebro.

(2) astrócitos: células em forma de estrela. Compõem a neuroglia. Desempenham funções de sustentação e nutrição dos neurônios.

As células-tronco mesenquimais são identificadas em outros tecidos, além da medula óssea e sangue periférico, tanto no indivíduo adulto (tecido adiposo, pericitos, pele - incluindo a derme - trabéculas ósseas, periósteo, dente decidual, cartilagem articular, membrana sinovial, fluido sinovial, músculo esquelético), quanto no feto (líquido amniótico, placenta, fígado, baço, timo, pulmão) (BYDLOWSKI *et al.*, 2009). Essas células possuem a capacidade de autorrenovação e diferenciam-se *in vitro* em múltiplas linhagens. Decorrentes desta plasticidade, contribuem na regeneração ou reparação de tecidos danificados como o ósseo, por exemplo (VEN *et al.*, 2007; SENEGAGLIA *et al.*, 2009).

Por sua vez, as células-tronco adultas que originam as células sanguíneas são denominadas células progenitoras hematopoiéticas (CPH) ou células-tronco hematopoiéticas (CTH). Estas células são capazes de se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e em células do sistema imune, sendo responsáveis pela manutenção e proteção do organismo. Este processo é conhecido como hematopoiese - processo de formação, desenvolvimento e maturação dos elementos do sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) a partir de um precursor celular comum e indiferenciado. Conforme Senegaglia *et al.* (2009) e Stem Cell Information (2011), as principais fontes de obtenção de CTH são:

a) Medula óssea

A fonte clássica de obtenção de CTH é através da medula óssea, amplamente estudada face ao seu uso clínico em transplantes. A extração das células da medula do doador é realizada em centro cirúrgico, sob anestesia, onde são realizadas múltiplas punções, com agulhas, nos ossos posteriores da bacia tipicamente o ilíaco e aspirada à medula. Cerca de 1 em cada 100.000 células da medula são células ditas de longo termo, ou seja, células-tronco formadoras do sangue.

b) Sangue periférico

A obtenção de CTH ocorre pela coleta de células periféricas do doador, através do sangue circulante. Um pequeno número de células embrionárias e células-tronco circulam na corrente sanguínea e com a estimulação das células, pode-se migrá-las da medula óssea para o sangue em maior número, com a finalidade de facilitar a coleta. Para isso, injeta-se no doador citocina (proteína segregada por células linfáticas que controlam a resposta imunológica). O doador recebe uma dose de citocina dias antes da coleta das células. Para extraí-las, é inserido um tubo endovenoso no doador para que o sangue passe por um sistema de filtragem, o qual retiram as CD34¹ positivas, glóbulos brancos e retorna às células vermelhas do sangue, ao doador.

Em 2011, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) publicou uma nota de esclarecimento, na qual uma doadora de medula óssea sofreu complicações, que a levaram a óbito poucas horas após a colocação do cateter venoso central que seria utilizado para a aférese no procedimento de doação de medula óssea. A causa da morte foi dada como pneumotórax. Segundo a nota, a colocação de cateter central é um procedimento considerado de baixo risco, mas dependendo das condições anatômicas do paciente e experiência dos profissionais envolvidos, pode determinar complicações infecciosas, sangramentos, lesões vasculares, pneumotórax e hemotórax. A nota ainda enfatiza que apenas os doadores que não possuem acesso venoso periférico submetam-se a colocação do cateter, a qual deve ser seguida de controle radiológico e observação constante (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, c).

É fortemente recomendado pelos especialistas da área que não se passe cateter em doador voluntário de medula óssea, embora não haja determinação legal impedindo o procedimento. Se não houver acesso venoso periférico opta-se por coletar direto da medula óssea.

¹ CD34 é uma mistura de células-tronco, células brancas e células sanguíneas em diferente grau de maturidade. As células-tronco hematopoiéticas têm alta expressão do antígeno CD34 positivo na sua superfície celular. Das células coletadas entre 5 a 20 % serão verdadeiramente CTH.

c) Sangue de cordão umbilical e placentário

Durante a Segunda Guerra Mundial, o sangue placentário armazenado era usado como fonte de sangue para transfusão (ANNAS, 1999).

No final de 1980 e início de 1990, iniciou-se o reconhecimento do sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) como uma fonte rica de CTH. As CTH do SCUP estão presentes em sua fração mononuclear e são menos propensas a transmissões de vírus, como o citomegalovírus (KIRSCHSTEIN; SKIRBOLL, 2001).

Estas células apresentam menor chance de causar reações imunológicas contra o receptor, como por exemplo, a doença do enxerto contra o hospedeiro, na qual linfócitos transplantados geram uma resposta imune contra os tecidos do receptor (KIRSCHSTEIN; SKIRBOLL, 2001). Devido à imaturidade imunológica das células, o sangue de cordão é melhor tolerado que o da medula óssea, sendo tão seguro e efetivo quanto (REIMANN *et al.*, 2009).

Há vantagens também em termos de coleta. Diferentemente da coleta da medula óssea na qual uma vez identificado o doador compatível é necessário o contato, realização de exames complementares e procedimento de coleta (podendo haver impossibilidades e / ou recusa), a extração das células do SCUP é executada diretamente no material que vinha sendo descartado logo após o parto, não oferecendo riscos nem incômodos à mãe ou ao recém-nascido. Trata-se de um procedimento indolor e não invasivo ao doador (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, a).

O número de células nucleadas usualmente encontradas no SCUP é menor que o número de células nucleadas encontradas na medula óssea (AROVIIITA *et al.*, 2005; RUBINSTEIN; STEVENS, 2000). Contudo, a frequência de células primitivas no sangue de cordão é maior que o da medula óssea. O sangue coletado deve ser aceito para processamento quando o número total de células nucleadas na unidade for igual ou superior a 5×10^8 (quinhentos milhões) (BRASIL, 2010). A caracterização funcional das células primitivas no SCUP inclui células com grande capacidade proliferativa e habilidade de autorrenovação *in vitro*. A Tabela 2, apresenta demais vantagens e desvantagens do uso de CTH obtidas do SCUP em comparação com o uso da medula óssea.

Tabela 2 - Uso de CTH do SCUP em transplantes, comparado ao uso da medula óssea

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> - Menor restrição de compatibilidade HLA e consequentemente menor rejeição; - Possibilidade de uso das células de um ou mais doadores com diferentes antígenos HLA; - CTH em estado de desenvolvimento mais primitivo, refletindo em maior potencial proliferativo; - Menor incidência / severidade da doença do enxerto contra o hospedeiro; - Menor incidência de transmissão viral; - Pronta disponibilidade e ausência de recusa de doação; - Facilidade na coleta. 	<ul style="list-style-type: none"> - Em alguns casos, baixo volume de material disponível para coleta; - Número limitado de células, geralmente insuficientes para tratar um adulto ou uma criança de grande massa; - Risco aumentado de transmissão de doenças de natureza genética (1); - Cinética retardada no que se refere à pega do enxerto; - Impossibilidade de coleta adicional de células do doador no caso de falha na pega do enxerto ou recaída da doença; - Elevado custo de armazenamento.

Fonte: (TAKAO *et al.* 2010)

Nota:

(1) Algumas doenças genéticas manifestam-se de forma tardia.

As CTH do SCUP são utilizadas na reconstituição da medula óssea de pacientes que foram submetidos a altas doses de rádio ou quimioterapia. Seu transplante é capaz de restituir os componentes do sistema hematológico e imunológico que foram afetados (KIRSCHSTEIN; SKIRBOLL, 2001). Dessa forma, tornam-se uma alternativa no tratamento de doenças hematológicas e oncológicas, associadas a resultados satisfatórios.

Para que se realize um transplante de medula óssea é necessário que haja 100 % de compatibilidade entre o doador e o receptor. Caso contrário, a medula será rejeitada. O sangue de cordão umbilical é mais prontamente disponível que o da medula óssea. Ele pode ser utilizado com sucesso mesmo se o doador e o receptor não possuírem uma compatibilidade perfeita, visto que exige 70 % de compatibilidade (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, a). Isto amplia substancialmente a gama de pacientes habilitados a receberem um transplante (REIMANN *et al.*, 2009).

O processo de transplante é semelhante ao utilizado para medula óssea. Após a preparação com quimioterapia e ou radioterapia o paciente recebe as células-tronco através de uma transfusão.

O primeiro transplante utilizando o SCUP foi realizado com sucesso no ano de 1988, no Hospital *Saint-Louis* em Paris, França, pela Dr^a. Eliane Gluckman, onde um menino de 6 anos apresentando anemia de Fanconi foi transplantado com o SCUP de sua irmã recém-nascida, *Human Leukocyte Antigen* (HLA) ² compatível e saudável. Neste caso, a tipagem HLA foi realizada enquanto a mãe da criança ainda estava grávida (DALLE, 2005). A unidade de cordão da irmã do paciente HLA compatível foi coletada e criopreservada nos Estados Unidos. O material congelado foi levado a Paris, onde o paciente foi submetido ao transplante.

Em 1996, realizou-se no Brasil, um transplante de SCUP em uma criança com 2 anos de idade portadora de leucemia mielóide crônica. Na ocasião foi utilizado o SCUP de seu irmão HLA idêntico (BOUZAS, 2000).

Em outubro de 2004, relata-se a realização de um transplante com SCUP disponível na rede de bancos públicos. A paciente de 9 anos que recebeu a unidade de sangue de cordão umbilical de um doador brasileiro submeteu-se ao tratamento no Hospital Amaral Carvalho, em Jaú – SP. A receptora desenvolveu leucemia linfóide aguda. Durante um ano ela aguardou um doador compatível. O SCUP compatível, utilizado no transplante, foi obtido entre os 700 armazenados na época pelo banco de sangue de cordão umbilical e placentário do INCA, (PACIENTE).

Frente aos benefícios de utilização das células-tronco hematopoiéticas do SCUP, a opção pelo seu armazenamento pode ser uma forma de seguro para o futuro. Dessa forma, possui valores especiais, além de importância terapêutica e científica.

² HLA são moléculas que se localizam na superfície de todas as células do organismo. Quando duas pessoas compartilham o mesmo HLA diz-se que elas são idênticas, isto é, seus tecidos são imunologicamente compatíveis.

2.1 USO NÃO HEMATOLÓGICO DAS CÉLULAS-TRONCO DO SCUP

Há extensa quantidade de pesquisas desenvolvidas em novas aplicações para as células-tronco provenientes do SCUP com foco no tratamento de um número cada vez maior de patologias (REIMANN *et al.*, 2009, p. 831; HARRIS, 2009). Algumas das aplicações citadas por Cruz *et al.* (2009) são tratamentos já consagrados, como é o caso de doenças hematológicas. Outros tratamentos, como por exemplo, cardiovasculares, os tratamentos em traumatologia, ortopedia, terapia gênica, erros inatos do metabolismo e aqueles relacionados ao sistema nervoso central, encontram-se em fase de pesquisas (CRUZ *et al.*, 2009).

2.1.1 Uso de CTH do SCUP no tratamento de doenças não malignas

Embora a maior parte dos transplantes utilizando células-tronco do SCUP tenham sido realizados para o tratamento de diferentes tipos de câncer relacionados ao tecido sanguíneo, como por exemplo às leucemias, os transplantes de células-tronco hematopoiéticas do SCUP realizados em pacientes portadores de desordens não malignas têm se mostrado efetivos e com bons prognósticos. Dentre estas desordens, podem-se citar as hemoglobinopatias (por exemplo, talassemias e anemia falciforme), síndromes de falha da medula óssea (como a anemia de Fanconi), imunodeficiências primárias (síndrome de *Wiskott-Aldrich*) e desordens metabólicas herdadas, como as mucopolissacaridoses. Nestes casos, a utilização das células do SCUP oferece algumas vantagens como facilidade para encontrar unidades compatíveis e pronta disponibilidade de uso. O primeiro transplante de CTH oriundas do SCUP para correção de hemoglobinopatias foi realizado em 1995. Na ocasião, uma paciente de 2 anos, portadora de β -Talassemia recebeu as células do irmão. O tratamento foi bem sucedido e vários outros estudos seguiram-se a este, obtendo resultados animadores (PRASAD; KURTZBERG, 2009).

2.1.2 Uso de CTH do SCUP na medicina regenerativa

A utilização de CTH do SCUP também apresenta resultados satisfatórios em estudos para aplicações e reparos em tecidos e órgãos lesados, campo denominado medicina regenerativa, devido especialmente a sua característica de plasticidade (REIMANN *et al.*, 2009; HARRIS, 2009). Os tratamentos das doenças neurodegenerativas (*Parkinson* e *Alzheimer*), incluindo as lesões de medula espinhal, tratamentos para derrame ou acidente vascular cerebral e os relacionados às doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerose múltipla, entre outros), buscam nas pesquisas com terapias celulares resultados prósperos (ALI; BAHBAHANI, 2010; RAEDT *et al.*, 2007; RAMIREZ *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2008).

Nesta área destaca-se, por exemplo, a autorização já concedida pela *Food and Drug Administration* (FDA)³. Esta autorização permite realizar testes clínicos com infusão de células-tronco obtidas do SCUP em crianças com paralisia cerebral (SCIENCE DAILY, 2010). Neste estudo, destaca-se a utilização autóloga (quando a célula utilizada provém da própria pessoa a ser transplantada), que visa evitar o risco de rejeição existente em aplicações do tipo alogênico não-aparentado (quando a célula utilizada provém de uma outra pessoa, não aparentada).

Na área da bioengenharia tecidual destacam-se as pesquisas envolvendo o desenvolvimento de pele, cartilagem e ossos a partir da cultura desses tecidos e a reparação de músculos e órgãos, como fígado e pâncreas.

Nas cardiopatias, os avanços das terapias celulares indicam seu potencial emprego. Para os casos de infarto do miocárdio, a injeção de células-tronco obtidas da medula óssea, nas bordas da área lesada pela isquemia induz o reparo do miocárdio lesado, causando a melhora funcional. Na cardiopatia chagásica crônica, a terapia com células-tronco melhora a função cardíaca, indicando que as células transplantadas permitem alterar a resposta agressora ao coração (SANTOS *et al.*, 2004).

³ *Food and Drug Administration* - Órgão governamental dos Estados Unidos que faz o controle dos alimentos (tanto humano quanto animal), suplementos alimentares, medicamentos (humano e animal), cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.

As células-tronco do SCUP também são capazes de formar tecido epitelial, tornando-o acessível para aplicações oculares (córnea), pele (cicatrização de ferimentos) e outros tecidos (intestino e pulmão).

Em termos oculares, a córnea parece ser apropriada para aplicações clínicas de rotina. O epitélio da córnea é um tecido de rápida regeneração; indicando ter sua própria fonte de células-tronco (o limbus) especializado para este propósito. Deficiência nas células-tronco do tecido epitelial da córnea é uma das causas de problemas visuais, podendo ser resultante de ferimentos químicos, síndrome de *Stevens-Johnson*, ceratoconjuntivite rosácea crônica e causas iatrogênicas. Sem um epitélio corneano normal, uma imagem nítida não pode ser formada na retina. A coleta autóloga de células-tronco epiteliais corneanas tem sido realizada em pacientes com doenças unilaterais (HARRIS, 2009).

Entretanto, a coleta de células do olho funcional pode colocar também o olho saudável em risco. Adicionalmente, em situações com problemas oculares bilaterais, a coleta autóloga não é viável. A melhor solução para as doenças bilaterais é a coleta alogênica. A coleta alogênica, entretanto, requer uma terapia antirrejeição com possibilidade de efeitos sistêmicos colaterais, além da média de sobrevivência das células-tronco corneanas ser de apenas 2 anos. Experimentos em animais demonstram a capacidade de reconstituição da córnea a partir de células-tronco oriundas de cordão umbilical, em especial pela presença de células mesenquimais (HARRIS, 2009).

Quando as células de cordão são colocadas em animais com fraturas no fêmur, observa-se uma significativa recuperação óssea (HARRIS, 2009). Outros estudos têm demonstrado a habilidade das células do sangue de cordão umbilical na formação de cartilagem em comparação com tecidos derivados da medula óssea e células do tecido adiposo, relatando resultados encorajadores (HARRIS, 2009).

Um recente estudo em animais demonstrou que células-tronco do sangue de cordão possuem utilidade clínica no reparo de danos internos ao ouvido e podem restaurar a audição (HARRIS, 2009). Células-tronco do SCUP foram injetadas em ratos feitos surdos pela exposição a kanamicina (antibiótico de amplo espectro, bactericida), alta intensidade de ruído, ou combinação de ambos. O estudo mostrou que as células migraram e se acumularam na cóclea dos ratos e o nível de acúmulo estava correlacionado com a severidade do dano e a dose de tratamento, promovendo uma recuperação acentuada da região danificada. Este estudo tem

levado a discussões para se estabelecer uma triagem clínica para investigar a infusão de células do sangue de cordão autólogo em crianças com danos auditivos (HARRIS, 2009).

As eficácias destes tratamentos permanecem em processo de avaliação. As expectativas envolvidas nas pesquisas com terapias celulares, bioengenharia tecidual ou na medicina regenerativa devem ser tratadas com cautela, uma vez que algumas pesquisas encontram-se em estágio inicial e seu uso clínico em escala necessita ser reconhecido e consolidado (TAKAO *et al.*, 2010).

2.2 LIMITAÇÕES DO USO DO SCUP

A utilização do SCUP é eficaz dentro de certos limites. Algumas doenças tratadas com as células-tronco apresentam características hereditárias, as quais restringem o uso do próprio sangue. Os genes das células-tronco do doador podem trazer doenças hematológicas em todas as células do corpo, inclusive nas células-tronco, ocasionando eventuais problemas que posteriormente o próprio doador necessitará tratar (GALE *et al.*, 1997). Se o recém-nascido é portador de doenças de natureza genética, via de protocolo, o material é contraindicado para uso próprio ou para outros pacientes. Se o paciente tiver indicação de transplante tardiamente ou já na fase adulta, a quantidade de células-tronco hematopoiéticas necessárias geralmente é maior do que a disponível numa unidade de SCUP, embora possa ser usada em outros pacientes, quando apresentam compatibilidade relacionada ao HLA e volumes adequados ao tratamento (GALE *et al.*, 1997; EDOZIEN, 2006). No tocante à opção pelo armazenamento, os argumentos científicos contra o armazenamento privado do SCUP podem ser sumarizados (EDOZIEN, 2006; BALLEEN *et al.*, 2008; AMERICAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION, 2008) da seguinte forma:

- Baixa probabilidade de uso autólogo do sangue armazenado (estimativa de 1:1.400 a 1:200.000) nos primeiros 20 anos de vida;
- Avanços no tratamento convencional e alogênico implicam em poucos pacientes com leucemia aguda que irão necessitar de um transplante

- autólogo e neste caso as células necessárias serão obtidas de outras fontes, tais como da medula óssea ou mesmo do sangue periférico;
- O transplante autólogo possivelmente não é a melhor opção. Mutações de células pré-leucêmicas ou leucêmicas podem estar no sangue armazenado de crianças que posteriormente podem desenvolver a leucemia;
 - Existem alternativas para o transplante autólogo na medida em que se estimula o armazenamento público do SCUP (maior chance de doadores compatíveis);
 - Os argumentos do uso futuro das células-tronco do SCUP, mencionados rotineiramente pelas campanhas publicitárias dos bancos privados, em face ao advento das terapias celulares e medicina regenerativa, restringem-se em sua maioria, ao campo da pesquisa, devendo ser vistos com cautela (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, a). Os pesquisadores colocam que, enquanto as questões apresentadas não forem desvendadas, o propósito da medicina regenerativa para cura dos vários tecidos é para o momento, inteiramente restrito ao campo da esperança. E não descartam a possibilidade de manifestação cancerígena após tratamentos dessa natureza (TAKAO *et al.*, 2010; COLUCCI *et al.*, 2009).

2.3 COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Todas as células possuem moléculas sobre suas superfícies que são exclusivas de cada indivíduo. Essas moléculas são denominadas complexo principal de histocompatibilidade ou MHC (*Major Histocompatibility Complex*). Através das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal, o corpo é capaz de diferenciar o que lhe é próprio do que não o é. Qualquer célula que apresente moléculas idênticas do complexo principal de histocompatibilidade é ignorada; qualquer célula que apresente moléculas diferentes é rejeitada (MERCK).

O complexo principal de histocompatibilidade foi descrito pela primeira vez em 1958 por *Dausset*, na França. Atualmente, define-se como um conjunto de locos gênicos ligados intimamente no braço curto do cromossomo 6, que codificam alo-antígenos (antígenos que diferem dentro de uma mesma espécie) chamados HLA, cuja importância foi reconhecida inicialmente no campo dos transplantes de órgãos, por evocarem processo de rejeição quando transferidos para um hospedeiro incompatível (OPROMOLLA, 2000).

Quando o sistema imune começa a desenvolver-se no feto, células-tronco migram para o timo, onde se dividem até converterem-se em linfócitos T. Durante o desenvolvimento do timo, qualquer linfócito T que reaja frente às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade do timo é eliminado. A qualquer linfócito T que tolere o complexo principal de histocompatibilidade do timo e aprenda a cooperar com células que apresentam moléculas exclusivas do complexo principal de histocompatibilidade do corpo é permitida a maturação e sua liberação do timo (MERCK).

O resultado é que os linfócitos T maduros toleram as células próprias do corpo e podem cooperar com outras células do organismo quando solicitadas para defendê-lo. Se os linfócitos T não se tornarem tolerantes às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, eles podem atacar o corpo. No entanto, algumas vezes, os linfócitos T perdem a capacidade de diferenciar o que é próprio do corpo, acarretando em doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico ou a esclerose múltipla (MERCK).

Embora não seja o objetivo desta dissertação e nem a especialidade da autora, um melhor detalhamento sobre o assunto de histocompatibilidade se faz necessário para o entendimento das discussões do presente trabalho.

O HLA é constituído pelas regiões gênicas de classes I, II e III. O sistema HLA é codificado por genes de classe I (A, B, C), os quais expressam glicoproteínas de superfície celular que são encontradas na membrana das células nucleadas do organismo e determinam o reconhecimento do antígeno pelo linfócito T sendo reconhecidas como os antigos antígenos clássicos de transplante. Os genes HLA de classe II (DR, DQ, DP) se expressam em linfócitos B, macrófagos, monócitos, linfócitos T ativados e células dendríticas foliculares, determinando as interações celulares durante a resposta imunológica. A região de classe III contém muitos genes responsáveis por várias funções, incluindo proteínas do sistema complemento

(C2, C4 e fator B), enzimas como a 21-hidroxilase e as enzimas glicosiladoras de moléculas HLA, fator de necrose tumoral alfa e beta, receptor para interferon gama, além de outros genes, cujos produtos ainda não foram definidos (OPROMOLLA, 2000).

Os genes do sistema HLA são codominantes, isto é, tanto os de origem paterna quanto os de origem materna se expressam na membrana celular. O conjunto de antígenos codificados por genes de um cromossomo haplóide constitui um haplótipo. O conjunto de haplótipos paterno e materno constitui o genótipo. Assim, cada indivíduo apresenta dois haplótipos, um de origem paterna e outro de origem materna. Por herança Mendeliana simples, há 25 % de probabilidade de dois irmãos apresentarem dois haplótipos comuns, 50 % de probabilidade de apresentarem um haplótipo comum (haploidênticos) e 25 % de probabilidade de não apresentarem identidade, HLA distintos (OPROMOLLA, 2000).

O polimorfismo do sistema HLA é enorme; cada loco HLA (A, B, C, DR, DQ e DP) pode ser ocupado alternativamente por uma série de genes alélicos. Esses são os locos codificadores de proteínas mais polimórficos conhecidos até o momento. O polimorfismo do complexo principal de histocompatibilidade é tão notável que frequentemente a heterozigose, em populações acasaladas ao acaso, aproxima-se de 100 %, ou seja, é praticamente impossível encontrar dois indivíduos não aparentados portando o mesmo genótipo HLA (OPROMOLLA, 2000).

Os fatores mais importantes associados com o sucesso do transplante das células de cordão umbilical é o grau de compatibilidade HLA, a fim de reduzir os riscos de reconhecimento alogênico e a dose de células nucleadas. Um transplante de células de cordão pode ser realizado com 4 de 6 alelos HLA compatíveis (considerando os genes HLA-A, HLA-B e DRB1), mas idealmente a unidade deve ter uma compatibilidade de pelo menos 5 de 6 alelos HLA compatíveis e deve conter pelo menos $2,5 \times 10^7$ (vinte e cinco milhões) de células nucleadas de massa do paciente receptor. Quando estes critérios são satisfeitos, a terapia pode ser bem sucedida em mais de 50 % dos pacientes (QUEROL *et al.*, 2009).

No caso de transplantes é realizada a tipagem HLA para a detecção do nível de compatibilidade entre doador e receptor. Quanto maior o inventário do banco de armazenamento de cordão umbilical, maior a probabilidade dos candidatos a transplante encontrarem uma unidade armazenada compatível.

A partir dos trabalhos de Querol *et al.* (2009) e Reimann *et al.* (2009) conclui-se que para abranger uma população de 60 milhões de habitantes, são necessários 50.000 unidades de CTH do SCUP armazenadas, de forma a garantir a existência de pelo menos uma compatibilidade HLA 4/6 com 96 % de chance para um receptor. Com 5/6 a probabilidade diminui e com 6/6 torna-se menor ainda. O nível de compatibilidade HLA é expresso em 4/6, 5/6 ou 6/6 alelos compatíveis, como mostrado no Gráfico 1. Quanto maior, melhor.

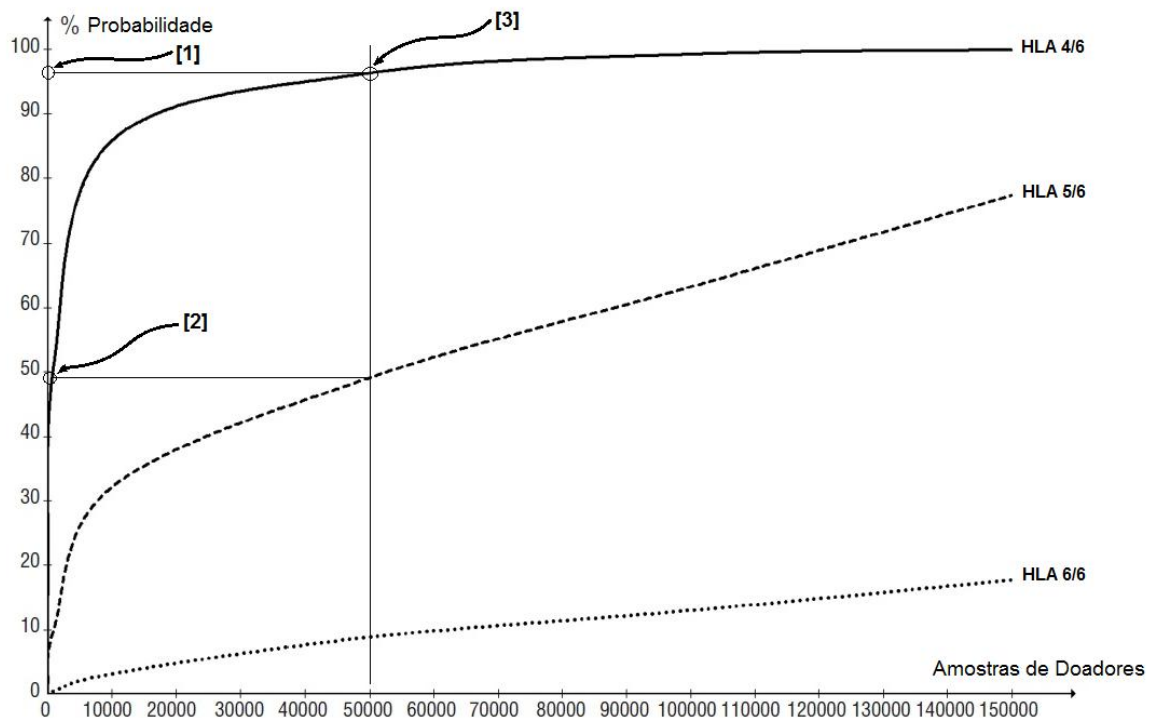


Gráfico 1 – Probabilidade de obtenção de doadores compatíveis expressa em termos de quantidade de amostras e nível de compatibilidade HLA (4/6, 5/6 e 6/6) para uma população de 60.000.000 habitantes.

Notas:

- (1) 96 % de chance de um receptor encontrar um doador com compatibilidade 4/6.
- (2) 50 % de chance de um receptor encontrar um doador com compatibilidade 5/6.
- (3) a partir de 50.000 unidades o incremento de SCUP não reflete aumento significativo na probabilidade de encontrar doadores compatíveis com HLA 4/6.

Fonte: Adaptado de Querol *et al.*, 2009.

Esse estudo refere-se à população inglesa. Os cálculos estimados para a população brasileira encontram-se no Capítulo 6 desta dissertação.

3 METODOLOGIA

Este capítulo esclarece a metodologia utilizada para a pesquisa científica, análise e desenvolvimento da dissertação. Segundo Köche (2006) deve-se haver uma visão dos elementos necessários para poder compreender, identificar e avaliar os procedimentos utilizados no trabalho acadêmico.

O objetivo da pesquisa será delineado através da descrição das características e modelos vigentes de funcionamento dos bancos de armazenamento do SCUP e a dificuldade em aumentar seu inventário, com intervenção observacional da autora.

A técnica compreenderá a pesquisa bibliográfica, a qual contribui para a reflexão crítica, apoiada em observações, análise e deduções interpretadas para o levantamento da situação atual dos bancos de armazenamento e da fundamentação teórica da dissertação. A pesquisa bibliográfica tratará do levantamento, seleção e documentação da bibliografia já publicada sobre o assunto (LAKATOS; MARCONI, 2008).

A pesquisa será realizada através da apresentação da proposta de Sistema Híbrido Brasileiro, a qual se fundamentará na Resolução da Diretoria Colegiada nº 56, de 16 de dezembro de 2010 e nos Relatórios de Produção dos Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso Autólogo, ambos de abrangência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A competência do Sistema Híbrido Brasileiro será de âmbito nacional. Dentro do contexto brasileiro será possível questionar o modelo vigente do regulamento técnico para funcionamento dos bancos públicos e privados.

Também haverá reflexão dos modelos de armazenamento praticados nos bancos internacionais. Esses modelos serão de grande valia pelo fato de que há países que proíbem ou desestimulam o armazenamento de CTH do SCUP em bancos privados. A Argentina e a Inglaterra se destacam na forma de conduzir o assunto. O modo de atuação dos bancos de armazenamento nestes países, concilia opiniões do setor público e privado e subsidiará a operacionalização do Sistema Híbrido Brasileiro, o qual será representado através de um fluxograma.

Serão analisados os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos no país, os quais permitirão avaliar o aspecto demográfico, segundo a região

de residência da mãe. Esta avaliação contemplará os resultados gerais da amostra do CENSO 2010, divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a qual permitirá uma análise quantitativa.

O crescimento satisfatório do Produto Interno Bruto motivará a expansão dos bancos de armazenamento de CTH do SCUP no país, em especial na iniciativa privada. Recomendar-se-á a revisão da regulamentação do imposto de renda, visto que na declaração do Imposto de Renda Pessoa Física o serviço de coleta de CTH do SCUP, atualmente não pode ser deduzido como despesa médica.

A proposta estruturada do Sistema Híbrido Brasileiro será comentada. O Sistema buscará junto a um programa social a ser desenvolvido em parceria com o Ministério da Saúde, um benefício a ser concedido pela doação de CTH do SCUP na iniciativa privada. Esse benefício abrangerá as pessoas físicas (contratantes) e jurídicas (bancos privados).

Referente a obrigatoriedade de realização do teste de histocompatibilidade HLA, nas unidades armazenadas nos bancos privados, a partir da implementação do Sistema Híbrido Brasileiro, será considerado o valor do exame e o possível repasse às partes interessadas (clientes X Governo).

A proposta do Sistema Híbrido Brasileiro também compreenderá a prospecção estatística de cenários possíveis, dentro de um contexto otimista, moderado e pessimista. Para realizar a distribuição das CTH do SCUP armazenadas nos bancos públicos, utilizar-se-á uma curva S, a qual apresentará um armazenamento com aumento gradativo ano após ano, chegando a um patamar com menor variação de crescimento no final do período, quando atingirá a plena capacidade disponível do banco.

Para auxiliar na prospecção de cenários, utilizar-se-ão informações divulgadas no Relatório de Produção dos Bancos Privados, publicado pela ANVISA, além das informações quantitativas que serão obtidas através do INCA e da Fundação do Câncer, as quais se somarão aos dados estatísticos do IBGE. Cada cenário prospectado apresentará suas particularidades e considerações, as quais compreenderão a taxa de prováveis doadores, a serem estimadas num contexto matemático. Com base nos estudos de Reimann *et al.* (2009) e Querol *et al.* (2009) juntamente com a prospecção de cenários será possível constatar os potenciais benefícios com a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, com destaque para a saturação dos bancos de armazenamento no país.

4 BANCO DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO

Os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário são empreendimentos que realizam coleta, testes laboratoriais, processamento, criopreservação, armazenamento e liberação das células-tronco hematopoiéticas, obtidas do sangue de cordão umbilical e placentário, para uso autólogo ou uso alogênico não-aparentado (BRASIL, 2010).

4.1 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 56, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoiéticas provenientes de medula óssea, sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional (BRASIL, 2010).

A Resolução abrange os setores públicos e privados relacionados a todos os procedimentos de obtenção das células-tronco hematopoiéticas oriundas do SCUP. A responsabilidade técnica deve ficar a cargo de um médico hematologista ou hemoterapeuta ou de um profissional médico com capacitação comprovada na área e com registro no respectivo Conselho de Classe (BRASIL, 2010). Os bancos devem possuir licenças de funcionamento e sanitária atualizadas e emitidas pelo órgão de Vigilância Sanitária competente. No caso dos bancos públicos, é necessário também a autorização de funcionamento emitida pela Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde, conforme determinam as Portarias nº 2.381/GM de 29 de setembro de 2004 e nº 2.970 de 21 de novembro de 2006 (BRASIL, 2004; BRASIL, 2006).

4.2 OBTENÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (CTH)

Para obtenção de CTH, originárias do SCUP, é necessário à execução dos seguintes processos:

a) Seleção do doador / candidatas à coleta

Quando há opção em doar o SCUP para bancos públicos, devem ser respeitados o sigilo, a gratuidade da doação, o caráter voluntário e a inexistência de compensações financeiras. O serviço permite assegurar proteção ao doador, prover todas as informações relativas ao processo de doação, riscos envolvidos, realização de testes laboratoriais e instituir segurança ao receptor.

As candidatas à doação do SCUP para uso em transplante convencional, devem satisfazer a legislação específica vigente e respeitar os preceitos éticos sobre a matéria. As células obtidas são disponibilizadas para qualquer pessoa que as necessitem, através do uso alogênico não-aparentado ou alogênico aparentado, quando o parentesco é de primeiro grau com o nascituro e portador de patologia que justifique o tratamento e procedimento médico. As células armazenadas também poderão ser utilizadas pelo próprio doador (transplante autólogo), desde que haja compatibilidade e ainda estejam disponíveis na rede pública.

Os registros e documentos referentes à doadora gestante englobam seus dados pessoais, familiares (presença de doenças na família entre os pais maternos, avós paternos e maternos, incluindo se há parentesco entre os pais biológicos do nascituro), dados étnicos dos familiares (nacionalidade e raça), informações que possam identificar situações que impliquem no alto risco para contaminação de doenças transmissíveis pelo sangue, histórico das gestações anteriores (quantidade, paridade, aborto), exposição a fatores de riscos (tatuagens, *piercing*, uso de drogas, transfusões de sangue, contatos sexuais durante a gestação com grupos de risco, gravidez de risco entre outros), histórico do acompanhamento da gravidez (número de consultas pré-natal, idade gestacional, infecções, febre, entre outros), histórico de vacinação, testes sorológicos realizados no pré-natal (sífilis, anti-HIV, chagas,

malária, entre outros), resultado da tipagem ABO ⁴, RhD (tipagem sanguínea) e pesquisa de anticorpos irregulares. Também se faz necessário à permissão para consulta aos prontuários médicos da doadora para obtenção de dados clínicos e histórico médico de familiares com importância potencial para o procedimento de transplante e autorização para armazenar amostras de células, plasma, soro e Ácido Desoxirribonucléico (DNA) da doadora para testes que se fizerem necessários no futuro (BRASIL, 2010).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando a participação voluntária, deve estar assinado pela doadora ou seu representante legal e elucidar a natureza do procedimento, incluindo a autorização de descarte das unidades que não atenderem aos critérios para armazenamento ou seu uso posterior para transplantes.

Ao optar em realizar a coleta do SCUP para uso autólogo, em um banco privado, é necessário contratar os serviços de uma empresa especializada. Através da celebração do contrato entre as partes, a empresa torna-se a única responsável pela extração e remessa do material coletado para armazenamento quando realizado por profissionais por ela credenciados. A participação dos contratantes é livre e espontânea e sua desistência é prevista conforme cláusulas contratuais.

Conforme o uso das células-tronco hematopoiéticas do SCUP, as gestantes devem atender todas as condições mínimas, regulamentadas na RDC vigente, exposto na Tabela 3. Os critérios de exclusão do armazenamento do SCUP, conforme o uso, alogênico não-aparentado ou autólogo, apresentam-se na Tabela 4.

⁴ Tipagem ABO - teste que classifica o sangue de acordo com a presença dos antígenos principais A e B na superfície das hemácias e de acordo com os anticorpos séricos anti-A e anti-B.

Tabela 3 - Condições mínimas que devem ser satisfeitas pelas gestantes, conforme o uso

Uso alogênico não-aparentado	Uso autólogo
<ul style="list-style-type: none"> - idade materna acima de 18 anos e que tenha se submetido há, no mínimo, duas consultas pré-natais documentadas; - idade gestacional igual ou superior a 35 semanas; - bolsa rota há menos de 18 horas; - trabalho de parto sem anormalidade; - ausência de processo infeccioso e ou doença durante a gestação que possa(m) interferir na vitalidade placentária. 	<ul style="list-style-type: none"> - idade gestacional igual ou superior a 32 semanas; - bolsa rota há menos de 18 horas; - trabalho de parto sem anormalidade; - ausência de evidências clínicas, durante a gestação, de processo infeccioso ou de doenças que possam interferir na vitalidade placentária.

Fonte: (BRASIL, 2010)

Tabela 4 – Exclusão do armazenamento do SCUP, conforme o uso

Uso alogênico não-aparentado	Uso autólogo
<ul style="list-style-type: none"> - sofrimento fetal grave; - feto com anormalidade congênita; - temperatura materna igual ou superior a 38 °C durante o trabalho de parto; - gestante com situação de risco acrescido para infecções transmissíveis pelo sangue; - presença de processo infeccioso e ou doença durante o trabalho de parto, que possa(m) interferir na vitalidade placentária; - gestante em uso de hormônios ou drogas que se depositam nos tecidos; - gestante com histórico pessoal de doença sistêmica autoimune ou de neoplasia; - gestante e seus familiares, pais biológicos e seus familiares ou irmãos biológicos do recém-nascido com histórico de doenças hereditárias do sistema hematopoiético, bem como histórico de doenças granulomatosa crônica, imunodeficiência, doenças metabólicas ou doenças genéticas; - gestante incluída nos demais critérios de exclusão visando à proteção do receptor, descritos nas normas técnicas vigentes para doação de sangue. 	<ul style="list-style-type: none"> - sofrimento fetal grave; - evidência clínica de infecção aguda durante o trabalho de parto; - presença de evidências clínicas durante o trabalho de parto, de doenças que possam interferir na vitalidade placentária.

Fonte: (BRASIL, 2010)

b) Coleta

A coleta do SCUP não traz riscos para a mãe ou para o recém-nascido. Deve ser realizada por profissional de nível superior da área de saúde, habilitado, capacitado e treinado (BRASIL, 2010). Seu êxito ocorre pelo desenvolvimento pessoal de competência técnica obtida através de treinamento, qualificação e capacitação profissional.

Para a realização da coleta em hospitais e maternidades da escolha da gestante, faz-se necessário o aviso-prévio da equipe envolvida, o deslocamento do pessoal delegado para tal procedimento ou o comprometimento do obstetra pela realização da coleta, caso não haja equipe disponível para tal.

O procedimento pode ocorrer independente da modalidade do parto (normal ou cesárea), cuja gestação esteja transcorrendo normalmente. A coleta ocorre no nascimento, logo após a secção do cordão, que liga o bebê à placenta. Quando o recém-nascido já está sob os cuidados do pediatra e a mãe está sendo atendida, a veia do cordão é puncionada e clampeada (para impedir que o sangue contido no cordão vaze). A quantidade de sangue que permanece na veia do cordão umbilical e nas veias da placenta é drenada e armazenada em bolsas coletoras plásticas específicas. Quanto mais próxima do cordão umbilical estiverem as veias placentárias, maior será a quantidade de sangue coletado. O sangue flui para a bolsa por gravidade. Nesse processo não há contato com o ar, o que permite maior proteção do material coletado contra contaminação.

Anteriormente, estabelecia-se a necessidade de coletar entre 70 a 100 ml de sangue. A RDC vigente não estabelece valor mínimo. Quanto maior o volume coletado, maior o sucesso de obter um número significativo de células-tronco.

A coleta é realizada com a placenta *in* útero (antes da dequitação da placenta) ou extra-útero (após a dequitação da placenta). Na rede pública a coleta ocorre preferencialmente extra-útero, justamente por não interferir no parto e apresentar significativo incremento no volume total coletado (FORTE *et al.*, 2010). Segundo a rede de bancos públicos, somente no caso de uso alogênico aparentado recomenda-se que seja realizada *in* útero.

Caso não ocorra, na coleta, a obtenção do volume do SCUP suficiente, o responsável pelo procedimento poderá julgar e decidir quanto à viabilidade de sua execução. A quantidade de material coletado e armazenado refere-se ao número de

células-tronco, CD34 positivas, quantificadas por citometria de fluxo após o processamento do material coletado. A quantidade dessas células, é em geral, o parâmetro acompanhado pelos médicos para avaliar a qualidade do material e caberá a eles avaliar a indicação de sua utilização. A viabilidade celular refere-se à porcentagem de células vivas dentro da população de células coletadas (90 %). É recomendado efetuar a contagem diferencial dos leucócitos e a quantificação de plaquetas por meio de contagem automatizada. As células-tronco ficam concentradas num volume final de 25 ml. Estes parâmetros devem ser avaliados para exclusão de neutropenia, trombocitopenia, plaquetopatias e imunodeficiências congênitas (BRASIL, 2010).

Após o término da coleta, deverão ser coletados da mãe, para realização de testes laboratoriais, 20 ml de sangue fracionados em 4 tubos. Sempre que possível, deve-se repetir os testes de triagem de doenças transmissíveis em uma amostra de sangue materno, coletada após o segundo mês pós-parto, idealmente no sexto mês pós-parto (BRASIL, 2010). Os resultados deverão ser informados de forma sigilosa. A ausência dos testes de acompanhamento pode não ser suficiente para assegurar a confiabilidade das unidades, correndo o risco do material coletado ser descartado. Um código de barras com identificação única é atribuído a cada unidade do SCUP coletado e também identificado:

- no formulário que contém os dados do pré-natal, do parto e do recém-nascido;
- no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- no formulário que contém os dados da coleta, acondicionamento, transporte, processamento, criopreservação e armazenamento do material e dos resultados dos testes laboratoriais realizados;
- em cada bolsa;
- nas alíquotas de sangue da mãe e de sangue de cordão umbilical e placentário.

c) Testes

Conforme RDC vigente, as informações e pareceres dos testes realizados devem permanecer arquivados com os demais documentos da unidade em questão (BRASIL, 2010). Nos casos de coleta do SCUP para uso alogênico não-aparentado

ou uso autólogo, os testes laboratoriais são realizados na mãe, em uma primeira amostra de 20 ml de sangue colhida no dia do parto ou até 48 horas após (BRASIL, 2010), conforme relacionados no Quadro 1.

Uso alogênico não-aparentado ou uso autólogo
<ul style="list-style-type: none"> - testes de triagem de infecções transmissíveis pelo sangue; - citomegalovírus (sorologia para a detecção de anticorpos totais e IgM); - toxoplasmose (sorologia para a detecção de anticorpos IgM); - teste para detecção de hemoglobinas anormais.

Quadro 1 - Testes laboratoriais a serem realizados na mãe

Fonte: (BRASIL, 2010)

Para uso alogênico não-aparentado, são realizados testes laboratoriais na unidade do SCUP, em alíquota coletada da unidade, o que corresponde a 3 ml fracionados em 3 criotubos com 1 ml cada, antes da criopreservação. Para uso autólogo, é necessária a realização de testes laboratoriais, na unidade do SCUP, no produto final após processamento e anteriormente a criopreservação. Estas devem estar armazenadas sob as mesmas condições da unidade de CTH correspondente (BRASIL, 2010). A Tabela 5 apresenta os testes laboratoriais a serem realizados no SCUP, conforme seu uso.

Tabela 5 - Testes laboratoriais a serem realizados no SCUP

Uso alogênico não-aparentado	Uso autólogo
<ul style="list-style-type: none"> - teste para detecção de hemoglobinas anormais; - tipagem de HLA-A, HLA-B e HLA-DR, conforme legislação específica vigente; - tipagem ABO e RhD; - contagem do número total de células nucleadas e de eritroblastos; - contagem de células CD34 positivas; - teste de viabilidade celular por citometria de fluxo. 	<ul style="list-style-type: none"> - contagem do número total de células nucleadas e de eritroblastos; - fenotipagem celular quantificando células com marcador CD34 positivas; - teste de viabilidade celular; - testes para detecção de contaminação bacteriana, aeróbica, anaeróbica e fúngica.

Fonte: (BRASIL, 2010)

O exame de tipagem do sangue através da histocompatibilidade HLA, o qual refere-se a um teste de laboratório para identificar suas características genéticas, influencia no uso terapêutico e auxilia na identificação do receptor de CTH. Através desse exame, minimizam-se os riscos de rejeição. Se o uso de CTH for autólogo, não há risco de rejeição, considerando que o paciente receberá seu próprio material. Neste caso, o exame não se torna obrigatório, mas para realizar a doação do SCUP, ele torna-se imprescindível.

Os critérios de desqualificação da unidade do SCUP para uso alogênico não-aparentado ou autólogo encontram-se no Quadro 2, valendo-se de que a presença de um ou mais critérios já exclui o uso da unidade.

Uso alogênico não-aparentado ou uso autólogo
<ul style="list-style-type: none"> - teste positivo para qualquer dos marcadores para infecções transmissíveis pelo sangue; - teste positivo para citomegalovírus e ou toxoplasmose (anticorpos da classe IgM); - teste microbiológico positivo; - presença de hemoglobinopatia congênita; - número total de células nucleadas viáveis, determinado após o processamento da unidade e anteriormente a criopreservação, inferior a 5×10^8 (quinhentos milhões) de células nucleadas.

Quadro 2 – Desqualificação para uso do SCUP

Fonte: (BRASIL, 2010)

d) Processamento

O transporte do SCUP até o laboratório de processamento deve ocorrer por profissionais devidamente instruídos e em embalagem com componente isotérmico para manter a temperatura entre 2 °C e 24 °C. A utilização de gelo em gel é viável para manter a temperatura interna da embalagem de forma contínua durante todo o período de transporte. A embalagem deve contar com um dispositivo que indique a temperatura fora dos limites estipulados. O tempo entre o término da coleta e o início do processamento ou da infusão a fresco não deve exceder 48 horas (BRASIL,

2010). Enquanto a etapa de processamento das células-tronco hematopoiéticas não inicia, o material coletado deve ser armazenado em um refrigerador próprio para acondicionamento temporário das bolsas que contêm o SCUP. No processamento, utiliza-se uma centrífuga, para que os componentes do sangue (hemácias, plasma entre outros) sejam retirados.

Na sequência, as células são testadas para verificar sua viabilidade criogênica e a capacidade de formar novas células, a fim de que toda a sua composição permaneça inalterada e a viabilidade celular seja mantida em temperaturas baixas.

Caso se constate a inviabilidade celular da unidade, ela será desprezada. Posteriormente é adicionada uma solução crioprotetora, cuja finalidade é evitar a formação de cristais dentro das células, que as destruiriam durante o congelamento gradativo.

e) Criopreservação e armazenamento

Após o processamento, realiza-se o congelamento, em bolsas especiais, sob variação controlada de temperatura, em processo validado para então ser armazenado em tanques de nitrogênio líquido a uma temperatura igual ou inferior a menos cento e cinquenta graus centígrados (-150 °C) (BRASIL, 2010).

Alguns bancos dispõem de câmara de congelamento gradual, a qual propicia a redução gradual e controle da temperatura do material até -90 °C antes de ser armazenado em definitivo. Esse procedimento, permite proteger de forma eficaz a integridade celular. Após o congelamento da bolsa, ela é transferida para o tanque de criopreservação, sendo posicionada em *racks* mapeados e registrados. A tecnologia disponível, permite que esta etapa seja substituída com sucesso pelo BioArquivo (THERMOGENESIS), sistema automatizado de criopreservação e armazenamento de CTH do SCUP. O BioArquivo é um tanque inviolável, robotizado, com *software* de controle de acesso e com capacidade para 3.600 unidades de CTH (THERMOGENESIS). Ele permite a economia no consumo de nitrogênio líquido e controle preciso da temperatura do material armazenado. Com o BioArquivo não há necessidade de câmara de congelamento gradual. O braço robotizado promove o

congelamento no interior do tanque e o armazena. As bolsas contendo as unidades do SCUP são armazenadas em local fixo e pré-determinado. Com isso, as células-tronco poderão ser conservadas, neste estado, com um limite temporal estimado de até, ou superior, há 23,5 anos (BROXMEYER *et al.*, 2011).

A sala onde ocorre a criopreservação e armazenamento deve permitir a visualização externa do seu interior, possuir sistema de exaustão mecânica para diluir os traços residuais de nitrogênio e promover a exaustão forçada de todo o ar do ambiente interno para o externo à edificação. Sensores do nível de oxigênio, alarmes sonoros e visuais que alertem sobre falhas no suprimento de nitrogênio líquido e do tanque de armazenagem necessitam ser instalados. Os termômetros que monitoram a temperatura ambiente devem compreender os equipamentos necessários de garantia, confiabilidade e segurança do armazenamento (BRASIL, 2010).

f) Liberação e distribuição para uso

Os sistemas de registros e arquivos que permitam a rastreabilidade das células, desde sua obtenção até o seu destino final, devem ser implantados. As CTH do SCUP só podem ser liberadas para uso terapêutico depois de satisfeitos todos os requisitos obrigatórios para a manutenção da qualidade das células a fim de zelar pela segurança do receptor, incluindo, no mínimo (BRASIL, 2010):

- I - testes sorológicos de alta sensibilidade para detecção de marcadores para infecções transmissíveis pelo sangue;
- II - testes microbiológicos;
- III - contagem do número total de células nucleadas e de eritroblastos, quando couber;
- IV - teste de viabilidade celular;
- V - fenotipagem celular, quantificando células com marcador CD34 positivas, quando couber;
- VI - teste funcional, quando couber;

VII - caracterização molecular, definida como a identificação da histocompatibilidade por meio da determinação de HLA, quando couber.

Devem ser fornecidos ao profissional, responsável pelo paciente, os valores das contagens celulares e da viabilidade celular, bem como as demais informações necessárias sobre a unidade de CTH, incluindo as intercorrências no processo de criopreservação e de armazenamento, cabendo ao médico do paciente, a responsabilidade pela sua utilização (BRASIL, 2010).

Para a distribuição de uma unidade para o centro de transplante, o banco de sangue de cordão umbilical e placentário, para uso alogênico não-aparentado, deve cumprir os seguintes requisitos (BRASIL, 2010):

- I - providenciar a realização da tipificação de HLA em segmento contínuo à bolsa de criopreservação, por laboratório credenciado para este fim, conforme legislação específica vigente;
- II - ter à disposição do centro de transplante e encaminhar, após solicitação, uma alíquota de DNA ou de células viáveis de sangue de cordão umbilical e placentário para realização de testes confirmatórios da identidade da amostra;
- III - realizar nova contagem e determinação da viabilidade celular em alíquota da unidade de CTH;
- IV - avaliar a função de CTH por meio da quantificação do número de unidades formadoras de colônias granulocíticas-monocíticas ou da realização de teste funcional equivalente.

Para a distribuição de uma unidade para o centro de transplante, o banco de sangue de cordão umbilical e placentário privado deve cumprir os seguintes requisitos (BRASIL, 2010):

- I - ter à disposição do centro de transplante e encaminhar, após solicitação, uma alíquota de DNA ou de células viáveis de sangue de cordão umbilical e placentário para realização de testes confirmatórios da identidade da amostra;

II - realizar nova contagem do número total de células nucleadas e de eritroblastos e determinar a viabilidade celular, em alíquota da unidade de CTH armazenada.

4.3 BANCO PÚBLICO

Através da iniciativa da Sociedade Brasileira de Medula Óssea, foi constituído um grupo de estudos para criar uma rede nacional de bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, com o objetivo de beneficiar mais receptores. A normatização técnica da atividade é do ano de 2000, quando foi editada a Portaria Ministerial nº 903/GM, substituída pela nº 2.381/GM em 29 de setembro de 2004, que criou a Rede Nacional de Bancos de Sangue de cordão Umbilical e Placentário para Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas – Rede BrasilCord (BRASIL, 2004).

Cabe ao INCA a coordenação da implantação da Rede BrasilCord. Já, o Colegiado Consultivo, atua sob a coordenação do Sistema Nacional de Transplante, tendo o Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) como Secretaria Executiva (BRASIL, 2006). Os recursos para investimentos provêm do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e cabe à Fundação do Câncer gerenciar o projeto de ampliação desta Rede.

Um dos preceitos da Rede BrasilCord é buscar a representatividade da diversidade étnica e genética dos brasileiros. Quando um paciente necessita de transplante e não possui um doador compatível na família, o cadastro do Registro de Doadores de Medula Óssea (REDOME) que inclui os dados do Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical (RENACORD) o qual reúne as informações das unidades armazenadas pela Rede BrasilCord é consultado. Dessa forma, ampliam-se as possibilidades de encontrar doadores com maiores chances de compatibilidade sanguínea.

Antes da criação da Rede BrasilCord, era inevitável recorrer a unidades de SCUP em bancos no exterior. Os valores despendidos na busca do doador decrescem, uma vez que as CTH do SCUP já se encontram testadas, armazenadas e disponíveis para uso. O Brasil conta com 99,6 % dos doadores voluntários de

medula óssea com os exames de compatibilidade realizados, segundo o *Bone Marrow Donors Worldwide*, banco de dados que reúne informações mundiais de registros de doadores de medula óssea e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário. Neste banco de dados estão atualmente cadastrados 48 países doadores de medula óssea e 44 bancos do SCUP distribuídos em 29 países (BONE MARROW DONORS WORLDWIDE).

No ano de 2011, a Rede BrasilCord contava com 12 bancos inaugurados no país, conforme apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 – Rede BrasilCord

Quant.	Localização	Parcerias
1	Belém, PA	- Hospital Santa Casa de Misericórdia do Pará - Hospital de Clínicas Gaspar Viana
1	Fortaleza, CE	- Maternidade Escola Assis Chateaubriant - Hospital Geral César Cals - Hospital Nossa Senhora da Conceição
1	Recife, PE	- Centro Hematologia Hemoterapia PE
1	Brasília, DF	- Hospital Regional da Asa Norte - Hospital Regional da Asa Sul
1	Rio de Janeiro, RJ	- Hospital Maternidade Carmela Dutra - Hospital Maternidade Oswaldo Nazareth - Hospital Naval Marcílio Dias
1	Ribeirão Preto, SP	- Centro Estadual de Referência de Saúde da Mulher
1	Campinas, SP	- Hospital de Clínicas da Unicamp
2	São Paulo, SP	- Hospital Israelita Albert Einstein - Amparo Maternal (Hospital Sírio Libanês)
1	Curitiba, PR	- Maternidade Victor Ferreira do Amaral
1	Florianópolis, SC	- Hospital Regional Homero de Miranda Gomes
1	Porto Alegre, RS	- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

4.4 BANCO PRIVADO

O Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso Autólogo (BSCUPA) é um serviço privado. Atua sob licença de funcionamento emitida pela Vigilância Sanitária do Estado ou Município, habilitando-o para executar atividades relacionadas ao armazenamento do SCUP com o objetivo de atender exclusivamente o próprio recém-nascido (uso autólogo) e exclui seu uso por pessoas da família ou outrem (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, a).

Diante dos avanços das pesquisas em terapias celulares e medicina regenerativa, os bancos privados se consolidam na utilização do SCUP em tratamentos de doenças que poderão acometer o beneficiário no futuro. Segundo a ANVISA, essa publicidade rotineiramente é realizada de forma especulativa, sem esclarecimento dos limites da técnica, de forma a omitir que algumas das aplicações das células-tronco hematopoiéticas, obtidas dessa fonte, ainda estão no campo experimental. Os resultados obtidos nessas pesquisas demonstram avanços animadores, ainda que discretos, mas ressaltam a necessidade de estudos mais profundos. Os bancos também argumentam quanto à possibilidade de uso do material por familiares, o que descaracteriza a qualificação de autólogo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, c). As divergências de opiniões referente à utilização atual e futura destas células-tronco, bem como as razões que imperam sobre seu armazenamento em bancos públicos ou privados, foram apresentadas no Programa Sem Censura, no dia 25 de abril de 2012, no qual a farmacêutica bioquímica Carina Gurgel e o hematologista Dr. Luís Bouzas apresentam seus conhecimentos e debatem criticamente as ponderações sobre este assunto (NAGLE, 2012).

A vigência do contrato entre as partes compreende 12 meses, contados a partir da data do recebimento da unidade para armazenamento. Pode ser prorrogado, a partir da data do efetivo pagamento da anuidade. O sangue de cordão umbilical e placentário armazenado é de propriedade do recém-nascido, representado legalmente pelos seus pais até atingir a maioridade civil. Na celebração do contrato, fica acordado que havendo a desistência da prestação dos serviços antes do nascimento do beneficiário ou caso a coleta da unidade seja considerada pela empresa insatisfatória, o valor pago pelo contratante será

devolvido. Em abril de 2012, os valores iniciais, referentes à coleta, processamento, congelamento e armazenamento do SCUP por um ano eram de US\$ 1.755,00. A anuidade de armazenamento correspondia a US\$ 300,00. Esses valores foram obtidos do banco Cryogene, mas podem variar conforme a empresa.

A coleta é realizada em centro obstétrico ou maternidade da escolha da contratante. A contratante deve encaminhar ao médico obstetra uma carta informando o desejo de armazenar o SCUP a fim de que, a empresa contratada, tenha autorização prévia para a realização da coleta nas dependências hospitalares e possa interagir com a equipe médica. Toda e qualquer intercorrência que houver durante o procedimento de parto pode impedir e suspendê-la a qualquer momento, visando o bem estar da paciente e do bebê (CRYOGENE).

No caso do parto ser realizado em local onde a empresa não disponha de profissional credenciado, a coleta deverá ser efetuada pelo obstetra responsável pelo parto ou outro profissional habilitado indicado pela empresa, os quais utilizarão o *kit* (conjunto) de coleta e deverão seguir as informações técnicas fornecidas pela empresa. Na ocorrência desta hipótese a empresa não se responsabiliza pela remessa do material coletado até suas instalações, nem por nenhum tipo de avaria ou atraso na entrega que possa ocorrer no transporte, devendo respeitar o prazo máximo de 24 horas para entrega da unidade, sob pena de inviabilidade celular do material coletado. A unidade deverá estar devidamente fechada, com os lacres que acompanham o *kit* de coleta. Ao receber a unidade, a empresa realizará os testes que comprovem que a mesma está em conformidade com os critérios técnicos de coleta, transporte e viabilidade celular para realizar o armazenamento. No caso de transporte interestadual, necessita-se de autorização concedida pela ANVISA (BRASIL, 2010). Cabe a empresa fornecer aos contratantes um laudo com o resultado dos testes no prazo máximo de 30 dias após o recebimento da certidão de nascimento do beneficiário. Este laudo também poderá ser fornecido ao médico indicado pelo contratante responsável pelo uso eventual do material criopreservado.

O BSCUPA cerca-se de todas as medidas possíveis para a execução da coleta, transporte, processamento e criopreservação, dentro de elevados critérios, normas certificadoras e padrões de qualidade, não se responsabilizando por eventos de força maior (incêndios, inundações, assaltos, acidentes de trânsito, entre outros).

Caso se constate a inviabilidade celular da unidade, ela será desprezada e será fornecido ao contratante um laudo informando os resultados das análises,

desobrigando a empresa de qualquer responsabilidade sobre a mesma, a partir de então. Existe a possibilidade de disponibilizar a unidade armazenada juntamente com o laudo, em caso de transferência para outro depositário por determinação do contratante. Neste caso, os eventuais custos são por conta do contratante. A partir do recebimento da unidade pela empresa, exime-se a empresa anteriormente contratada de qualquer responsabilidade decorrente da manipulação, criopreservação ou utilização do material biológico, bem como da finalidade que lhe será atribuída.

O SCUP só será liberado com o consentimento dos responsáveis ou da própria criança quando atingir a maioridade civil. Em caso de não renovação do contrato, a empresa obriga-se a transferir a unidade para uma entidade habilitada mediante solicitação do contratante por escrito. Caso o contratante não indique expressamente o destino a ser dado à unidade, a empresa poderá desprezar ou encaminhá-la à entidade habilitada, de sua livre escolha, a qual deverá se obrigar, formalmente, a utilizar a unidade somente em procedimentos permitidos pela legislação em vigor.

Desde 2004, é obrigatório aos bancos elaborar relatórios mensais e encaminhá-los semestralmente à Gerência Geral de Sangue, outros Tecidos, Células e Órgãos (GGSTO) da ANVISA com os dados de produção dos bancos de sangue de cordão umbilical e placentário. O relatório deve conter o número de unidades coletadas, processadas, armazenadas, descartadas (com os motivos do descarte) e as utilizadas para fins terapêuticos. A ANVISA, publicou no ano de 2010, o primeiro Relatório de Produção dos Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso Autólogo – BSCUPA, 2003 – 2009 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, a). Com a publicação do segundo Relatório em 2011, constatou-se que no ano de 2010 havia 18 BSCUPA instalados no país, conforme apresentado na Tabela 7 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b). Segundo o relatório, torna-se evidente o interesse e a demanda crescente dos serviços privados.

Tabela 7 - Localização dos BSCUPA

Quant.	Região
3	Nordeste
2	Centro-Oeste
11	Sudeste
2	Sul

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (b)

4.5 BANCOS INTERNACIONAIS

A crescente utilização terapêutica de CTH, demanda na aprovação de preceitos que incluam princípios éticos, científicos, de voluntariedade, sigilo entre doador e receptor e altruísmo.

Em termos de legislação, há países que proíbem o armazenamento de CTH em bancos privados. A França, por exemplo, proíbe a atuação dos bancos privados por considerá-los improdutivos. A Itália, Espanha e Bélgica tomaram a mesma decisão. O Grupo Europeu de Ética e a Academia Americana de Pediatria desaconselham esta forma de armazenamento e estimulam a doação do SCUP para uso alogênico não-aparentado. Por estas razões, a Argentina e a Inglaterra, destacam-se pela condução do assunto, de forma que os interesses dos bancos públicos e privados, tornam-se intercambiáveis e a divergência de opiniões, conciliáveis. A partir desses dois modelos de bancos internacionais, buscou-se através da legislação vigente nestes países, juntamente com artigos que subsidiam a atuação desses bancos, tornar consistente e operacional a proposta de Sistema Híbrido Brasileiro.

a) Modelo argentino

Na Argentina, através da Resolução nº 069/2009 do *Instituto Nacional Central Unico Coordinador de Ablación e Implante* (MINISTERIO DE LA SALUD DEL ARGENTINA, 2009), determinou-se que, as unidades de CTH, provenientes do SCUP e coletadas para uso autólogo, nos casos em que não haja indicação médica estabelecida, deverão ser inscritas no *Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas* para que estejam disponíveis para uso alogênico. No caso de um paciente na Argentina ou no exterior necessitar de um transplante de CTH, cuja compatibilidade coincida com a da unidade preservada em um banco privado, esta será destinada para o transplante. Esta Resolução não impede nem limita o armazenamento e uso do SCUP para casos autólogos, porém cabem aos bancos privados, informar de maneira clara e precisa, para os pais que desejam armazenar o SCUP, que estas células-tronco serão preservadas, destinadas para uso autólogo ou encaminhadas para doação (uso alogênico). Se houver desistência de preservação da unidade, a mesma será transferida para um banco público e estará disponível exclusivamente para uso alogênico. A Figura 1 elucida a operacionalização deste modelo de armazenamento.

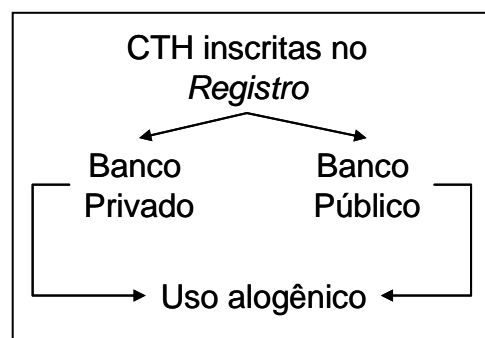


Figura 1 – Esquema simplificado de operação do banco argentino

Em relação às unidades de CTH armazenadas em bancos privados, antes da vigência da Resolução, estas devem ser notificadas ao *Registro Nacional* e os pais podem optar por incorporá-las ou não ao *Registro*.

Segundo o Jornal *La Nación*, (RIOS, 2010) na Argentina, no ano de 2010, havia quase uma dezena de bancos privados com a possibilidade de preservar as CTH a um valor de US\$ 1.400,00 no primeiro ano, incluindo os procedimentos de coleta, processamento, criopreservação e armazenamento e US\$ 120,00 anuais, referentes ao armazenamento. Em contraste, existia apenas um banco público, que de forma gratuita, desde 1996, realiza todas as etapas de obtenção das células-tronco hematopoiéticas do SCUP, incluindo seu armazenamento (Hospital de Pediatria S.A.M.I.C. “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, localizado na *Ciudad Autónoma* de Buenos Aires, Argentina).

b) Modelo inglês

No início de 2007, foi inaugurado na Inglaterra, o *Virgin Health Bank*, o primeiro banco simultaneamente público e privado para armazenamento de CTH do SCUP (MAYOR, 2007). O armazenamento ocorre em duas situações custeadas pelo usuário: armazenamento familiar ou armazenamento comunitário.

Neste modelo de armazenamento, são praticados preços similares aos de outros bancos privados (US\$ 2.806,00 para o armazenamento familiar e US\$ 2.084,00 para o armazenamento comunitário, ambos por um período 25 anos). Estes valores incluem o processo de coleta, testes, criopreservação, armazenamento, manutenção e liberação para uso, caso a utilização da unidade seja necessária. A Figura 2 apresenta a operacionalização deste modelo de armazenamento.

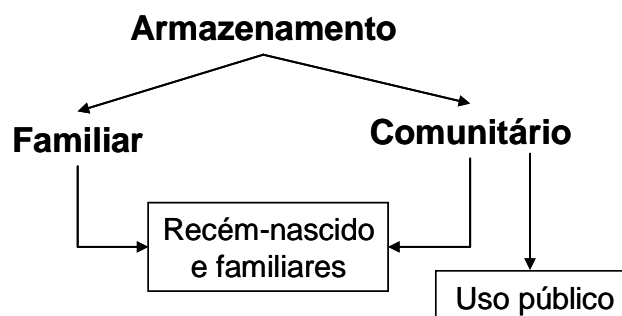


Figura 2 – Esquema simplificado de operação do banco inglês

No armazenamento familiar, as células-tronco hematopoiéticas são integralmente reservadas ao recém-nascido e seus familiares, por um período de 25 anos.

No armazenamento comunitário, ocorre o compartilhamento com o uso público, no qual a maior parte da unidade fica disponível gratuitamente para qualquer um que necessite de um transplante de células-tronco. Dessa forma, ficam armazenados para o usuário apenas 5 ml da unidade por um período de 25 anos. Se a criança doadora ou um membro da família necessitar do uso da unidade privada, então a parte pública da unidade poderá ser disponibilizada, caso ainda não tenha sido utilizada.

O *Virgin* estima que há menos de 1 % de chance da unidade pública não estar disponível, o que é pequeno, em comparação com o risco de descarte da unidade por infecção, problemas na coleta, erro laboratorial ou outro evento inesperado tal como sinistros no funcionamento do sistema de armazenamento (FISK; ATUN, 2008).

A entidade dá esperança que, no futuro, com novas técnicas de replicação celular, os 5 ml possam ser suficientes para tratar uma criança ou mesmo um adulto. Atualmente este volume é insuficiente para tratamento, embora existam pesquisas no sentido de viabilizar a expansão celular (HOFMEISTER *et al.*, 2007; DELANEY *et al.*, 2010). Segundo Senegaglia *et al.* (2009), algumas das limitações no desenvolvimento de terapias utilizando células expandidas *in vitro*, referem-se à necessidade de instalações físicas adequadas, equipe técnica qualificada e protocolos normatizados para a produção de células. Outra questão refere-se a necessidade da expansão requerer uma grande variedade de reagentes que, em sua grande maioria, não são produzidos em grau clínico. A expansão de células específicas visa a melhora da eficácia da terapia celular, diminuindo a possibilidade de expansão inesperada, *in vivo*, de células não adequadas.

O *Virgin Health Bank* diferencia-se dos demais bancos privados, por estabelecer a confiança e o conceito de banco compartilhado (FISK; ATUN, 2008). Enquanto os bancos privados enfatizam o risco da leucemia infantil e o papel salvador do SCUP através do uso autólogo, o *Virgin* alinhou-se com a opinião médica sobre os benefícios do armazenamento. Seu material promocional não alerta somente para “as chances de uma criança necessitar do seu próprio cordão umbilical, embora enquanto jovem, seja extremamente pequena” (FISK; ATUN,

2008), mas que, crianças com leucemia, necessitam de doadores de células saudáveis, isto é, de um transplante alogênico ao invés de autólogo. O *Virgin* alerta aos pais, “é altamente improvável que as células-tronco de sangue de cordão umbilical e placentário do seu bebê sejam aceitas para tratar doenças como a leucemia infantil, caso ele venha a desenvolver” (FISK; ATUN, 2008). Essa opinião, alinha-se com o item 2.2 Limitações do uso do SCUP, explanada nesta dissertação.

O lançamento do *Virgin Health Bank* deixou o grupo da *Virgin* em destaque na mídia, pela novidade do novo modelo de atuação pública e privada e o comprometimento da entidade em investir parte dos recursos obtidos com o armazenamento, em pesquisas com o uso de células-tronco oriundas do SCUP. O *Virgin Group* engajou-se junto à opinião de especialistas da área e líderes da comunidade de células-tronco, fato também que contribui para a diferenciação deste novo modelo.

5 PROPOSTA DE SISTEMA HÍBRIDO BRASILEIRO

Para que a proposta de Sistema Híbrido Brasileiro apresente coerência em relação a sua implementação, faz-se necessário analisar e considerar informações e dados estatísticos de indicadores socioeconômicos de âmbito nacional.

As práticas atuais dos bancos de armazenamento, as quais permitem oportunidades significativas de melhoria, também subsidiam a proposta.

O Sistema Híbrido Brasileiro assegura que a seleção do doador do SCUP ou o interesse particular pelo seu armazenamento, incluindo os procedimentos de coleta, testes laboratoriais, processamento, criopreservação e armazenamento não sofram alterações em relação aos já praticados pelos bancos públicos e privados em conformidade com a RDC vigente.

O sistema atua na integração das informações das unidades de CTH do SCUP armazenadas nos bancos públicos e privados, bem como no processo de doação, caso encontrem-se unidades compatíveis armazenadas em bancos privados. Almeja-se integrar 18 registros (1 da rede pública e 17 dos bancos privados) em um registro único e dessa forma fomentar a participação dos bancos privados em prol da ampliação do inventário de células-tronco do SCUP disponíveis para uso alogênico.

O Sistema Híbrido Brasileiro prevê a realização do teste HLA nas unidades armazenadas nos bancos privados a partir de sua implementação (Janeiro de 2014). Não foi considerada a realização do teste HLA nas unidades privadas armazenadas anteriores a esta data.

A implantação do Sistema Híbrido Brasileiro engloba as seguintes análises:

5.1 INDICADORES SOCIOECONÔMICOS

Os indicadores sociais apontam informações relevantes, tanto sob o aspecto demográfico quanto de saúde, por possibilitarem a análise crítica, a qual pondera o Sistema Híbrido Brasileiro. Para sua viabilidade de implementação considerou-se relevante o número dos nascimentos no país e a taxa de fecundidade. Ambos os

casos apresentam declínio. Essas reduções refletem a mudança que ocorre no Brasil em especial com a entrada da mulher no mercado de trabalho. Os inventários dos bancos públicos e privados também foram considerados. Eles trazem conotações sobre a evolução desses serviços em âmbito nacional, incluindo sua representatividade. Os dados econômicos, por sua vez, permitem considerações coerentes sobre a expansão dos bancos de armazenamento de CTH do SCUP. Para os próximos anos, o modelo de crescimento adotado pelo Governo Federal dará maior ênfase ao investimento em todos os setores (MINISTÉRIO DA FAZENDA, 2012), os quais apontam que o segmento de armazenamento das CTH do SCUP tende a se intensificar. Para maior compreensão lista-se a seguir as variáveis comentadas.

a) Número dos nascimentos ocorridos em todo território nacional

O Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), gerido pelo Departamento de Análise de Situação de Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde em conjunto com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, registra as informações referentes aos nascimentos ocorridos em todo território nacional (SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE NASCIDOS VIVOS). As Secretarias de Saúde coletam as declarações de nascidos vivos nos estabelecimentos de saúde e nos cartórios (para partos domiciliares) e registram no SINASC. A Tabela 8 apresenta o número total de nascidos vivos, no Brasil, segundo a região de residência da mãe, no período disponível para consultas, compreendido entre os anos de 1994 a 2009 (SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE NASCIDOS VIVOS).

Tabela 8 – Nascidos vivos segundo a região de residência da mãe, Brasil – 1994 a 2009

Ano do nascimento	Região Brasileira					Total
	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro Oeste	
1994	216.978	617.108	1.074.088	475.727	187.670	2.571.571
1995	227.013	732.094	1.140.419	482.965	242.238	2.824.729
1996	240.251	787.363	1.199.147	478.879	239.785	2.945.425
1997	257.995	832.366	1.223.117	471.234	241.946	3.026.658
1998	266.332	878.176	1.305.587	459.039	238.903	3.148.037
1999	285.229	915.528	1.351.192	470.326	234.158	3.256.433
2000	290.708	926.104	1.306.235	451.009	232.705	3.206.761
2001	299.388	942.141	1.230.473	415.957	227.515	3.115.474
2002	301.208	929.717	1.195.168	406.116	227.193	3.059.402
2003	311.335	930.145	1.181.131	389.675	225.965	3.038.251
2004	309.136	910.775	1.178.915	398.126	229.596	3.026.548
2005	314.858	924.983	1.171.841	392.107	231.307	3.035.096
2006	317.493	887.306	1.139.395	379.062	221.672	2.944.928
2007	311.813	878.588	1.122.809	362.858	215.260	2.891.328
2008	321.998	888.268	1.130.407	371.497	222.658	2.934.828
2009	310.726	865.098	1.119.231	366.358	220.168	2.881.581

Fonte: SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE NASCIDOS VIVOS

b) Taxa de fecundidade

Os resultados gerais da amostra do Censo 2010 divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), mostram que em 2010 a taxa de fecundidade correspondeu a 1,90 filhos por mulher, número abaixo do nível de reposição (2,1 filhos por mulher, o que garante a substituição das gerações), confirmando o resultado de um processo intenso e acelerado de declínio da fecundidade brasileira (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, c). O aumento na escolaridade feminina guarda estreita relação com reduções nas taxas de fecundidade, assim como cor ou raça também são condicionantes socioeconômicas, que permitem elaborar um diagnóstico de como essas variáveis demográficas se comportam perante as dimensões sociais, segundo a síntese de indicadores sociais 2010 do IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, a).

c) Inventário de CTH do SCUP nos Bancos Privados (BSCUPA)

Segundo a ANVISA, os dados apresentados no Relatório de Produção dos BSCUPA buscam estimular ações de vigilância sanitária e contribuir para a melhoria da qualidade dos serviços privados e das células disponibilizadas à população. Entre os anos de 2003 a 2010, o total acumulado de CTH do SCUP armazenado nos BSCUPA ultrapassou 45 mil unidades (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b), como mostra a Tabela 9. Vale ressaltar que 17 bancos, do total de 18, enviaram os relatórios de produção a ANVISA.

Tabela 9 – Dados de produção informados a ANVISA por região, Brasil - 2003 a 2010

Região	Serviços	Unidades de CTH de SCUP - BSCUPA				
		Coletadas	Processadas	Armazenadas	Descartadas	Utilizadas para fins terapêuticos
Nordeste	3	1.776	1.770	1.832	11	1
Centro Oeste	2	1.147	1.146	1.129	35	0
Sudeste	10	41.958	41.028	40.807	1.395	7
Sul	2	1.932	1.900	1.893	64	0
Total	17	46.813	45.844	45.661	1.505	8

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (b)

d) Inventário de CTH do SCUP na Rede BrasilCord

O relatório anual da Fundação do Câncer aponta que até o ano de 2010 a Rede BrasilCord contava com aproximadamente 10 mil unidades de CTH do SCUP armazenadas nos bancos públicos em funcionamento no país (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, b).

A Tabela 10 expressa a totalidade de unidades de CTH do SCUP armazenadas nos bancos públicos e privados, em relação ao total de nascidos vivos no período entre 2003 a 2010. Destaca-se que entre os anos de 2003 a 2010 foram armazenadas no Brasil 0,24 % de CTH de SCUP (nos bancos públicos e privados) em relação ao número total de nascidos vivos no período. O Gráfico 2 elucida a comparação.

Tabela 10 – Percentual de CTH do SCUP armazenadas em relação aos nascidos vivos por ano, Brasil – 2003 a 2010

Ano	Total de CTH do SCUP armazenadas nos bancos públicos e privados (unid) (x)	Total de nascidos vivos (unid) (y)	% (x / y)
2003	445	3.038.251	0,01
2004	3.126	3.026.548	0,10
2005	5.993	3.035.096	0,20
2006	6.111	2.944.928	0,21
2007	6.878	2.891.328	0,24
2008	8.461	2.934.828	0,29
2009	10.849	2.881.581	0,38
2010	14.134	2.800.729 (1)	0,50
Total	55.997	23.553.289	0,24

Nota:

(1) Total de nascidos vivos em 2010 – valor projetado, conforme Tabela 11.

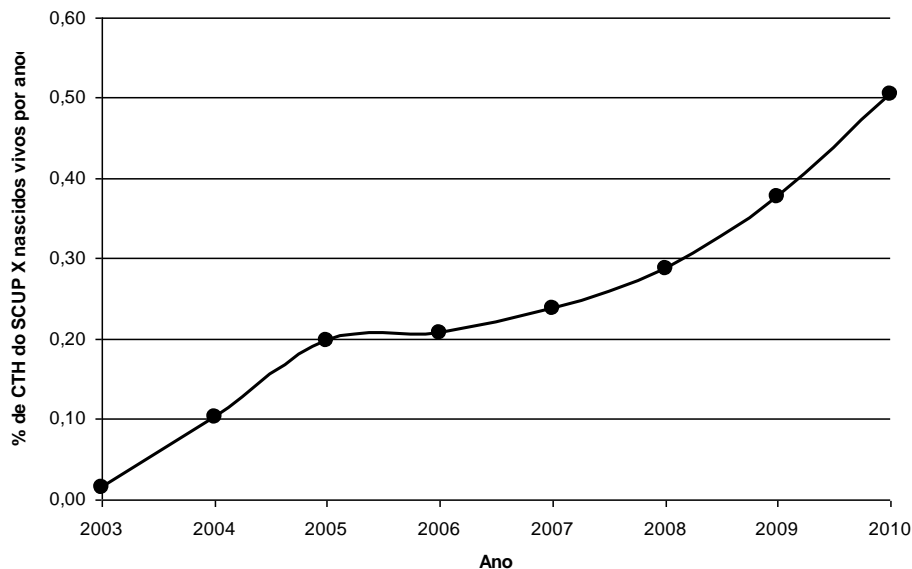


Gráfico 2 - Percentual de CTH do SCUP armazenadas em relação aos nascidos vivos por ano, Brasil – 2003 a 2010

A Tabela 11 traz a memória de cálculo para os nascidos vivos no Brasil no período de 2003 a 2030. Até o ano de 2009 o número de nascidos vivos condiz com as informações do IBGE. A partir de 2010, esse valor passa a ser calculado.

Tabela 11 – Nascidos vivos e projeções, Brasil - 2003 a 2030

Ano	Nascidos vivos (até 2009 conforme IBGE)	Nascimentos (projeção do IBGE)	Unid armazenadas nos bancos públicos e privados X nascidos vivos (%)
2003	3.038.251	3.532.051	0,01 %
2004	3.026.548	3.462.941	0,10 %
2005	3.035.096	3.383.991	0,20 %
2006	2.944.928	3.294.234	0,21 %
2007	2.891.328	3.201.327	0,24 %
2008	2.934.828	3.105.800	0,29 %
2009	2.881.581	3.019.066	0,38 %
2010	2.800.729 ¹	2.938.214	0,50 % ²
2011	2.723.979	2.861.464	0,66 %
2012	2.656.328	2.793.813	0,86 %
2013	2.599.931	2.737.416	1,12 %
2014	2.550.742	2.688.227	1,46 %
2015	2.511.911	2.649.396	1,91 %
2016	2.482.795	2.620.280	2,48 %
2017	2.459.782	2.597.267	3,24 %
2018	2.440.340	2.577.825	4,23 %
2019	2.422.767	2.560.252	5,54 %
2020	2.407.929	2.545.414	7,27 %
2021	2.394.980	2.532.465	9,56 %
2022	2.381.207	2.518.692	12,61 %
2023	2.364.507	2.501.992	16,71 %
2024	2.343.752	2.481.237	22,24 %
2025	2.319.854	2.457.339	29,74 %
2026	2.293.014	2.430.499	39,94 %
2027	2.262.626	2.400.111	53,91 %
2028	2.229.500	2.366.985	73,09 %
2029	2.193.391	2.330.876	99,56 %
2030	2.155.181	2.292.666	136,23 %

Notas:

(1) Nascidos vivos em 2010 - valor dos nascimentos 2010, menos a diferença entre nascimentos e nascidos vivos em 2009. Ex: $((2.938.214 - (3.019.066 - 2.881.581))$

A partir de 2010 o número de nascidos vivos segue a mesma metodologia.

(2) Percentual similar ao projetado pelo *Virgin Health Bank*.

O *Virgin Health Bank* no início de 2008 previa armazenar 4 mil unidades de CTH por ano, o que correspondia a 0,50 % dos nascimentos anuais na Inglaterra (FISK; ATUN, 2008). Na ocasião, não havia estudos disponíveis para o setor privado inglês, apenas projeções. Com a estimativa das unidades armazenadas no Brasil em relação ao número total de nascidos vivos no período, esse valor se aproxima do calculado para o ano de 2010, no caso do Brasil, conforme Tabela 11.

e) Crescimento da atividade econômica

O Produto Interno Bruto (PIB) representa a soma de todos os bens e serviços produzidos numa determinada região, durante um determinado período. É um dos indicadores mais utilizados, uma vez que mensura o crescimento da atividade econômica. A 14ª edição do relatório Economia Brasileira em Perspectiva, publicada pelo Ministério da Fazenda, consolida e atualiza as principais variáveis macroeconômicas (MINISTÉRIO DA FAZENDA, 2012). Segundo o relatório, o Brasil se tornou a sexta maior economia do mundo em 2011. A economia brasileira crescerá mais em 2012 do que em 2011, destoando de um mundo em desaceleração (MINISTÉRIO DA FAZENDA, 2012). De acordo com o IBGE, em 2011 o crescimento do PIB foi de 2,7 %. Para 2012 o crescimento do PIB está projetado em 4,5 %, já em 2013, estima-se a aceleração de crescimento para 5,5 % e em 2014, de 6 %, como apresentado no Gráfico 3 (O ESTADO DE S. PAULO, 2012).

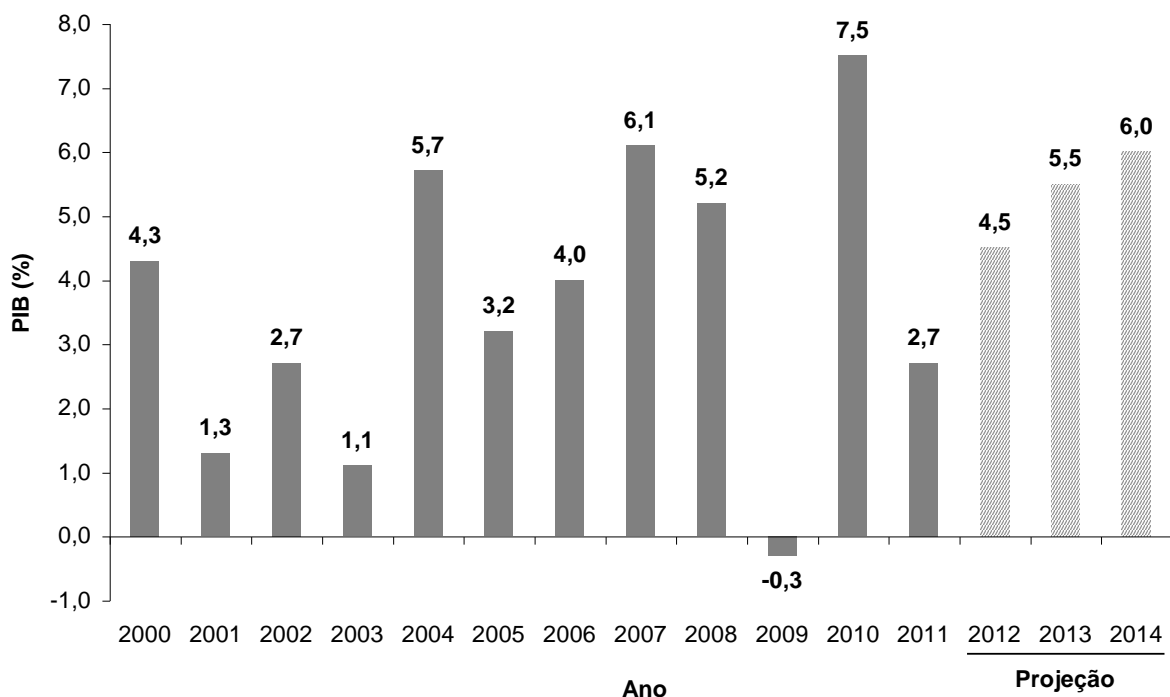


Gráfico 3 – Variação do PIB anual (%) Brasil - 2000 a 2014

Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (a)

5.2 PRÁTICAS ATUAIS E OPORTUNIDADES DE MELHORIAS

a) Imposto de Renda Pessoa Física

Na declaração de rendimentos do Imposto de Renda Pessoa Física (IRPF) o serviço de coleta das células-tronco do sangue de cordão umbilical e placentário, incluindo seu armazenamento, não pode ser deduzido como despesa médica. Os pagamentos efetuados no ano-calendário, relativos a estes procedimentos não são subtraídos da base de cálculo, por não serem considerados necessários para o tratamento do titular ou de dependentes. Este procedimento não tem a finalidade de tratamento previsto no Regulamento do Imposto de Renda (RECEITA FEDERAL, 1999). Caso o Governo reveja o Regulamento do Imposto de Renda numa perspectiva real sobre a utilização do SCUP e que através de suas constatações conceda benefícios na declaração do IRPF, possivelmente a procura pelo armazenamento de CTH do SCUP será ampliada.

b) Restrições dos bancos públicos e privados

A coleta do SCUP através da Rede BrasilCord ocorre apenas em hospitais e maternidades com os quais o hemocentro mantém parcerias e equipes treinadas para realizar a abordagem da gestante, o acompanhamento da gestação e a coleta do material no momento do parto. Os custos assumidos pelo poder público, associados às etapas de obtenção de CTH são significativos e podem restringir a expansão da coleta aos demais hospitais e maternidades da rede pública. Somado a este fator, o número reduzido de profissionais capacitados e treinados para tais procedimentos e as limitações das estruturas físicas influenciam na oferta deste serviço e dificultam a pretensão em doar o SCUP para o banco público.

Nos bancos privados, conforme RDC vigente, o material coletado é para uso autólogo ou seja, do próprio paciente (BRASIL, 2010). Na maioria dos casos, a decisão de contratar os serviços de um banco privado, ocorre sem indicação médica

que recomende o armazenamento preventivo das células coletadas. Essa iniciativa e a procura crescente pelo serviço, justificam a revisão do regulamento técnico para o funcionamento dos bancos privados, visto que a utilização do SCUP estendida ao uso familiar, além do recém-nascido beneficiário, possibilitaria maior abrangência de aplicabilidade do material armazenado. Dessa forma se fortalece como serviço de interesse à saúde.

c) Exame de histocompatibilidade HLA

A principal maneira de minimizar a possibilidade de transmissão das doenças genéticas compreende a execução dos testes laboratoriais, incluindo informações precisas do histórico familiar do doador ou da candidata à coleta, a fim de identificá-las. As doenças infecciosas também requerem prudência. Há necessidade de processar as unidades com testes de rastreamento para as principais afecções no âmbito materno-fetal e as transmitidas pelo sangue.

No Sistema Híbrido Brasileiro, os exames de histocompatibilidade HLA (já realizados pelos bancos públicos), também deverão ser desempenhados pelos bancos privados antes da criopreservação, visto que as unidades armazenadas poderão ser encaminhadas para o uso alogênico. Desta forma, com a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, todas as unidades armazenadas nos bancos públicos e privados terão os exames realizados e normatizados através de elevados critérios de padrões de qualidade. O processo que compreende as três fases necessárias para realizar os exames de histocompatibilidade, custa US\$ 1.313,00 para o Sistema Único de Saúde (SUS), (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

A partir da implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, a realização dos exames de histocompatibilidade HLA em todas as unidades armazenadas na iniciativa privada será importante também no caso do representante legal desistir do armazenamento. Nesta situação, o banco público deverá ser contatado e havendo interesse e disponibilidade de armazenamento da unidade, ela será migrada para a Rede BrasilCord, cuja responsabilidade pelo transporte é do banco público. Em caso negativo, onde não há interesse em transferi-la para o banco público, a unidade será descartada respeitando os critérios técnicos de acordo com o Plano de

Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (BRASIL, 2010). O transporte das unidades de CTH deve atender às normas de biossegurança e as exigências técnicas relacionadas à sua conservação de forma a garantir a estabilidade e integridade do material, assim como a segurança das pessoas e do ambiente, conforme disposto na RDC vigente (BRASIL, 2010).

5.3 OPERACIONALIZAÇÃO DO SISTEMA HÍBRIDO BRASILEIRO

Com base no modelo de banco de sangue de cordão umbilical e placentário vigente na Argentina, a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, prevê que todas as unidades de CTH do SCUP, armazenadas em bancos públicos e privados no Brasil, exceto às que tiverem indicação médica prévia estabelecida, deverão obrigatoriamente constar em um registro integrado com informações sobre as unidades de CTH do SCUP armazenadas. Este registro compreenderá a totalidade do inventário de CTH disponíveis nos bancos públicos e privados do país afim de disponibilizá-las para procedimentos terapêuticos conforme indicação médica estabelecida. A Figura 3 ilustra o Sistema Híbrido Brasileiro.

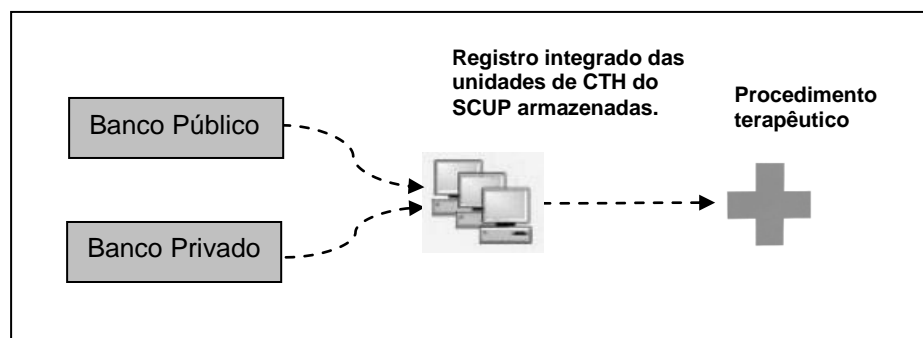


Figura 3 - Sistema Híbrido Brasileiro

Se algum paciente no Brasil ou no exterior encontrar neste registro a unidade de CTH do SCUP indicada para seu tratamento, e caso a mesma esteja armazenada em um banco público, prontamente ela poderá ser disponibilizada para uso. Já no caso de estar armazenada em um banco privado, os representantes

legais desta unidade, serão contatados. Caso aceitem, por livre e legítima vontade, autorizarão a doação para procedimento terapêutico.

A decisão em doá-las deverá ser realizada mediante documento escrito, assinado pelos representantes legais da unidade de CTH do SCUP armazenada, pelos médicos da equipe responsável pelo tratamento do paciente, em conjunto com o centro de transplante e com o banco que realiza o atual armazenamento da unidade.

Se não houver concordância com a doação, a unidade continuará sob a guarda dos representantes legais, armazenada no banco privado e o paciente voltará a consultar o registro integrado de CTH do SCUP armazenadas no país. Sob hipótese alguma poderá haver discriminação, hostilização, perseguição, ameaças ou pressão aos representantes legais da unidade armazenada no banco privado. As informações que permitam a identificação de doadores e receptores não poderão ser divulgadas.

O distrato que extinguirá as obrigações estabelecidas no contrato com o banco privado, o qual não foi executado na sua totalidade, deverá ser assinado no momento da doação, renunciando o direito adquirido até então, pelos representantes legais, sobre a unidade armazenada.

A Figura 4, através de um fluxograma, exemplifica a operacionalização do Sistema Híbrido Brasileiro.

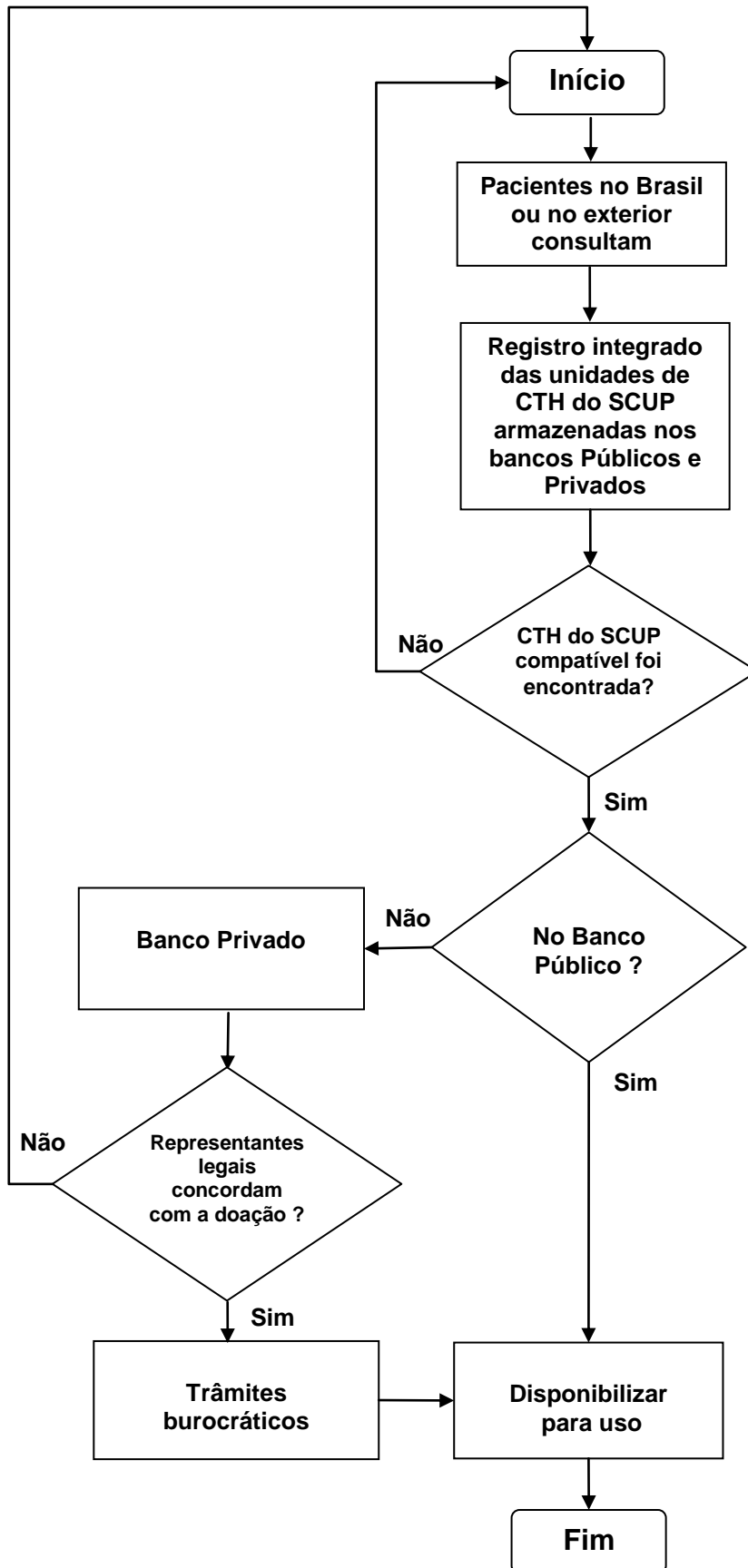


Figura 4 – Fluxograma de operacionalização do Sistema Híbrido Brasileiro.

Fonte: a autora

5.3.1 Implicações do Sistema Híbrido Brasileiro

a) Benefício à doação

A Lei nº. 10.205 de 21 de março de 2001 proíbe a remuneração ao doador pela doação de sangue e a comercialização da coleta, processamento, estocagem e distribuição. Há permissão apenas para a remuneração dos custos dos insumos, reagentes e materiais descartáveis utilizados nos procedimentos de coleta, processamento, armazenamento e da mão-de-obra especializada, inclusive honorários médicos (BRASIL, 2001).

Com a revisão da Lei, eleger-se-ia um dos representantes legais da unidade doada para que possa dar entrada na obtenção do benefício junto ao Governo, em um programa social a ser desenvolvido em parceria com o Ministério da Saúde.

O benefício seria concedido à apenas um Cadastro de Pessoa Física (CPF) indicado, o qual corresponde a unidade até então armazenada. Se por ventura houver mais de uma unidade armazenada sob responsabilidade do mesmo CPF, um novo pedido de benefício poderia ser solicitado.

O valor do benefício deve estimular a doação e não o lucro. É concedido para fins de ressarcimento. A tabela progressiva utilizada no cálculo do benefício compreende o tempo de armazenamento da unidade de CTH do SCUP e os correspondentes percentuais a serem pagos acrescidos da taxa do Sistema Especial de Liquidação e de Custódia (SELIC), conforme Tabela 12.

Tabela 12 – Tabela progressiva para o cálculo da concessão do benefício à doação

Tempo de armazenamento da CTH do SCUP	Benefício a ser pago
Até um ano	---
1 ano e um dia, até 3 anos	90 % + SELIC
3 anos e um dia, até 6 anos	80 % + SELIC
6 anos e um dia, até 10 anos	70 % + SELIC
10 anos e um dia, até 15 anos	50 % + SELIC
15 anos e um dia, até 20 anos	40 % + SELIC
Acima de 20 anos e um dia	20 % + SELIC

Para calcular o valor a receber, aplica-se o percentual correspondente acrescido da taxa SELIC à somatória das anuidades pagas pelo armazenamento. O benefício será concedido em cota única através de depósito bancário na conta do CPF indicado.

Em relação ao banco privado, com o distrato referente à doação assinado entre as partes, o banco privado poderia pleitear a redução da taxa do Imposto Sobre Serviços (ISS). Propõe-se a redução da alíquota mínima (hoje em 2%) por um período determinado e proporcional aos anos em que a unidade esteve armazenada. A Tabela 13 apresenta a duração do período de redução da alíquota do ISS, em função do tempo de armazenamento da CTH do SCUP. Cada unidade de CTH do SCUP doada corresponde a um período de redução da alíquota do ISS. Se durante a vigência da redução uma nova unidade for doada, será aplicado o maior período de redução da alíquota do ISS abrangendo inclusive a unidade anterior.

Tabela 13 – Redução da alíquota do ISS

Tempo de armazenamento da CTH do SCUP	Período de redução da alíquota do ISS
Até um ano	---
1 ano e um dia, até 3 anos	9 meses
3 anos e um dia, até 6 anos	8 meses
6 anos e um dia, até 10 anos	7 meses
10 anos e um dia, até 15 anos	5 meses
15 anos e um dia, até 20 anos	4 meses
Acima de 20 anos e um dia	2 meses

b) Desistência e descarte das unidades armazenadas

As desistências que possam ocorrer no armazenamento privado no médio ou longo prazo, além dos motivos expostos no item 2.2 desta dissertação, referem-se ao uso terapêutico de CTH restrito a pacientes com até 60 kg (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, a), embora haja pesquisas no sentido de viabilizar a expansão celular (SENEGAGLIA *et al.*, 2009; HOFMEISTER *et al.*, 2007; DELANEY *et al.*, 2010). Essa restrição justifica-se pela quantidade de células-tronco coletadas

em um único cordão. Tal circunstância, tende a acarretar em uma renúncia natural dos representantes legais da unidade de CTH do SCUP em mantê-la armazenada por longos períodos no banco privado. Pacientes acima de 60 kg necessitam da combinação de dois cordões. Dessa forma os representantes legais da unidade devem recorrer ao banco público para obter uma outra unidade, que somada à armazenada no banco privado, possa tratar pacientes com maior massa (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, a).

O relatório de produção da ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b) aponta que uma unidade coletada de SCUP pode ser processada e vir a ser armazenada na forma de uma ou mais bolsas, a critério do serviço ou característica do material biológico. Destas é possível que ocorra o descarte de apenas uma bolsa por motivo fortuito. A Tabela 14 apresenta o número de unidades descartadas pelos BSCUPA segundo o motivo do descarte.

Tabela 14 – Unidades de CTH do SCUP descartadas pelos BSCUPA, segundo o motivo, Brasil - 2003 a 2010

Ano	Serviços (n) ¹	Baixo volume / celularidade	Contaminação microbiológica	Sorologia ²	Desistência	Motivo não informado	Outros	Total
2003/04	9	138	19	0	0	1	0	158
2005	14	161	13	0	1	5	0	180
2006	15	159	6	0	3	4	1	173
2007	15	169	12	0	8	4	1	194
2008	16	219	18	0	9	2	4	252
2009	16	217	22	0	12	10	4	265
2010	17	227	30	0	13	13	0	283
Total	17	1.290	120	0	46	39	10	1.505
	%	85,6	8	0	3,1	2,6	0,7	100

Notas:

(1) n cumulativo em 2010

(2) Testes laboratoriais reagentes para a triagem de infecções transmissíveis pelo sangue.

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (b)

As unidades descartadas pela desistência do armazenamento totalizam 46 representando 3,1 % do total das unidades armazenadas no período de 2003 a 2010. O descarte ocorre tanto em momento pré-armazenamento quanto após o armazenamento. Segundo o relatório, a unidade descartada pode ainda ter sido coletada no período analisado ou em anos anteriores (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b).

6 PROSPECÇÃO DE CENÁRIOS

A prospecção de cenários tem como objetivo fomentar a viabilidade técnica do inventário dos bancos privados para doação das CTH do SCUP. O Sistema Híbrido Brasileiro procura conciliar o impasse entre o desejo dos pais em armazenar o sangue de cordão de seus filhos, apesar da baixa probabilidade de uso autólogo (BALLEN *et al.*, 2008) e a necessidade de ampliar o número de unidades de CTH do SCUP disponíveis para doação. Foram utilizados os seguintes dados na prospecção:

6.1 INVENTÁRIO DOS BANCOS

Através da tabulação dos dados torna-se possível observar a evolução do inventário das CTH armazenadas nos bancos privados. A Tabela 15 e o Gráfico 4, apontam o crescimento expressivo dos BSCUPA no país até o ano de 2010.

Tabela 15 – Variação do inventário dos BSCUPA, Brasil – 2003 a 2010

Ano	CTH do SCUP armazenadas no banco privado (unid)	Unidades armazenadas (cumulativo)	Variação em relação ao acumulado até o ano anterior (%)
2003	22	22	-
2004	2.663	2.685	12105
2005	5.311	7.996	198
2006	5.194	13.190	65
2007	5.653	18.843	43
2008	6.818	25.661	36
2009	8.713	34.374	34
2010	11.287	45.661	33

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (b)

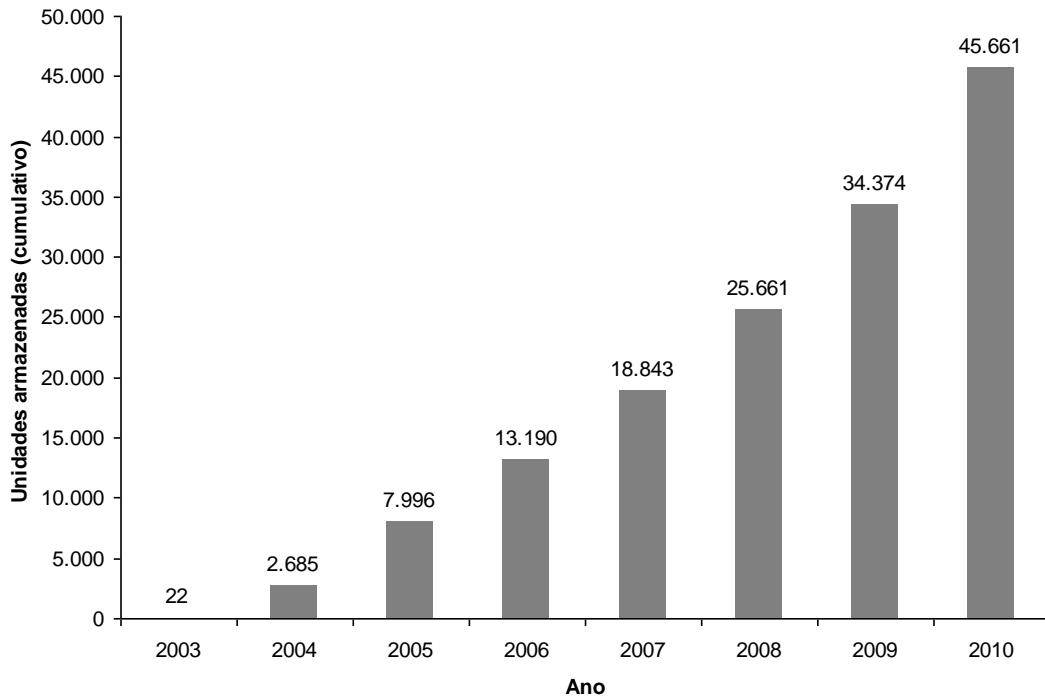


Gráfico 4 – Crescimento do inventário dos BSCUPA, em relação ao acumulado no ano anterior, Brasil – 2003 a 2010.

Os bancos públicos não tornam públicas as informações detalhadas sobre seus inventários. Dessa forma, foi estimada pela autora, a evolução do inventário da Rede BrasilCord com base na Tabela 16.

Tabela 16 – Fases da Rede BrasilCord e capacidade de armazenagem

	Quant	Localização	Inauguração	Capacidade de armazenagem (unid) ¹
FASE I	1	Rio de Janeiro, RJ	2001	10.600
	1	Ribeirão Preto, SP	2008	3.600
	1	Campinas, SP	dezembro/06	3.600
	1	São Paulo, SP	2002	10.000
	1	São Paulo, SP	2007	10.000
FASE II	1	Belém, PA	junho/10	3.600
	1	Fortaleza, CE	junho/10	3.600
	1	Recife, PE	novembro/10	3.600
	1	Brasília, DF	junho/10	3.600
	1	Florianópolis, SC	dezembro/09	3.600
	1	Porto Alegre, RS	setembro/10	3.600
	1	Curitiba, PR	dezembro/11	3.600
	1	Belo Horizonte, MG	-	3.600
FASE III	1	Salvador, BA	em fase de previsão de expansão	3.600
	1	Manaus, AM		3.600
	1	São Luís, MA		3.600
	1	Campo Grande, MS		3.600

Nota:

(1) Conforme informações da Fundação do Câncer (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, a)

a) Saturação de armazenamento dos bancos

Segundo os dados da rede pública, a estimativa projetada para atingir a totalidade de armazenamento nos tanques de nitrogênio líquido é em média 4 anos (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, a). Porém, de acordo com o inventário total dos bancos e com a Fase em que se encontra a Rede BrasilCord, essa estimativa não se confirma. Na prospecção de cenários estimou-se pela autora, valores condizentes com a prática:

- Para os bancos com capacidade de armazenamento igual ou superior a 10.000 unidades, estimou-se atingir a capacidade de armazenagem em 15 anos.
- Nos bancos com capacidade para 3.600 unidades, essa estimativa correspondeu há 9 anos.

b) Início de armazenamento dos bancos

A data de início de armazenamento foi ajustada em função das datas de inauguração de cada banco, segundo os dados da Fundação do Câncer (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, a).

c) Capacidade de armazenamento

Segundo o INCA os 13 bancos da Rede BrasilCord, Fases I e II (incluindo o de Belo Horizonte, MG que deverá ser inaugurado até o final de 2012) terão capacidade de juntos armazenarem até 65 mil unidades de CTH do SCUP (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, b). Com a previsão de expansão para 17 bancos (Fase III) a projeção de armazenamento passará para 80 mil unidades (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, b).

Na prospecção de cenários foram utilizados os dados da capacidade de armazenamento de cada banco, divulgados pela Fundação do Câncer (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, a), conforme apresentados na Tabela 16. Assim os dados estatísticos projetados, conforme Tabela 17, diferem dos divulgados pelas fontes.

Tabela 17 – Capacidade de armazenamento da Rede BrasilCord

Rede BrasilCord	Capacidade de armazenamento de CTH do SCUP (unid)	
	Dados oficiais divulgados	Dados prospectados
Fases I e II (13 bancos)	65.000 ⁽¹⁾	66.600
Fase III (17 bancos)	80.000 ⁽²⁾	81.000

Notas:

(1) Segundo INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, b).

(2) Segundo Relatório Anual 2010 da Fundação do Câncer, (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, b).

d) Distribuição anual das CTH do SCUP

O valor da totalização das fases da Rede BrasilCord aproxima-se do divulgado pelas fontes de referência analisadas, mas a distribuição anual das CTH do SCUP pode estar divergente em relação ao efetivamente praticado pelo banco público no período. Esses dados não apresentam a mesma confiabilidade dos dados do banco privado, contidos nos relatórios de produção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, a; b) e disponibilizados através de acesso público pela *internet*.

Na distribuição das CTH do SCUP armazenadas nos bancos públicos, considerou-se pela autora que, o armazenamento aumenta gradativamente ano após ano, chegando a um patamar com menor variação de crescimento no final do período, até atingir a plena capacidade disponível do banco (distribuição ponderada com relação à Curva “S”). O modelo matemático que melhor representa este fato é a curva de Gauss. A forma gráfica do somatório destas parcelas possui um traçado semelhante a um “S” – Curva “S” (QUARTAROLI).

Do contrário, caso a distribuição das unidades armazenadas fosse linear, o banco público com capacidade para 10.600 unidades, cuja estimativa de saturação foi estimada em 15 anos, teria armazenado a quantidade de CTH do SCUP

constante e igual a 706,67 unidades / ano (10.600 / 15), por exemplo. Esse valor provavelmente se distorceria da prática.

Os Gráficos 5, 6 e 7 apresentam o comparativo da distribuição linear da capacidade de armazenamento dos bancos para 10.600, 10.000 e 3.600 unidades *versus* a Curva “S” de modo que o somatório dos valores anuais ao longo do período corresponda a capacidade plena de armazenamento dos bancos.

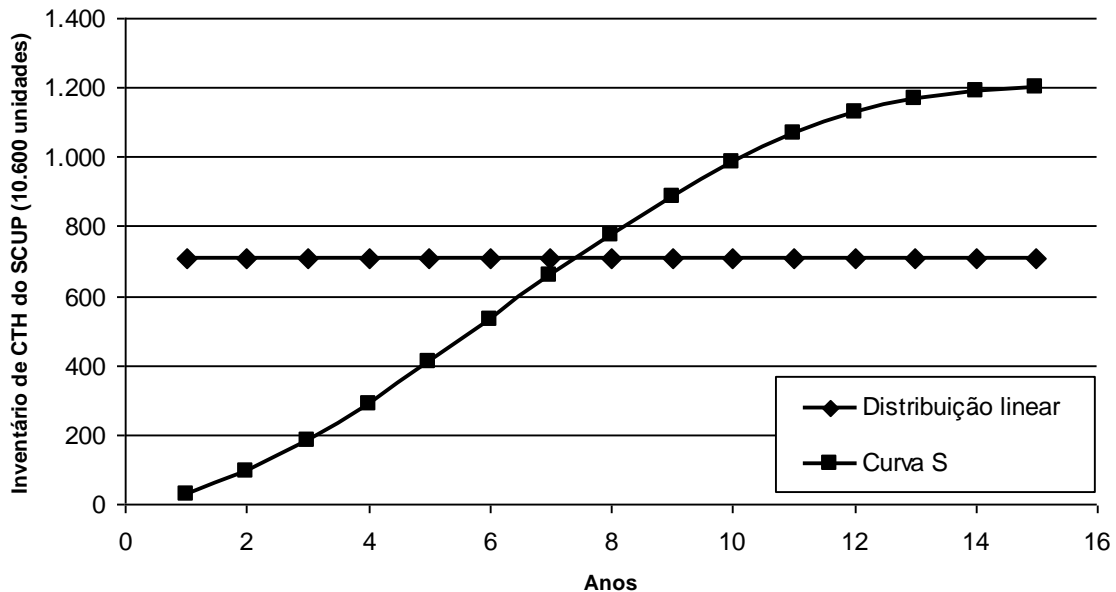


Gráfico 5 – Comparativo da distribuição linear X Curva “S” para um inventário de 10.600 unidades de CTH do SCUP.

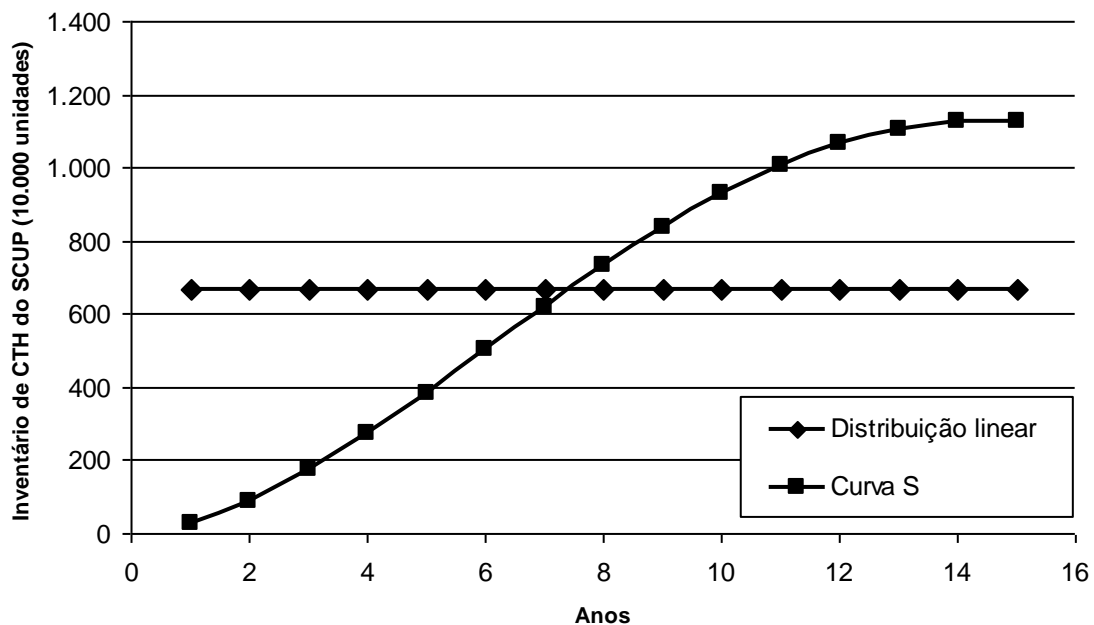


Gráfico 6 – Comparativo da distribuição linear X Curva “S” para um inventário de 10.000 unidades de CTH do SCUP.

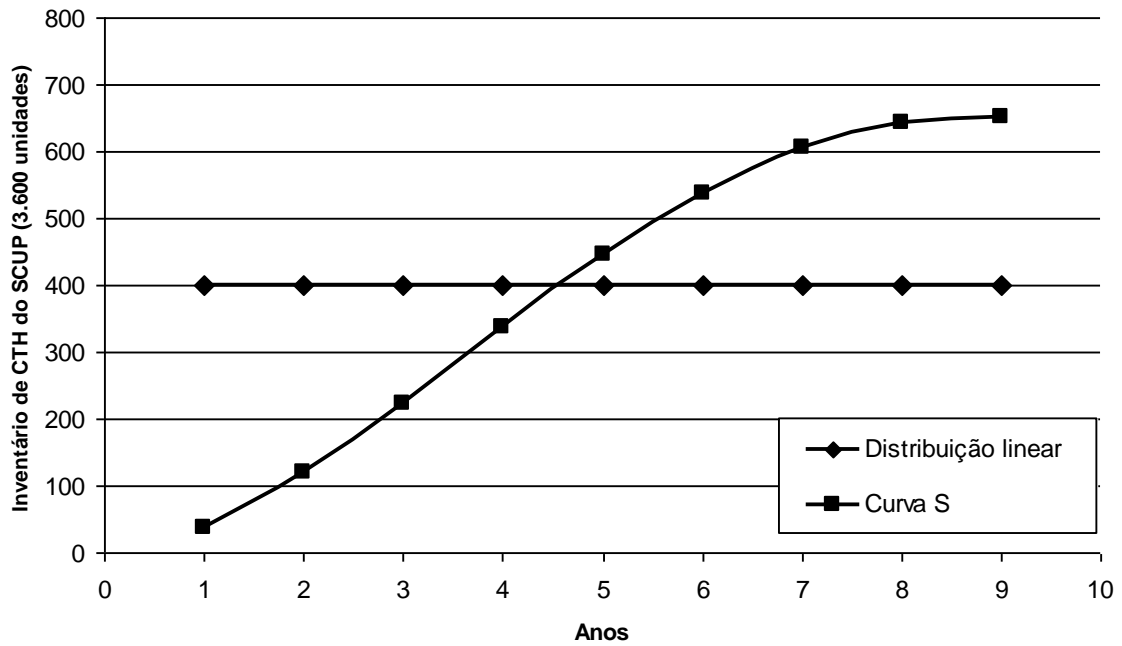


Gráfico 7 – Comparativo da distribuição linear X Curva “S” para um inventário de 3.600 unidades de CTH do SCUP.

A Tabela 18 apresenta a estimativa de evolução do inventário de CTH do SCUP na Rede BrasilCord. Esses dados subsidiam a prospecção dos cenários. As conclusões de cada cenário requerem análise crítica das ponderações estatísticas estimadas em cada prospecção.

Tabela 18 – Estimativa de evolução do inventário de CTH do SCUP, Rede BrasilCord, Brasil - 2001 a 2023

		CTH do SCUP armazenadas (quant)												Estimativa de CTH do SCUP a serem armazenadas (quant)											
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
FASE I	29	94	183	290	408	532	657	777	888	986	1.067	1.129	1.170	1.191	1.199	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	28	89	173	274	385	502	620	733	838	930	1.007	1.065	1.104	1.124	1.128	-	-	-	-	-	-	-	-	
FASE II	-	-	-	-	-	-	-	28	89	173	274	385	502	620	733	838	930	1.007	1.065	1.104	1.124	1.128	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	-	-	-	-	-	-	
FASE III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	119	223	336	445	538	606	644	651	
Total Fases I e II		29	122	272	463	682	917	1.225	1.643	2.136	2.847	3.796	4.893	6.059	7.181	8.150	7.058	5.816	6.108	3.005	2.419	1.779	0	0	
Total acumulado Fases I e II		29	151	423	886	1.568	2.485	3.710	5.353	7.489	10.336	14.132	19.025	25.084	32.265	40.415	47.473	53.289	59.397	62.402	64.821	66.600	66.600	66.600	
Total Fases I, II e III		29	122	272	463	682	917	1.225	1.643	2.136	2.847	3.796	4.893	6.059	7.257	8.464	7.742	6.934	7.670	4.971	4.707	4.279	2.590	1.302	
Total acumulado Fases I, II e III		29	151	423	886	1.568	2.485	3.710	5.353	7.489	10.336	14.132	19.025	25.084	32.341	40.805	48.547	55.481	63.151	68.122	72.829	77.108	79.698	81.000	

6.2 CENÁRIOS

Os dados utilizados para compor a prospecção de cenários tiveram como origem o relatório de produção dos bancos privados (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b), o *site* do INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER a; b), o *site* da Fundação do Câncer (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, a), o Relatório Anual 2010 da Fundação do Câncer (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, b), as informações do IBGE através da Projeção da População do Brasil (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, a) e os dados do SINASC (SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE NASCIDOS VIVOS). Foram prospectados três cenários: otimista, moderado e pessimista.

Considerações utilizadas na prospecção de cenários:

a) Início do Sistema Híbrido Brasileiro: definiu-se Janeiro de 2014 como marco inicial.

b) Dados não considerados

As eventuais desistências que possam ocorrer durante o armazenamento das unidades de CTH do SCUP no banco privado e a quantidade de unidades de CTH do SCUP utilizadas para fins terapêuticos não foram consideradas. Esses números não são representativos para efeito de cálculos.

c) Estimativa de aumento da população brasileira

Até o ano de 2011 o número de habitantes no Brasil foi divulgado através do Diário Oficial da União (D.O.U) pelo IBGE. A partir de 2012, esse número passou a ser calculado, conforme nota 3 da Tabela 19. Dessa forma, em 2030 a estimativa de aumento da população brasileira corresponderá a aproximadamente 214 milhões de habitantes, como apresentado na Tabela 19.

Tabela 19 – Estimativa de aumento da população brasileira, Brasil – 2003 a 2030

Ano	População (conforme IBGE)	População (projeção do IBGE)
2003	176.871.437	178.741.412
2004	181.581.024	181.105.601
2005	184.184.264	183.383.216
2006	186.770.562	185.564.212
2007	ND ¹	187.641.714
2008	189.612.814	189.612.814
2009	191.446.848	191.480.630
2010	ND	193.252.604
2011	192.376.496 ²	194.932.685
2012	193.970.104 ³	196.526.293
2013	195.487.131	198.043.320
2014	196.936.244	199.492.433
2015	198.325.496	200.881.685
2016	199.662.872	202.219.061
2017	200.954.233	203.510.422
2018	202.203.804	204.759.993
2019	203.413.993	205.970.182
2020	204.587.054	207.143.243
2021	205.724.052	208.280.241
2022	206.824.142	209.380.331
2023	207.885.173	210.441.362
2024	208.903.163	211.459.352
2025	209.873.860	212.430.049
2026	210.792.286	213.348.475
2027	211.653.225	214.209.414
2028	212.452.793	215.008.982
2029	213.187.393	215.743.582
2030	213.853.841	216.410.030

Notas:

(1) ND - não disponível

(2) Até 2011 as informações foram publicados no D.O.U. pelo IBGE.

(3) População em 2012 - valor projetado para o ano, menos a diferença entre o projetado e o número absoluto em 2011.

d) Quantitativo do inventário ideal

A partir dos trabalhos de Querol *et al.* (2009) e Reimann *et al.* (2009) uma população de 60 milhões de habitantes necessita de 50.000 unidades de CTH do SCUP. Essa representatividade garante a existência de pelo menos uma compatibilidade HLA 4/6 com 96 % de chance para um receptor.

O cálculo do inventário ideal para abranger a população brasileira em 2030 valeu-se de um modelo matemático de proporcionalidade no qual há igualdade entre duas razões, conforme apresentado na Tabela 20.

Tabela 20 – Previsão da quantidade de CTH do SCUP

	População (núm)	CTH do SCUP (quant)
Reimann <i>et. al</i> (2009)	60.000.000	50.000
previsão para o Brasil em 2030	213.853.841	178.212

Importante ressaltar que o inventário de CTH do SCUP previsto para 2030 não se refere à população brasileira estar completamente abrangida no quesito diversidade étnica. Para que isso ocorra, faz-se necessário obter CTH do SCUP das mais variadas etnias brasileiras.

e) Crescimento dos bancos

Para cada cenário prospectado, utilizou-se a mesma metodologia de cálculo.

Cenário Otimista, conforme Tabela 21:

Tabela 21 – Cenário Otimista

Período	Banco Privado			Banco Público	
	2003 a 2010	Em 2011	A partir de 2012	Até 2010	A partir de 2011
Crescimento	Dados oficiais	26 %	+ 0,50 % ao ano	Fase I e II	30 % ao ano

Nos bancos privados de 2003 a 2010 o inventário de CTH do SCUP armazenado está em consonância com o Relatório de Produção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b). Em 2011, projetou-se o aumento em

26 %. A partir de 2012, houve acréscimo de 0,50 % a cada ano. Essa projeção condiz com a média do setor em 2008, 2009 e 2010.

Nos bancos públicos até 2010 foram considerados os dados estimados para a distribuição das unidades de CTH do SCUP armazenadas (total das Fases I e II) na Rede BrasilCord, conforme Tabela 18. A partir de 2011 projetou-se o crescimento constante do inventário em 30 % ao ano.

Cenário Moderado, conforme Tabela 22:

Tabela 22 – Cenário Moderado

Período	Banco Privado		Banco Público	
	2003 a 2010	A partir de 2011	Até 2010	A partir de 2011
Crescimento	Dados oficiais	26 % ao ano	Fase I e II	Fase III

Nos bancos privados, de 2003 a 2010 o inventário de CTH do SCUP armazenado está em consonância com o Relatório de Produção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b). A partir de 2011, projetou-se o aumento constante em 26 % ao ano.

Nos bancos públicos, até 2010 foram considerados os dados estimados para a distribuição das unidades de CTH do SCUP armazenadas (total das Fases I e II) na Rede BrasilCord. A partir de 2011 acrescentaram-se os valores da Fase III (total das Fases I, II e III), conforme Tabela 18.

Cenário Pessimista, conforme Tabela 23:

Tabela 23 – Cenário Pessimista

Período	Banco Privado			Banco Público
	2003 a 2010	Em 2011	A partir de 2012	
Crescimento	Dados oficiais	26 %	- 0,50 % ao ano	Considerado somente as Fases I e II

Nos bancos privados, de 2003 a 2010 o inventário de CTH do SCUP armazenado está em consonância com o Relatório de Produção (AGÊNCIA

NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b). Em 2011, projetou-se o aumento de 26 %. A partir de 2012 houve decréscimo de 0,50 % a cada ano.

Nos bancos públicos foram considerados somente os dados estimados para a distribuição das unidades de CTH do SCUP armazenadas, total das Fases I e II na Rede BrasilCord, conforme Tabela 18. A Fase III não foi incorporada.

f) Taxa de prováveis doadores

Refere-se a um percentual, estimado pela autora, o qual corresponde ao número de clientes do banco privado, que se consultados, concordam em doar as CTH do SCUP armazenadas. Os cenários prospectados apresentam as seguintes taxas, conforme Tabela 24:

Tabela 24 – Taxa de prováveis doadores

Cenário	Taxa de prováveis doadores
Otimista	50 %
Moderado	25 %
Pessimista	25 %

6.2.1 Cenário Otimista

As tabelas a seguir, conforme as considerações apresentadas, embasam a prospecção do **cenário otimista**. A Tabela 25 apresenta os dados dos bancos privados.

Tabela 25 – Cenário Otimista, dados dos bancos privados

Ano	Unid armazenadas no ano	Unid armazenadas no ano X nascidos vivos por ano (%)	Crescimento do armazenamento ao ano (%)	Unid armazenadas no ano (cumulativo)
2003	22	0,00 %	NA ¹	22
2004	2.663	0,09 %	NS ²	2.685
2005	5.311	0,17 %	99,44 %	7.996
2006	5.194	0,18 %	-2,20 %	13.190
2007	5.653	0,20 %	8,84 %	18.843
2008	6.818	0,23 %	20,61 %	25.661
2009	8.713	0,30 %	27,79 %	34.374
2010	11.287	0,40 %	29,54 %	45.661 ⁴
2011	14.222	0,52 %	26,00 % ³	59.883
2012	17.991	0,68 %	26,50 %	77.874
2013	22.849	0,88 %	27,00 %	100.723
2014	29.132	1,14 %	27,50 %	129.855
2015	37.289	1,48 %	28,00 %	167.144
2016	47.916	1,93 %	28,50 %	215.060
2017	61.812	2,51 %	29,00 %	276.872
2018	80.047	3,28 %	29,50 %	356.919
2019	104.061	4,30 %	30,00 %	460.980
2020	135.800	5,64 %	30,50 %	596.780
2021	177.898	7,43 %	31,00 %	774.678
2022	233.936	9,82 %	31,50 %	1.008.614
2023	308.796	13,06 %	32,00 %	1.317.410
2024	409.155	17,46 %	32,50 %	1.726.565
2025	544.176	23,46 %	33,00 %	2.270.741
2026	726.475	31,68 %	33,50 %	2.997.216
2027	973.477	43,02 %	34,00 %	3.970.693
2028	1.309.327	58,73 %	34,50 %	5.280.020
2029	1.767.591	80,59 %	35,00 %	7.047.611
2030	2.395.086	111,13 %	35,50 %	9.442.697

Notas:

(1) NA – não aplicável

(2) NS – não significativo

(3) Em 2011 variação projetada em 26 % com aumento de 0,50 % ao ano.

(4) Valor conforme Relatório de Produção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b).

A Tabela 26 apresenta os dados estimados dos bancos públicos. Os valores em destaque são mencionados no próximo capítulo da dissertação.

Tabela 26 – Cenário Otimista, dados estimados dos bancos públicos

Ano	Unid armazenadas no ano	Unid armazenadas no ano X nascidos vivos por ano (%)	Crescimento do armazenamento ao ano (%)	Unid armazenadas no ano (cumulativo)
2003	423 ¹	0,01 %	NA ²	423
2004	463	0,02 %	9 %	886
2005	682	0,02 %	47 %	1.568
2006	917	0,03 %	34 %	2.485
2007	1.225	0,04 %	34 %	3.710
2008	1.643	0,06 %	34 %	5.353
2009	2.136	0,07 %	30 %	7.489
2010	2.847	0,10 %	33 %	10.336
2011	3.701	0,14 %	30 % ³	14.037
2012	4.811	0,18 %	30 %	18.848
2013	6.254	0,24 %	30 %	25.102
2014	8.130	0,32 %	30 %	33.232
2015	10.569	0,42 %	30 %	43.801
2016	13.740	0,55 %	30 %	57.541
2017	17.862	0,73 %	30 %	75.403
2018	23.221	0,95 %	30 %	98.624
2019	30.187	1,25 %	30 %	128.811
2020	39.243	1,63 %	30 %	168.054
2021	51.016	2,13 %	30 %	219.070
2022	66.321	2,79 %	30 %	285.391
2023	86.217	3,65 %	30 %	371.608
2024	112.082	4,78 %	30 %	483.690
2025	145.707	6,28 %	30 %	629.397
2026	189.419	8,26 %	30 %	818.816
2027	246.245	10,88 %	30 %	1.065.061
2028	320.119	14,36 %	30 %	1.385.180
2029	416.155	18,97 %	30 %	1.801.335
2030	541.002	25,10 %	30 %	2.342.337

Notas:

(1) Valor acumulado 2001 - 2003.

(2) NA - não aplicável

(3) Valor projetado a partir de 2011 constante.

A Tabela 27 apresenta o compilado dos dados estatísticos dos bancos públicos e privados, considerando a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, a partir de 2014 com a referida taxa de prováveis doadores. O valor em destaque é mencionado no próximo capítulo da dissertação.

Tabela 27 – Cenário Otimista, dados compilados dos bancos públicos e privados

Ano	Banco Privado unid armazenadas no ano	Banco Público unid armazenadas no ano (cumulativo)	Taxa de prováveis doadores (50 %)	Inventário do Sistema Híbrido Brasileiro
2014	29.132	33.232	14.566	47.798
2015	37.289	43.801	18.645	62.446
2016	47.916	57.541	23.958	81.499
2017	61.812	75.403	30.906	106.309
2018	80.047	98.624	40.024	138.648
2019	104.061	128.811	52.031	180.842
2020	135.800	168.054	67.900	235.954
2021	177.898	219.070	88.949	308.019
2022	233.936	285.391	116.968	402.359
2023	308.796	371.608	154.398	526.006
2024	409.155	483.690	204.578	688.268
2025	544.176	629.397	272.088	901.485
2026	726.475	818.816	363.238	1.182.054
2027	973.477	1.065.061	486.739	1.551.800
2028	1.309.327	1.385.180	654.664	2.039.844
2029	1.767.591	1.801.335	883.796	2.685.131
2030	2.395.086	2.342.337	1.197.543	3.539.880

Cálculos:

Taxa de prováveis doadores = unidades armazenadas no banco privado x o percentual aplicado

Exemplo: em 2014 → 29.132 x 50 % = 14.556

Inventário do Sistema Híbrido Brasileiro = unidades armazenadas no banco público (cumulativo) + o valor de prováveis doadores

Exemplo: em 2014 → 33.232 + 14.556 = 47.798

6.2.2 Cenário Moderado

As tabelas a seguir, conforme as considerações já apresentadas, embasam a prospecção do **cenário moderado**. A Tabela 28 apresenta os dados dos bancos privados.

Tabela 28 – Cenário Moderado, dados dos bancos privados

Ano	Unid armazenadas no ano	Unid armazenadas no ano X nascidos vivos por ano (%)	Crescimento do armazenamento ao ano (%)	Unid armazenadas no ano (cumulativo)
2003	22	0,00 %	NA ¹	22
2004	2.663	0,09 %	NS ²	2.685
2005	5.311	0,17 %	99,44 %	7.996
2006	5.194	0,18 %	-2,20 %	13.190
2007	5.653	0,20 %	8,84 %	18.843
2008	6.818	0,23 %	20,61 %	25.661
2009	8.713	0,30 %	27,79 %	34.374
2010	11.287	0,40 %	29,54 %	45.661 ⁴
2011	14.222	0,52 %	26,00 % ³	59.883
2012	17.920	0,67 %	26,00 %	77.803
2013	22.579	0,87 %	26,00 %	100.382
2014	28.450	1,12 %	26,00 %	128.832
2015	35.847	1,43 %	26,00 %	164.679
2016	45.167	1,82 %	26,00 %	209.846
2017	56.910	2,31 %	26,00 %	266.756
2018	71.707	2,94 %	26,00 %	338.463
2019	90.351	3,73 %	26,00 %	428.814
2020	113.842	4,73 %	26,00 %	542.656
2021	143.441	5,99 %	26,00 %	686.097
2022	180.736	7,59 %	26,00 %	866.833
2023	227.727	9,63 %	26,00 %	1.094.560
2024	286.936	12,24 %	26,00 %	1.381.496
2025	361.539	15,58 %	26,00 %	1.743.035
2026	455.539	19,87 %	26,00 %	2.198.574
2027	573.979	25,37 %	26,00 %	2.772.553
2028	723.214	32,44 %	26,00 %	3.495.767
2029	911.250	41,55 %	26,00 %	4.407.017
2030	1.148.175	53,28 %	26,00 %	5.555.192

Notas:

(1) NA – não aplicável

(2) NS – não significativo

(3) A partir de 2011 variação projetada em 26 % (constante).

(4) Valor conforme Relatório de Produção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b).

A Tabela 29 apresenta os dados estimados dos bancos públicos. Os valores em destaque são mencionados no próximo capítulo da dissertação.

Tabela 29 – Cenário Moderado, dados estimados dos bancos públicos

Ano	Unid armazenadas no ano	Unid armazenadas no ano X nascidos vivos por ano (%)	Crescimento do armazenamento ao ano (%)	Unid armazenadas no ano (cumulativo)
2003	423 ¹	0,01 %	NA ²	423
2004	463	0,02 %	9,46 % ³	886
2005	682	0,02 %	47,30 %	1.568
2006	917	0,03 %	34,46 %	2.485
2007	1.225	0,04 %	33,59 %	3.710
2008	1.643	0,06 %	34,12 %	5.353
2009	2.136	0,07 %	30,01 %	7.489
2010	2.847	0,10 %	33,29 %	10.336
2011	3.796	0,14 %	33,33 %	14.132
2012	4.893	0,18 %	28,90 %	19.025
2013	6.059	0,23 %	23,83 %	25.084
2014	7.257	0,28 %	19,77 %	32.341
2015	8.464	0,34 %	16,63 %	40.805
2016	7.742	0,31 %	-8,53 %	48.547
2017	6.934	0,28 %	-10,44 %	55.481
2018	7.670	0,31 %	10,61 %	63.151
2019	4.971	0,21 %	-35,19 %	68.122
2020	4.707	0,20 %	-5,31 %	72.829
2021	4.279	0,18 %	-9,09 %	77.108
2022	2.590	0,11 %	-39,47 %	79.698
2023	1.302	0,06 %	-49,73 %	81.000
2024	0	0,00 %	-100,00 %	81.000
2025	0	0,00 %	-	81.000
2026	0	0,00 %	-	81.000
2027	0	0,00 %	-	81.000
2028	0	0,00 %	-	81.000
2029	0	0,00 %	-	81.000
2030	0	0,00 %	-	81.000

Notas:

(1) Valor acumulado 2001 - 2003.

(2) NA - não aplicável

(3) Dados com base no histórico e capacidade de armazenamento dos bancos públicos considerando a expansão da Fase III da Rede BrasilCord.

A Tabela 30 apresenta o compilado dos dados estatísticos dos bancos públicos e privados, considerando a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, a partir de 2014 com a referida taxa de prováveis doadores. O valor em destaque é mencionado no próximo capítulo da dissertação.

Tabela 30 – Cenário Moderado, dados compilados dos bancos públicos e privados

Ano	Banco Privado unid armazenadas no ano	Banco Público unid armazenadas no ano (cumulativo)	Taxa de prováveis doadores (25 %)	Inventário do Sistema Híbrido Brasileiro
2014	28.450	32.341	7.113	39.454
2015	35.847	40.805	8.962	49.767
2016	45.167	48.547	11.292	59.839
2017	56.910	55.481	14.228	69.709
2018	71.707	63.151	17.927	81.078
2019	90.351	68.122	22.588	90.710
2020	113.842	72.829	28.461	101.290
2021	143.441	77.108	35.860	112.968
2022	180.736	79.698	45.184	124.882
2023	227.727	81.000	56.932	137.932
2024	286.936	81.000	71.734	152.734
2025	361.539	81.000	90.385	171.385
2026	455.539	81.000	113.885	194.885
2027	573.979	81.000	143.495	224.495
2028	723.214	81.000	180.804	261.804
2029	911.250	81.000	227.813	308.813
2030	1.148.175	81.000	287.044	368.044

Cálculos:

Taxa de prováveis doadores = unidades armazenadas no banco privado x o percentual aplicado

Exemplo: em 2014 → $28.450 \times 25\% = 7.113$

Inventário do Sistema Híbrido Brasileiro = unidades armazenadas no banco público (cumulativo) + o valor de prováveis doadores

Exemplo: em 2014 → $32.341 + 7.113 = 39.454$

6.2.3 Cenário Pessimista

As tabelas a seguir, conforme as considerações apresentadas, embasam a prospecção do **cenário pessimista**. A Tabela 31 apresenta os dados dos bancos privados.

Tabela 31 – Cenário Pessimista, dados dos bancos privados

Ano	Unid armazenadas no ano	Unid armazenadas no ano X nascidos vivos por ano (%)	Crescimento do armazenamento ao ano (%)	Unid armazenadas no ano (cumulativo)
2003	22	0,00 %	NA ¹	22
2004	2.663	0,09 %	NS ²	2.685
2005	5.311	0,17 %	99,44 %	7.996
2006	5.194	0,18 %	-2,20 %	13.190
2007	5.653	0,20 %	8,84 %	18.843
2008	6.818	0,23 %	20,61 %	25.661
2009	8.713	0,30 %	27,79 %	34.374
2010	11.287	0,40 %	29,54 %	45.661 ⁴
2011	14.222	0,52 %	26,00 % ³	59.883
2012	17.849	0,67 %	25,50 %	77.732
2013	22.311	0,86 %	25,00 %	100.043
2014	27.777	1,09 %	24,50 %	127.820
2015	34.443	1,37 %	24,00 %	162.263
2016	42.537	1,71 %	23,50 %	204.800
2017	52.321	2,13 %	23,00 %	257.121
2018	64.093	2,63 %	22,50 %	321.214
2019	78.193	3,23 %	22,00 %	399.407
2020	95.004	3,95 %	21,50 %	494.411
2021	114.955	4,80 %	21,00 %	609.366
2022	138.521	5,82 %	20,50 %	747.887
2023	166.225	7,03 %	20,00 %	914.112
2024	198.639	8,48 %	19,50 %	1.112.751
2025	236.380	10,19 %	19,00 %	1.349.131
2026	280.110	12,22 %	18,50 %	1.629.241
2027	330.530	14,61 %	18,00 %	1.959.771
2028	388.373	17,42 %	17,50 %	2.348.144
2029	454.396	20,72 %	17,00 %	2.802.540
2030	529.371	24,56 %	16,50 %	3.331.911

Notas:

(1) NA – não aplicável

(2) NS – não significativo

(3) Em 2011 variação projetada em 26 % com decréscimo de 0,50 % ao ano.

(4) Valor conforme Relatório de Produção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, b).

A Tabela 32 apresenta os dados estimados dos bancos públicos. O valor em destaque é mencionado no próximo capítulo da dissertação.

Tabela 32 – Cenário Pessimista, dados estimados dos bancos públicos

Ano	Unid armazenadas no ano	Unid armazenadas no ano X nascidos vivos por ano (%)	Crescimento do armazenamento ao ano (%)	Unid armazenadas no ano (cumulativo)
2003	423 ¹	0,01 %	NA ²	423
2004	463	0,02 %	9,46 % ³	886
2005	682	0,02 %	47,30 %	1.568
2006	917	0,03 %	34,46 %	2.485
2007	1.225	0,04 %	33,59 %	3.710
2008	1.643	0,06 %	34,12 %	5.353
2009	2.136	0,07 %	30,01 %	7.489
2010	2.847	0,10 %	33,29 %	10.336
2011	3.796	0,14 %	33,33 %	14.132
2012	4.893	0,18 %	28,90 %	19.025
2013	6.059	0,23 %	23,83 %	25.084
2014	7.181	0,28 %	18,52 %	32.265
2015	8.150	0,32 %	13,49 %	40.415
2016	7.058	0,28 %	-13,40 %	47.473
2017	5.816	0,24 %	-17,60 %	53.289
2018	6.108	0,25 %	5,02 %	59.397
2019	3.005	0,12 %	-50,80 %	62.402
2020	2.419	0,10 %	-19,50 %	64.821
2021	1.779	0,07 %	-26,46 %	66.600
2022	0	0,00 %	-100,00 %	66.600
2023	0	0,00 %	-	66.600
2024	0	0,00 %	-	66.600
2025	0	0,00 %	-	66.600
2026	0	0,00 %	-	66.600
2027	0	0,00 %	-	66.600
2028	0	0,00 %	-	66.600
2029	0	0,00 %	-	66.600
2030	0	0,00 %	-	66.600

Notas:

(1) Valor acumulado 2001 - 2003.

(2) NA - não aplicável

(3) Dados com base no histórico e capacidade de armazenamento dos bancos públicos, considerando somente as Fases I e II da Rede BrasilCord.

A Tabela 33 apresenta o compilado dos dados estatísticos dos bancos públicos e privados, considerando a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, a partir de 2014 com a referida taxa de prováveis doadores. O valor em destaque é mencionado no próximo capítulo da dissertação.

Tabela 33 – Cenário Pessimista, dados compilados dos bancos públicos e privados

Ano	Banco Privado unid armazenadas no ano	Banco Público unid armazenadas no ano (cumulativo)	Taxa de prováveis doadores (25 %)	Inventário do Sistema Híbrido Brasileiro
2014	27.777	32.265	6.944	39.209
2015	34.443	40.415	8.611	49.026
2016	42.537	47.473	10.634	58.107
2017	52.321	53.289	13.080	66.369
2018	64.093	59.397	16.023	75.420
2019	78.193	62.402	19.548	81.950
2020	95.004	64.821	23.751	88.572
2021	114.955	66.600	28.739	95.339
2022	138.521	66.600	34.630	101.230
2023	166.225	66.600	41.556	108.156
2024	198.639	66.600	49.660	116.260
2025	236.380	66.600	59.095	125.695
2026	280.110	66.600	70.028	136.628
2027	330.530	66.600	82.633	149.233
2028	388.373	66.600	97.093	163.693
2029	454.396	66.600	113.599	180.199
2030	529.371	66.600	132.343	198.943

Cálculos:

Taxa de prováveis doadores = unidades armazenadas no banco privado x o percentual aplicado

Exemplo: em 2014 → 27.777 x 25 % = 6.944

Inventário do Sistema Híbrido Brasileiro = unidades armazenadas no banco público (cumulativo) + o valor de prováveis doadores

Exemplo: em 2014 → 32.265 + 6.944 = 39.209

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No sistema proposto um dos diferenciais é permitir que os bancos públicos concentrem esforços no armazenamento de unidades de CTH do SCUP das classes menos favorecidas. Desse modo pode-se obter um inventário compatível com a variedade étnica e genética da população brasileira, com reduzida influência de fatores econômicos que restringem a diversidade das unidades armazenadas nos bancos privados.

A implantação do Sistema Híbrido Brasileiro em conjunto com a prospecção de cenários permite as considerações expressas a seguir:

a) Resultados estatísticos da prospecção de cenários

A Tabela 34 compila as análises da prospecção de cenários.

Tabela 34 – Resumo das análises de prospecção de cenários

Cenário	Rede BrasilCord ¹		BSCUP + BSCUPA
	Fase II - 13 bancos (ano)	Fase III - 17 bancos (ano)	Sistema Híbrido Brasileiro (ano) ²
Otimista	2017	2018	2019
Moderado	2019	2023	2026
Pessimista	2021	NA ³	2029

Notas:

- (1) Projeção de atingir a capacidade máxima de armazenamento dos bancos.
- (2) Projeção de atender a população prevista para 2030.
- (3) NA - não aplicável

No **cenário otimista**, a capacidade de armazenamento da Rede BrasilCord estimada na Tabela 17 e a constante taxa de crescimento do banco público a partir de 2011 em 30 % ao ano, permitem constatar que:

- a capacidade plena de armazenamento para os 13 bancos ocorrerá em 2017, conforme Tabela 26;
- com a expansão da Rede BrasilCord para 17 bancos essa capacidade será atingida entre 2017 e 2018, conforme Tabela 26;
- somente entre 2020 e 2021 o inventário de CTH do SCUP será considerado ideal para abranger, em termos quantitativos, a população do país prevista para 2030, conforme Tabela 26. A partir deste ponto, as coletas poderão ser concentradas na reposição das unidades e na diversidade étnica do inventário dos bancos.
- com a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, conforme Tabela 27, incluindo os inventários dos bancos públicos e privados e o acréscimo de 50 % da taxa de prováveis doadores dos bancos privados a partir de 2014, em 2019 será alcançado, em termos quantitativos, o número de unidades de CTH do SCUP para a população prevista em 2030.

No **cenário moderado**, a estimativa de evolução do inventário de CTH do SCUP na Rede BrasilCord (Tabela 18) está em conformidade com os dados estatísticos calculados da Tabela 29, os quais permitem constatar que:

- a capacidade plena de armazenamento, será alcançada pelos 13 bancos em 2019 e pelos 17 bancos em 2023, conforme Tabela 29;
- caso não ocorram investimentos ou ampliações das instalações dos bancos da Rede BrasilCord, em 2023 haverá saturação dos tanques de armazenamento, conforme Tabela 29. A projeção é de comportarem menos da metade de CTH do SCUP que a população em 2030 irá necessitar.
- com a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro em 2026 as necessidades de CTH do SCUP da população prevista para 2030 serão supridas pelos bancos públicos e privados, em termos quantitativos, conforme Tabela 30.

No **cenário pessimista**, a estimativa de evolução do inventário de CTH do SCUP na Rede BrasilCord (Tabela 18) está em conformidade com os dados estatísticos calculados da Tabela 31, os quais permitem constatar que:

- nos bancos públicos, a capacidade plena de armazenamento dos tanques será alcançada pelos 13 bancos em 2021, conforme Tabela 32;
- com a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, os bancos públicos e privados em 2029, suprirão as necessidades da população prevista para 2030 em termos quantitativos, como apresentado na Tabela 33.

Com a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, o inventário de CTH do SCUP considerado representativo para a estimativa populacional brasileira em 2030, ocorrerá respectivamente em 2019, 2026 e 2029, para um incremento na taxa de prováveis doadores dos bancos privados em 50 %, 25 % e 25 % para os cenários otimista, moderado e pessimista, respectivamente.

Os ganhos em relação à implantação do Sistema Híbrido são expressivos variando conforme os cenários em mais de 10 anos para o alcance de um nível de inventário considerado adequado em termos de compatibilidade, segundo Reimann *et al.* (2009) e Querol *et al.* (2009). As principais razões, por ordem de significância compreendem:

- a taxa de prováveis doadores dos bancos privados no cenário otimista (50 %) equivale ao dobro da taxa no cenário pessimista (25 %);
- o inventário anual das unidades armazenadas pelo banco público, no cenário pessimista, sem a expansão da Fase III da Rede BrasilCord, equivale a um crescimento mais contido do Sistema Híbrido Brasileiro.

b) Resultados sociais da prospecção de cenários

A utilização da infraestrutura privada para estender a possibilidade de doação de CTH do SCUP amplia oportunidades para inúmeros pacientes em lista de espera.

Por outro lado, a não implantação do Sistema Híbrido Brasileiro conduz os pacientes que buscam por tratamentos com CTH do SCUP a continuarem dependendo somente do inventário do banco público ou do inventário do banco

privado (caso tenham optado pelo armazenamento das CTH do SCUP) de forma isolada, conforme modelo vigente no país.

Diante da magnitude que envolve a implantação do Sistema Híbrido Brasileiro, não é suficiente que os profissionais limitem-se à utilização dos recursos tecnológicos ou ambicionem apenas o retorno financeiro da atividade. Torna-se de extrema importância o aprimoramento de suas habilidades e capacidades. Tais competências devem se destacar através de uma assistência compreensiva, voltada para a especificidade em cada um dos casos, junto aos representantes legais, no processo de solicitação de doação das unidades armazenadas nos bancos privados.

c) Resultados financeiros do Sistema Híbrido Brasileiro

No Sistema Híbrido Brasileiro a doação é caracterizada por uma postura altruísta, mas que também poderia compensar financeiramente os representantes legais da unidade e o banco privado pelos serviços de armazenamento prestados ao longo dos anos. Com a revisão da Lei nº. 10.205 poderia-se obter benefício junto ao Governo, em um programa social a ser desenvolvido em parceria com o Ministério da Saúde.

O valor do exame de histocompatibilidade HLA se for repassado para os clientes dos bancos privados, possivelmente daria margens para desestimular o interesse pelo armazenamento. Uma possível solução seria o Governo assumir integralmente estes custos, levando-se em consideração que a importação de uma unidade de CTH do SCUP de bancos internacionais custa aproximadamente US\$ 2.830,00 para o SUS (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, a).

Não serão necessários significativos aportes de investimentos na implantação do Sistema Híbrido Brasileiro. Há necessidade de implantar o registro integrado das unidades de CTH do SCUP armazenadas nos bancos públicos e privados no país.

Através da prospecção de três panoramas de cenários reforça-se a amplitude deste tema, o qual apresentam alertas sobre o dimensionamento da atividade no país.

d) Trabalhos futuros

Frente às considerações realizadas até o momento esta dissertação revela a abrangência e relevância da preservação e armazenamento das células-tronco hematopoiéticas do sangue de cordão umbilical e placentário, especialmente para os pacientes com indicação de tratamento. Quanto maior o comprometimento, maiores serão as possibilidades de encontrarem unidades compatíveis.

As informações apresentadas nesta dissertação não são conclusivas. A metodologia utilizada para estimar o inventário ideal, em termos quantitativos de CTH do SCUP para abranger a população prevista para 2030, conforme apresentado na Tabela 20, merece atenção e pode ser aperfeiçoada. A estimativa apresentada poderia ser refinada através dos cálculos originais de Reimann *et. al* (2009) a fim de obter dados mais precisos. Tal observação também se faz oportuna em relação a prospecção de cenários. Nesse modelo estatístico, pode-se utilizar ferramentas de gestão para melhorar a qualidade de aprendizagem organizacional e métodos científicos com base na literatura, os quais permitem considerações relevantes sobre os resultados a serem encontrados.

Através do diálogo e das pesquisas vem o discernimento, a empatia e a mudança de comportamento. Identifica-se a necessidade de sequência das pesquisas de forma a perpetuar a continuidade deste assunto e destacá-lo como importante contribuição à sociedade.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Uso Autólogo. Relatório de Produção 2003 – 2009**, Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/21299d00474578128581d53fbc4c6735/relatorio%2BBSCUPA.pdf?MOD=AJPERES>> (a) Acesso em: 09 mar. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Uso Autólogo (BSCUPA). Relatório de Produção 2003 – 2010**. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b69c3180492ec1fcb40cb714d16287af/relatorio2.pdf?MOD=AJPERES>> (b) Acesso em: 09 mar. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Justiça mantém decisão da ANVISA de não permitir armazenamento de sangue de cordão umbilical no exterior**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>> (c) Acesso em: 09 mar. 2012.

ALI, Hamad.; BAHBAHANI, Hussain. Umbilical cord blood stem cells – potential therapeutic tool for neural injuries and disorders. **Acta Neurobiology Experimentalis**. v. 70, p. 316-324, Jul. 2010.

AMERICAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION - Position Statment. Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use, **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 14, p. 364, 2008.

ANNAS, George J. Waste and Longing – The Legal Status of Placental-Blood Banking. **The new England Journal of Medicine**. v. 340, n. 19, p. 1521-1524, May. 1999.

AROVIITA, P.; TERAMO, K.; HIILESMAA, V.; KEKOMÄKI, R. Cord blood hematopoietic progenitor cell concentration and infant sex. **PubMed – NCBI**. v. 45, n. 4, p. 613-621, Apr. 2005.

BALLEN, Karen K.; BARKER, Juliet N.; STEWART, Susan K.; GREENE, Michael F.; LANE, Thomas A. Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 14, p. 356-363, 2008.

BONE MARROW DONORS WORLDWIDE. Disponível em:

<http://www.bmdw.org/index.php?id=number_donors&no_cache=1> Acesso em: 09 mar. 2012.

BOUZAS, Luís F. S.; Transplante de medula óssea em pediatria e transplante de cordão umbilical. **Medicina**, Ribeirão Preto. n. 33, p. 241-263, set. 2000.

BRASIL. Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 22 mar. 2001.

BRASIL. Portaria nº 2.381/GM, de 29 de setembro de 2004. Cria a Rede Nacional de Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas – BrasilCord. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 29 out. 2004.

BRASIL. Portaria nº 2.970, de 21 de novembro de 2006. Define a coordenação da implantação da Rede Nacional de Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas - BrasilCord. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, seção 1, p. 69, 22 nov. 2006.

BRASIL. Resolução RDC nº 56, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de Células Progenitoras Hematopoiéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, n. 241, Brasília, DF, seção 1, p. 113, 17 dez. 2010.

BROXMEYER, Hal E.; LEE, Man R.; HANGOC, Giao; COOPER, Scott; PRASAIN, Nutan; KIM, Young J.; MALLETT, Coleen; YE, Zhaohui; WITTING, Scott; CORNETTA, Kenneth; CHENG, Linzhao; YODER, Mervin C. Hematopoietic stem / progenitor cells, generation of induced pluripotent stem cells, and isolation of endothelial progenitors from 21- to 23.5 year cryopreserved cord blood. **Blood Journal Hematology**. v. 117, p. 4773-4777, Mar. 2011.

BYDLOWSKI, Sergio P.; DEBES, Adriana A.; MASELLI, Luciana M. F.; JANZ, Felipe L. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 31, n. 1, p. 25-35, jun. 2009.

CHEN, C. T.; FOO, N. H.; LIU W. S.; CHEN, S. H. Infusion of Human Umbilical Cord Blood Cells Ameliorates Hind Limb Dysfunction in Experimental Spinal Cord Injury through Anti-inflammatory, Vasculogenic and Neurotrophic Mechanisms. **Pediatric Association**. v. 49, n. 3, p. 77-83, 2008.

COLUCCI, Cláudia.; SILVEIRA, Julliane.; MANTOVANI, Flávia. Terapia celular gera tumor cerebral em garoto, diz estudo. **Folha de S.Paulo**, São Paulo, 18 fev. 2009.

CRYOGENE. Criogenia biológica. Disponível em: <<http://www.cryogene.com.br/>> Acesso em: 15 abr. 2012.

CRUZ, Luis E.; JORGE, Maria C.; MACHADO, Janaína J.; JR HOSNNE, Nelson A.; INVITTI, Adriana L.; BALDUINO, Alex; VIANNA, Verônica; ELLOVITCH, Saada R. S.; URAGO, Kátia P. T.; COSTA, Ana Paula M.; RIBEIRO, Márcia G.; NICOLA, Maria Helena A.; SANBERG, Paul R. Sangue de cordão umbilical para uso autólogo ou grupo de pacientes especiais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 31, p. 36-44, mai. 2009.

DALLE, J. H. Conservation du sang placentaire à la naissance, banques publiques, banques privées: éléments de réflexion. **Archives de pédiatrie**. v. 12, n. 3, p. 298-304, mar. 2005.

DELANEY, Collen.; HEIMFELD, Shelly; STEIN, Carolyn B.; VOORHIES, Howard; MANGER, Ronald L.; BERNSTEIN, Irwin D. Notch-mediated Expansion of Human Cord Blood Progenitor Cells Capable of Rapid Myeloid Reconstitution, **National Institutes of Health**, EUA, v. 16, n. 2, p. 232, Feb. 2010.

EDOZIEN, Leroy C. NHS maternity units should not encourage commercial banking of umbilical cord blood, **British Medical Journal**, London, v. 333, p. 801-804, Oct. 2006.

FISK, Nicholas; ATUN, Rifat. Public-private partnership in cord blood banking. **British Medical Journal**, London, v. 336, p. 642-644, Mar. 2008.

FORTE, Andresa.; APCA, Almeida.; R. R. Nascimento.; J. E. Giacomo.; R. R. Matos.; L. F. Silva.; E. A. Endrigo.; R. R. Costa.; KUHN, Telma I. B.; SEKIYA, Elíseo J.; R. Santucci.; K. Almeida.; A. Alves. Avaliação do impacto da realização da coleta extra-útero sobre o volume total coletado. In: **V CONGRESSO BRASILEIRO DE CÉLULAS-TRONCO E TERAPIA CELULAR**, 2010, Gramado. Disponível em: <<http://www.cordcell.com.br/v2/wp-content/uploads/2010/10/Poster-Congresso-Brasileiro-de-Celulas-Tronco-e-Terapia-Celular.pdf>> Acesso em: 07 mai. 2012.

FUNDAÇÃO DO CÂNCER. **Projetos Rede BrasilCord**. Disponível em: <<http://www.cancer.org.br/projetos-brasilcord.php#RJ>> (a) Acesso em: 01 dez. 2011.

FUNDAÇÃO DO CÂNCER. **Relatório Anual 2010**, p. 28. Disponível em: <<http://www.fundacaodocancer.org.br/publicacoes-relatorios.php>> (b) Acesso em: 09 mar. 2012.

GALE, Karin B.; FORD, Anthony M.; REPP, Reinald; BORKHARDT, Arndt; KELLER, Claudia; EDEN, Osborn B.; GREAVES, Mel F. Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. **Proc. National Academy of Sciences**. USA, v. 94, p. 13.950-13.954, Dec.1997.

HARRIS, David T. Non-haematological uses of cord blood stem cells. **British Journal of Haematology**. v. 147, p. 177-184, 2009.

HOFMEISTER, C. C.; ZHANG, J.; KNIGHT, K. L.; LE P.; STIFF P.J. Ex vivo expansion of umbilical cord blood stem cells for transplantation: growing knowledge from the hematopoietic niche. **Bone Marrow Transplantation**. v. 39, p. 11-23, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Síntese de Indicadores Sociais. Uma análise das condições de vida da população brasileira**. Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsois2010/SIS_2010.pdf> (a) Acesso em: 03 mar. 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da População do Brasil: 1980-2050**. Arq: Projecao_1_REV_2008.xls Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/default.shtm> (b) Acesso em: 13 mar. 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2010: escolaridade e rendimento aumentam e cai mortalidade infantil**. Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=2125&id_pagina=1> (c) Acesso em: 11 mai. 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Perguntas e respostas sobre Sangue de Cordão Umbilical**. Disponível em:

<http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2469> (a) Acesso em: 07 nov. 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Rede BrasilCord**. Disponível em:

<http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2627> (b) Acesso em: 09 mar. 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Morte de doadora de medula óssea.** Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/comunicacaoinformacao/site/home/sala_imprensa/releases/2011/nota_de_esclarecimento > (c) Acesso em: 07 mai. 2012.

KÖCHE, José C.; **Fundamentos de metodologia científica.** 23. ed. Rio de Janeiro: Vozes, 2006.

KIRSCHSTEIN, Ruth; SKIRBOLL, Lana R. Stem cells: Scientific Progress and Future Research Directions. **National Institutes of Health, 2001.** Disponível em: <<http://stemcells.nih.gov/staticresources/info/scireport/PDFs/fullrptstem.pdf> > Acesso em: 09 mar. 2012.

LAKATOS, Eva M.; MARCONI, Marina A.; **Técnicas de Pesquisa.** 7. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

MERCK. **Distúrbio do sistema imune - Seção 16.** Disponível em: <http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_16/cap_167.html> Acesso em: 17 abr. 2012.

MAYOR, Susan. World's first public-private cord blood bank launched in UK by Richard Branson. **British Medical Journal**, London, v. 334, p. 277, Feb. 2007.

MINISTÉRIO DA FAZENDA. **Economia Brasileira em Perspectiva. 14ª Edição Especial.** 2012. Disponível em: <<http://www.fazenda.gov.br/portugues/docs/perspectiva-economia-brasileira/edicoes/Economia-Brasileira-Em-Perspectiva-14Ed.EspecialFev2012.pdf>> Acesso em: 09 mar. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde.** Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>> Acesso em: 09 mar. 2012.

MINISTERIO DE LA SALUD DEL ARGENTINA. Resolución INCUCAI n.069-09 de 2009. Normas para la actividad de captación, colecta, procesamiento, almacenamiento y distribución de Células Progenitoras Hematopoyéticas provenientes de la sangre de cordón umbilical y de la placenta para uso autólogo eventual, abr. 2009.

NAGLE, Leda. Bancos de congelamento de células do cordão umbilical e redes de bancos públicos. **Programa Sem Censura**, 25 abr. 2012. Disponível em: <<http://tvbrasil.ebc.com.br/semcensura/episodio/ator-ricardo-pereira-conversa-sobre-a-carreira>>. Acesso em: 11 mai. 2012.

O ESTADO DE S. PAULO. Fazenda reduz previsão para o PIB de 2012 de 5% para 4,5%. **O Estado de S. Paulo**, São Paulo, 13 fev. 2012.

OPROMOLLA, Diltor V. A. **Noções de hansenologia**. Bauru, p. 43-46, mai. 2000.

PACIENTE que passou por transplante inédito com sangue de cordão umbilical recebe alta. Assessoria de Comunicação Social do Hospital Amaral Carvalho. Disponível em: <<http://www.amaralcarvalho.org.br>> Acesso em: 03 nov. 2011.

PRASAD V. K; KURTZBERG, J. Umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases. **Bone Marrow Transplantation**, p. 1-9, Oct. 2009.

QUARTAROLI. **Curva de Avanço Físico do Projeto – Curva “S”**. Disponível em: <<http://quartaroli.wordpress.com/2010/03/22/curva-de-avanco-fisico-do-projeto-curveda-s/>> Acesso em: 27 mar. 2012.

QUEROL, Sergio; MUFTI, Ghulam J.; MARSH, Steven G. E.; PAGLIUCA, Antonio; LITTLE, Ann-Margaret; SHAW, Bronwen E.; JEFFERY, Robert; GARCIA, Joan; GOLDMAN, John M.; MADRIGAL J. Alejandro. Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be ? **Haematologica**, v. 94, n. 4, p. 536-541, 2009.

RAEDT, Robrecht.; DYCKE, A. V.; VONCK, K.; BOON, P. Cell therapy in models for temporal lobe epilepsy. **British Epilepsy Association**, v. 1251, May. 2007.

RAMIREZ, Fernando; STEENBLOCK, David A.; PAYNE, Anthony G.; DARNALL, Lyn. Umbilical Cord Stem Cell Therapy for Cerebral Palsy. **Medical Hypotheses and Research**. v. 3, n. 2, p. 679-686, Apr. 2006.

RECEITA FEDERAL. **Regulamento do Imposto de Renda - RIR /1999**. Decreto nº 3.000, 26 mar. 1999, art. 80, § 1º; II. Disponível em: <<http://www.receita.fazenda.gov.br/legislacao/rir/Livro1.htm>> Acesso em: 09 mar. 2012.

REIMANN, Verena.; CREUTZIG, Ursula.; KÖGLER, Gesine. Stem Cells Derived From Cord Blood in Transplantation and Regenerative Medicine. **Deutsches Ärzteblatt International**. v. 106, n. 50, p. 831-836, 2009.

RIOS, A. Sebastian. Células madre y promesas dudosas. **La Nación**, 05 may. 2010.

RUBINSTEIN, Pablo; STEVENS, E. Placental blood for bone marrow replacement: the New York Blood Center's program and clinical results. **Clinical Haematology**, v. 13, n. 4, p. 565-584, Dec. 2000.

SANTOS, Ricardo R.; SOARES, Milena B. P.; CARVALHO, Antônio C. C. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 37, n. 6, p. 490-495, nov-dez. 2004.

SCHWINDT, T. T.; BARNABÉ, G. G.; MELO, Leam. Proliferar ou diferenciar ? Perspectivas de destino das células-tronco. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**. v. 16, n. 1, p. 13-19, 2005.

SCIENCE DAILY. First **FDA-Approved Stem Cell Trial in Pediatric Cerebral Palsy**. Feb. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/02/100211121812.htm>> Acesso em: 09 mar. 2011.

SENEGAGLIA, Alexandra C.; REBELATTO, Carmen L. K.; SUSS, Paula H.; BROFMAN, Paulo R. S. Expansão de células-tronco da medula óssea e do sangue de cordão umbilical humano. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 31, n.1. p. 9-14, jun. 2009.

SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE NASCIDOS VIVOS. **Nascidos-vivos Brasil**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>> Acesso em: 03 mar. 2012.

STEM CELL INFORMATION. **The National Institutes of Health resource for stem cell reserach**. Disponível em: <<http://stemcells.nih.gov/info/scireport/chapter5.asp>> Acesso em: 17 mai. 2011.

TAKAO, Marília R. M.; BERMÚDEZ, Ximena P. D.; DEFFUNE, Elenice; SANTIS, Gil C. D. Bancos de sangue de cordão umbilical e placentário para uso familiar, de caráter privado, no Brasil – subsídios técnicos, legais e éticos para uma análise de implementação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, n. 4, p. 317-328, 2010.

THERMOGENESIS. BioArchive System. **Precise and dependable stem cell preservation, tracking and retrieval**. Disponível em: <<http://www.thermogenesis.com/stem-cell-bioarchive.aspx>> Acesso em: 09 mar. 2012.

VEN, Carmella V.; COLLINS, Daniel; BRADLEY, M. B.; MORRIS, Erin; CAIRO, Mitchell S. The potential of umbilical cord blood multipotent stem cells for nonhematopoietic tissue and cell regeneration. **Society for Hematology and Stem Cells**. p.1-13, Aug. 2007.

GLOSSÁRIO

Aférese	Coletar seletivamente o componente sangüíneo que se deseja.
Alelos	Formas alternativas do mesmo gene.
Alogênico aparentado	Quando a célula utilizada provém de uma outra pessoa, com parentesco de primeiro grau com o nascituro.
Alo-antígenos	Antígenos que diferem dentro de uma mesma espécie.
Alogênico não-aparentado	Quando a célula utilizada provém de uma outra pessoa, não aparentada.
Anemia de Fanconi	Doença genética que afeta crianças e adultos de todos os grupos étnicos. É caracterizada por estatura baixa, anomalias no esqueleto, incidência aumentada de tumores sólidos e leucemias, insuficiência da medula óssea progressiva, alterações renais e susceptibilidade celular para os agentes que afetam as ligações cruzadas do DNA, tal como a mitomicina C.
Anemia falciforme	Doença hereditária que causa a malformação das hemácias, que assumem forma semelhante a foices, com maior ou menor severidade de acordo com o caso, o que causa deficiência do transporte de oxigênio nos indivíduos acometidos pela doença.
Antígeno	Partícula ou molécula capaz de iniciar uma resposta imune, a qual começa pelo reconhecimento pelos linfócitos e acumula com a produção de um anticorpo específico.
Artrite reumatóide	Doença autoimune sistêmica, caracterizada pela inflamação das articulações e que pode levar a incapacitação funcional dos pacientes acometidos.
Autólogo	Quando a célula utilizada provém da própria pessoa a ser transplantada.
Cardiopatia chagásica crônica	Uma das principais complicações na doença de Chagas.
Cateter	Tubo que pode ser inserido em um duto ou vaso, em uma cavidade corpórea natural ou em uma cavidade cística ou de abscesso, possibilitando a drenagem ou injeção de fluidos ou o acesso a instrumentos cirúrgicos.
CD34	<i>Cluster of Differentiation 34</i> é uma molécula presente na superfície de determinadas células do organismo humano. É uma glicoproteína e funciona como fator de adesão celular. Também atua mediando a ligação de células-tronco hematopoiéticas à matriz extracelular ou às células do estroma.
Células dendríticas foliculares	Células do sistema imune encontradas nos folículos linfáticos que interagem com os linfócitos B existentes.
Células periféricas	Originam os componentes sangüíneos normais, inclusive células vermelhas, células brancas e plaquetas. São normalmente localizadas na medula óssea e podem ser colhidas para um transplante.
Células primitivas	Não tem núcleo e também não possuem outras organelas como mitocôndrias e cloroplastos.
Células-tronco	Células primitivas, produzidas durante o desenvolvimento do organismo.

Ceratoconjuntivite rosácea crônica	Doença inflamatória crônica que afeta os olhos podendo lesar a superfície da córnea.
Cinética	Velocidade da reação.
Citocina	Substâncias químicas derivadas de células que são secretadas por vários tipos celulares e que agem sobre outras células estimulando ou inibindo sua função.
Citomegalovírus	Pertence à família do herpes vírus, a mesma dos vírus da catapora, herpes simples, herpes genital e do herpes zoster. O citomegalovírus nunca abandona o organismo da pessoa infectada. Permanece em estado latente e qualquer baixa na imunidade do hospedeiro pode reativar a infecção.
Clampear	Ato de fechar os vasos do cordão umbilical utilizando uma espécie de "grampo" plástico estéril denominado <i>cord-clamp</i> .
Cóclea	Porção do ouvido interno dos mamíferos onde se encontra o órgão de <i>Corti</i> , que contém os terminais nervosos responsáveis pela audição.
Cromossomo	Longa sequência de DNA, que contém vários genes, e outras sequências de nucleótidos com funções específicas nas células dos seres vivos.
Criogenia	Estudo de tecnologias para a produção de temperaturas muito baixas e o comportamento dos elementos e materiais nessas temperaturas. Seu principal ramo é a criobiologia, estudo de baixas temperaturas em organismos.
Criopreservação	Técnica de isolar e manter as células a baixas temperaturas para que toda a sua composição permaneça inalterada e a sua viabilidade mantida por tempo indefinido.
Criotubo	Tubos criogênicos fabricados em polipropileno.
Dente decidual	Dentição humana temporária, também chamada "de leite".
DNA	DesoxiriboNucleic Acid, um dos ácidos nucléicos das células que entram na constituição do material genético da grande maioria dos organismos vivos.
Doença neurodegenerativa	Ocorre a destruição progressiva e irreversível de neurônios. Dependendo da doença, gradativamente o paciente perde suas funções motoras, fisiológicas e/ou sua capacidade cognitiva.
Endovenoso	Que está dentro da veia.
Enzima	Grupo de substâncias orgânicas de natureza normalmente protéica com atividade intra ou extracelular, com funções catalisadoras.
Eritroblasto	Tipo de glóbulo vermelho que ainda retem o seu núcleo celular. É o precursor imediato do eritrócito.
Eritrócito	Também designado por hemácia, glóbulo vermelho.
Erros inatos do metabolismo	Distúrbios bioquímicos, geneticamente determinados, nos quais um defeito enzimático específico produz um bloqueio metabólico que pode originar uma doença.

Esclerose múltipla	Doença neurológica crônica, de causa desconhecida, com maior incidência em mulheres e pessoas brancas.
Fator de necrose tumoral	Grupo de citocinas que provoca a morte celular.
Fluido sinovial	Um dos elementos que formam o sistema locomotor. Tem a função de lubrificar as articulações sinoviais, permitindo seu movimento suave e indolor.
Genótipo	Conjunto dos cromossomos que se situam no núcleo das células.
Glicoproteína	Proteínas não ramificada, formada por unidades dissacarídicas que não se repetem ligadas covalentemente em estrutura peptídica, sendo os açúcares o seu grupo prostético.
Glicosilação	Reação química onde um carboidrato é adicionado a outra molécula, chamada de receptora. Processo enzimático que une glicanos a lípidios, proteínas ou outras moléculas orgânicas.
Haplóide	Células dos organismos eucariotos que têm apenas um conjunto do número de cromossomos característico da sua espécie, geralmente referido pela letra minúscula "n".
Haplótipo	Combinação de alelos que não se encontram em equilíbrio de ligamento, ou seja, existem combinações de alelos em "excesso" e há uma "falta" de combinações de outros alelos.
Hematologia	Ramo da biologia que estuda o sangue.
Hematopoiese	Processo de formação, desenvolvimento e maturação dos elementos do sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) a partir de um precursor celular comum e indiferenciado.
Hemoglobinopatia	Gama de doenças ocasionadas por defeitos numa proteína denominada hemoglobina, presente nas hemácias.
Hemotórax	Derrame e presença de sangue na cavidade torácica.
Heterozigose	Diferença entre a média da característica avaliada (fenótipo) nos indivíduos oriundos do cruzamento, os mestiços, e a média desta mesma característica medida nos pais.
Híbrido	Que, ou o que provém de espécies diferentes: composto de elementos de origem diversa.
HLA	Antígeno de Leucócitos Humanos. Proteínas que se localizam na superfície de todas as células do organismo.
Iatrogênica	Efeitos adversos ou complicações causadas ou resultantes do tratamento médico. Aplica-se tanto a efeitos bons ou maus.
IgM	Imunoglobulina M, anticorpo.
<i>In vitro</i>	Processo biológico que tem lugar fora dos sistemas vivos.
<i>In vivo</i>	Que ocorre ou tem lugar dentro de um organismo.

<i>Interferon gama</i>	Ativa as células-tronco durante a infecção e regula as células-tronco, permitindo ao organismo manter a proporção certa de diferentes células do sangue.
Isotérmico	Tem a função de proteger a variação de temperatura. Geralmente possui revestimento sobre o material isolante interno de forma que a parte externa permita limpeza e higienização.
Isquemia	Falta de suprimento sanguíneo para um tecido orgânico devido a obstrução causada por um trombo, seja ele formado por placas gordurosas ou por coágulos sanguíneos.
Kanamicina	Antibiótico de amplo espectro, bactericida.
Leucemia linfóide aguda	Câncer dos leucócitos do sangue caracterizada pela produção maligna de linfócitos imaturos na medula óssea.
Limbus	Constitui o limite anterior da esclera. Nele se encontram as células-tronco importantes na reepitelização da córnea.
Linfócito B	Tipo de linfócito que constitui o sistema imune. A principal função é a produção de anticorpos contra antígenos.
Linfócito T	Principais auxiliares na imunidade celular. São fabricados na medula óssea e sofrem posterior maturação no timo a partir de precursores indiferenciados da medula óssea.
Líquido amniótico	Fluido que envolve o embrião, preenchendo a bolsa amniótica, que desta forma o protege de choques mecânicos e térmicos.
Locos gênicos	Posição que um gene ocupa no cromossomo.
Lúpus eritematoso	Doença autoimune do tecido conjuntivo de causa desconhecida que pode afetar qualquer parte do corpo. O sistema imune ataca as próprias células e tecidos do corpo, resultando em inflamação e dano tecidual.
Macrófago	Grande célula que engloba micróbios depois deles terem sido marcados para serem destruídos pelo sistema imune.
Mal de Alzheimer	Doença degenerativa. Cada paciente sofre a doença de forma única, mas existem pontos em comum, por exemplo, o sintoma primário mais comum é a perda de memória.
Mal de Parkinson	Caracterizada por uma desordem progressiva do movimento devido à disfunção dos neurônios secretores de dopamina nos gânglios da base, que controlam e ajustam a transmissão dos comandos conscientes vindos do córtex cerebral para os músculos do corpo humano.
Medicina regenerativa	Estudos para aplicações em reparos de tecidos e órgãos lesados.
Medula óssea	Tecido gelatinoso que preenche a cavidade interna de vários ossos.
Mendeliana	Conjunto de princípios relacionados à transmissão hereditária das características de um organismo à seus filhos.
Monócitos	É um leucócito, parte do sistema imunitário do corpo humano.

Mucopolissacaridoses	Subgrupo das doenças de depósito lisossômicos as quais pertencem ao ainda maior grupo de doenças intitulados "Erros Inatos do Metabolismo", configurando-se numa doença metabólica causada por deficiência de enzimas.
Multipotente	Célula que pode dar origem a diversos outros tipos de células, mas estes tipos são em número limitado.
Nascido Vivo	É a expulsão ou extração completa de um produto da concepção do corpo materno, independentemente da duração da gestação, o qual, depois da separação do corpo materno, respire ou dê qualquer outro sinal de vida, tais como: batimento do coração, pulsação do cordão umbilical ou movimento efetivo dos músculos da contração voluntária, estando ou não cortado o cordão umbilical e estando ou não desprendida a placenta.
Neutropenia	Disfunção do sangue caracterizada por um número anormal de neutrófilos, a célula branca mais importante no sangue.
Oncologia	Especialidade médica que estuda os tumores malignos e a forma de como essas doenças se desenvolvem no organismo.
Patologia	Estudo das doenças em geral sob aspectos determinados.
Pericito	Célula associada com as paredes de vasos sanguíneos pequenos.
Periósteo	Membrana vascularizada, fibrosa e resistente, que envolve por completo os ossos, exceto nas articulações.
Plasticidade	Propriedade de um corpo mudar de forma de modo irreversível ao ser submetido a uma tensão.
Pneumotórax	Acúmulo anormal de ar entre o pulmão e uma membrana (pleura) que reveste internamente a parede do tórax.
Polimorfismo	Originário do grego e significa "muitas formas" (<i>poli</i> = muitas, <i>morphos</i> = formas).
RhD	Tipagem sanguínea.
Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>	Forma grave, às vezes fatal, do eritema multiforme ou polimorfo, que acomete o tegumento e as mucosas oral, genital, anal e ocular. É uma doença causada pela reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea nas mucosas, ocasionando processos de necrose, com causas muitas vezes desconhecidas.
Síndrome de <i>Wiskott-Aldrich</i>	Caracteriza-se por desencadear uma imunodeficiência infantil ligada ao cromossomo X, sendo manifestada exclusivamente em meninos.
Solução crioprotetora	Evita a formação de cristais dentro das células, que as destruiriam durante o congelamento gradativo.
β -Talassemia	Doença da hemoglobina.
Talassemia	Doença hereditária autossômica recessiva que afeta o sangue. Na talassemia, o defeito genético resulta na redução da taxa de síntese de uma das cadeias de globina que formam a hemoglobina.
Taxa de fecundidade	Número médio de filhos que uma mulher teria ao final do seu período fértil.

Terapia gênica	Inserção de genes nas células e tecidos de um indivíduo para o tratamento de uma doença.
Timo	Órgão linfático localizado na porção antero-superior da cavidade torácica.
Tipagem ABO	Teste que classifica o sangue de acordo com a presença dos antígenos principais A e B na superfície das hemácias e de acordo com os anticorpos séricos anti-A e anti-B.
Totipotente	Célula não diferenciada com grande poder de multiplicação e especialização, capaz de se transformar em células de qualquer tecido de um organismo.
Trabécula	Tecido biológico composto principalmente de colágeno e na maioria dos casos, fornece reforço mecânico ou endurecimento para órgãos sólidos.
Traumatologia	Especialidade médica que lida com o trauma do aparelho músculo-esquelético.
Trombocitopenia	Redução do número de plaquetas no sangue. Pacientes com trombocitopenia possuem maior tendência a apresentar fenômenos hemorrágicos, a depender da causa da trombocitopenia e do número total de plaquetas.
Zigoto	Produto da reprodução sexuada.
21-hidroxilase	Enzimas envolvidas na síntese de corticóides pela glândula adrenal (ou supra-renal).