

## PARECER 67 | CNECV | SETEMBRO 2012

# Relatório sobre os Bancos de Sangue do Cordão Umbilical, Tecido do Cordão Umbilical e Placenta

*Jorge Sequeiros*

*Maria do Céu Patrão Neves*

## Sumário

<b>Introdução</b> .....	290
<b>1. Estado da arte</b> .....	292
1.1. Resenha histórica do percurso de descoberta científica .....	292
1.2. Aplicações atuais .....	294
1.3. Perspetivas futuras .....	297
1.4. Situação em Portugal .....	298
1.5. Descrição dos modelos existentes para bancos de sangue do cordão .....	305
1.6. Contexto legal em Portugal e na Europa .....	308
1.7. Enquadramento ético na Europa e no mundo .....	310
<b>2. Considerações éticas</b> .....	312
2.1. Qualidade da informação .....	313
2.1.1. Consentimento .....	314
2.1.2. Divulgação pública .....	323
2.2. Bancos de sangue do cordão umbilical, tecido do cordão umbilical e placenta .....	326
2.3. Acerca do “sangue do cordão umbilical” como propriedade e da liberdade de dele dispor .....	331
<b>3. Referências Bibliográficas</b> .....	333

## **Apresentação da problemática em análise e justificação do Parecer conjunto dos Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV) e Comité de Bioética de España (CBE)**

A utilização de células hematopoiéticas para fins terapêuticos, a nível experimental, remonta já a mais de meio século, mas foi apenas no final da década de 80 que se tornou numa prática clínica comum, em virtude do sucesso muito significativo entretanto alcançado. É neste contexto que não só se justifica, como se torna mesmo necessária, a instituição de “bancos de sangue do cordão umbilical, tecido do cordão umbilical e placenta”, isto é, de uma capacidade instituída de recolha, armazenamento e disponibilização de células estaminais obtidas do sangue do cordão umbilical, mas também do próprio cordão e da placenta, antes considerado material biológico descartável e destinado à incineração.

Genericamente, no mundo ocidental, como sucedeu em Portugal e em Espanha, a iniciativa de estabelecimento de “bancos de sangue do cordão umbilical” partiu do setor privado e só mais tarde surgiram “bancos” públicos: o primeiro “banco” privado é criado nos Estados Unidos, em 1987, sendo criado em Portugal em 2003; o primeiro “banco” público surge em Nova Iorque em 1991, e em Portugal em 2009. Esta nova realidade (que não só evidencia um potencial terapêutico significativo mas denota também a oportunidade de lucro que os “bancos de de sangue do cordão umbilical” representam) obriga a legislação adequada que regulamente a atividade desenvolvida, no sentido de garantir a observância das exigências científicas e médicas, sobretudo ao nível da qualidade dos serviços, mas também éticas, no que se refere à legitimidade dos procedimentos, ao manuseamento e conservação do material biológico humano, particularmente com o intuito da sua rentabilização financeira.

Em Portugal e Espanha não dispomos de legislação específica, exclusivamente dirigida à regulamentação da atividade dos “bancos de sangue do cordão umbilical”. Não obstante, existe regulamentação relevante sobre a matéria, de-

corrente da transposição de Diretivas Europeias, as quais, contemplando diversos assuntos afins, estabelecem regras sobretudo ao nível da qualidade e segurança dos procedimentos inerentes àquela atividade, bem como à conservação de produtos biológicos. Persistem, porém, lacunas importantes, relativas à diferente natureza e respetivo estatuto dos “bancos de sangue” existentes, bem como aos procedimentos na relação com pessoas singulares e a sociedade, que urgem ser consideradas, o que a presente reflexão se propõe realizar.

É na assunção das vantagens clínicas da existência de “bancos de sangue e tecido do cordão umbilical e placenta” e da necessidade de chamada de atenção para a urgência quer de uma normatização de procedimentos que respeite plenamente a dignidade da pessoa e a justiça social, quer de uma regulamentação compreensiva que reúna e complete a legislação existente sobre a atividade destes “bancos de sangue”, que o CNECV não só tomou a iniciativa de elaborar o presente Parecer, como convidou também o CBE a refletir conjuntamente sobre a tema, tendo em vista a elaboração de um Parecer comum aos dois países.

A apresentação de mais um Parecer comum aos dois Conselhos Nacionais de Ética é um marco importante na sua história, tendo em vista não só o enriquecimento da reflexão, mas também o reforço da credibilidade de ambos e validade dos seus pronunciamentos e o alargamento da sua base e do seu espaço de aplicação.

A problematização ética dos “bancos de sangue do cordão umbilical, tecido do órgão umbilical e placenta” tem merecido opiniões e pareceres de muitas entidades e instituições que se dedicam à ética biomédica, em diversos países como também de dimensão internacional, os quais foram considerados e as suas recomendações levadas em conta no presente Relatório e para o Parecer do CNECV/CBE.

Neste contexto, o CNECV procedeu também a audições, convidando para o efeito os responsáveis de algumas empresas representativas do setor em Portugal (Crioestaminal e Bebé Vida) e do banco público (LUSOCORD); foram ouvidos igualmente outros peritos do tema em análise.

## 1. Estado da arte

### 1.1. Resenha histórica do percurso de descoberta científica

O primeiro transplante de células hematopoiéticas de medula óssea data de 1957, por Thomas e Mathé (Mathé *et al.*, 1959). Entre os anos 1980 e 90, é feita a otimização da colheita e conservação de unidades de sangue do cordão umbilical por Rubinstein (Rubinstein, 1993; Rubinstein *et al.*, 1995; ver revisão por Broxmeyer, 2010).

O transplante de células estaminais hematopoiéticas da medula óssea tem mostrado alguma vantagem dos transplantes autólogos, em relação aos alogénicos, em casos de linfomas e mielomas, com menor toxicidade, menos efeitos enxerto *versus* hospedeiro e são usadas mais frequentemente em doentes idosos. Já em caso de leucemias os transplantes alogénicos são largamente preferidos, uma vez que os enxertos autólogos (incluindo os de sangue do cordão umbilical) mostram muitas vezes terem já alterações

clonais tumorais.

No caso de doenças hereditárias, os transplantes autólogos não têm, naturalmente, indicação, por todas as células serem constitucionalmente alteradas.

O sangue de cordão umbilical é utilizado pela primeira vez, nos EUA, em 1972, na tentativa de tratar uma leucemia linfoblástica (Ende & Ende). Mais tarde, o primeiro transplante regular utilizando células de cordão umbilical, como alternativa às células da medula óssea, realiza-se em 1988, numa doente com anemia de Fanconi utilizando como dador um irmão HLA-idêntico (Gluckman *et al.*, 1989). Em 1993, é efetuado na Duke University o primeiro transplante alogénico de sangue do cordão umbilical, numa criança com leucemia linfoblástica aguda (Kurtzberg *et al.*, 1994). O primeiro transplante de sangue do cordão numa criança não relacionada e sem compatibilidade HLA total é reportado em 1996 (Kurtzberg *et al.*). O primeiro transplante alogénico num adulto não relacionado é feito pouco mais tarde (Gluckman *et*

*al.*, 1997). Durante o ano de 2006, já houve mais adultos que crianças transplantados.

Em 1995, financiado pela União Europeia, inicia-se o grupo de trabalho Eurocord e em 1998 é fundada a organização NETCORD, com o fim de controlar a qualidade das unidades de sangue do cordão. Em 1997, o grupo de estudo do Eurocord havia demonstrado que o número de células nucleadas era o fator mais importante para o sucesso do enxerto e sobrevivência, assim como a influência dos antígenos HLA.

O primeiro banco privado (Biocyte) surge em 1987 e o primeiro banco público é fundado, no New York Blood Center, em 1991 (Rubinstein *et al.*, 1994; 1995). No mesmo ano e no seguinte, são fundados bancos públicos em Milão, Dusseldorf e Paris.

As principais vantagens da utilização de células do cordão umbilical, em relação à medula óssea ou sangue periférico, são a facilidade de procura e colheita (amostras já armazenadas, com consentimento informado previamente obtido e critérios de qualidade conhecidos), disponibilidade imediata (amostras criopreservadas e testadas) e enorme reserva potencial de dadores, ausência de riscos para o dador, menor taxa de rejeição imune devido à imaturidade imunológica do recém-nascido (uma compatibilidade de 4 em 6 marcadores HLA é considerada suficiente, *versus* 9 em 10 em transplantes de medula óssea), menor risco de infecção (por exemplo por citomegalovírus) e maior capacidade proliferativa (Gluckman, 2009).

Por seu lado, os transplantes de medula óssea, depois de se encontrar dador compatível e disponível a consentir, apresentam um número de células maior, sendo uma alternativa terapêutica mais viável em adultos e com restabelecimento hematopoiético mais rápido (sobretudo de plaquetas e neutrófilos); as suas desvantagens são, além da colheita mais difícil e com alguns riscos para o dador, a necessidade de maior compatibilidade, a demora e risco de recusa de consentimento, o risco mais elevado de transmissão de doenças virais e uma maior probabilidade de rejeição (Gluckman, 2009).

A 1 janeiro 2010, havia um total de 47 registos de dadores

na Europa, 9 na América do Norte, 11 na Ásia, 2 na Austrália e 2 em África, e um total de mais de 450.000 unidades de sangue de cordão em bancos públicos disponíveis para transplante em qualquer doente com essa necessidade; 40% das unidades são utilizadas num país diferente do de armazenamento (Petersdorf, 2010). Em 2011, estavam mais de 780.000 unidades de sangue do cordão preservadas em mais de 130 bancos privados em todo o mundo e mais de 400.000 unidades em mais de 100 bancos públicos de qualidade controlada; e mais de 25.000 transplantes alogénicos tinham sido já realizados (Butler & Menitove, 2011).

Além do uso do sangue de dois cordões, outras técnicas utilizadas hoje para aumentar o número de células num transplante, incluem hoje a expansão *in vitro*, a estimulação *in vivo* com factores de crescimento e a otimização dos métodos de colheita, processamento e criopreservação. Os parâmetros iniciais de qualidade incluem um volume superior a 60ml, um número total de células nucleadas  $>10^9$  e uma contagem de CD34+  $>10^6$  (van Haute *et al.*, 2004).

É preciso notar, no entanto, que ainda não existem dados sobre a viabilidade das células do sangue ou do tecido do cordão umbilical após criopreservação a longo termo (os prazos habitualmente oferecidos variam entre os 20 e 25 anos).

## 1.2. Aplicações atuais

Segundo o Eurocord – International Registry on Cord Blood Transplantation, a única aplicação já validada de células do sangue do cordão umbilical, cordão ou placenta, é ainda e apenas o transplante alogénico de células hematopoiéticas do sangue do cordão para tratamento de doenças hematológicas. Todas as outras aplicações para o transplante autólogo e de outro tipo de células em qualquer tipo de transplante (alogénico ou autólogo) são ainda experimentais. As indicações para bancos de sangue de cordão autólogos são limitadas e os usos de bancos de sangue do cordão para doenças não-hematológicas são ainda experimentais.

Só uma ínfima parte das unidades de sangue do cordão in-

ventariadas são úteis para transplantes em crianças abaixo dos 50 kg e um número muito menor ainda em adultos acima dos 50 kg. A questão é que, na prática, quando as unidades são selecionadas inicialmente na base da compatibilidade HLA e do número de células doseadas, a sua qualidade absoluta (particularmente relacionada com a sua viabilidade) para uso em transplante permanece incerta. A razão essencial é a falta de avaliação da maior parte dessas unidades durante as fases críticas do processo e do uso de instrumentos de controlo de qualidade apropriados (Querol *et al.*, 2010): os problemas principais são a falta de acreditação dos biobancos e o grande número de unidades de qualidade inferior à norma (a inexistência de segmentos ligados – restos de tubuladura dos sacos de criopreservação que se deixam ligados ao saco e ficam selados pelo calor em segmentos estanques e podem ser cortados para testes de viabilidade das unidades sem as destruir, testes de viabilidade não efetuados, ausência de categorização CD34, problemas de etiquetagem ou contagens discrepantes).

Em todo o processo, no entanto, terá de haver sempre uma validação e uma estrita garantia de qualidade em todos os passos (Querol *et al.*, 2010).

As principais aplicações atuais dos transplantes de sangue do cordão umbilical são (1) em situações oncológicas (como a leucemia linfoblástica ou mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica do adulto ou juvenil, e na doença de Hodgkin, no linfoma não-Hodgkin e outros tumores sólidos, como o retinoblastoma, lipossarcoma ou neuroblastoma). São também utilizadas (2) em situações não malignas em que há falência da medula óssea (como a anemia de Fanconi, anemia aplástica, anemia de Blackfan-Diamond, disqueratose congénita, trombocitopenia amegacariocítica, síndrome de Kostman); (3) em hemoglobinopatias (anemia de células falciformes, betatalassemia); (4) doenças metabólicas (adrenoleucodistrofia, lipofuscinose ceróide neuronal, doença de Lesch-Nyhan, e mucopolissacaridoses, como os síndromes de Hunter, Hurler ou Maroteaux-Lamy); (5) imunodeficiências (e.g., doença granulomatosa crónica, síndrome de Omenn,

imunodeficiência grave combinada, disgenesia reticular, displasia tímica, síndrome de Wiscott-Aldrich, doença linfoproliferativa ligada ao X); e (6) outras (como a histiocitose de células de Langherans ou a osteopetrose). Grande parte destas situações são hereditárias ou têm uma componente genética.

Os estudos efetuados nos últimos 20 anos têm vindo a melhorar consideravelmente o conhecimento sobre as propriedades biológicas das células progenitoras hematopoiéticas presentes no sangue do cordão e o seu potencial para aplicações clínicas. Nomeadamente, estão ser desenvolvidos diversos métodos para fazer face ao pequeno número deste tipo de células presentes no cordão umbilical, expandir o seu número e melhorar o seu sucesso em transplantes (Pelosi *et al.*, 2012). Em 2005, começa a crescer a utilização de vários cordões no mesmo indivíduo. Nos transplantes em adultos, quase metade dos cordões usados tinham 2 'mismatches', o que é uma vantagem enorme em relação aos doadores de medula.

A visão dos fundadores da WMDA, em 1992, foi a de que a procura e provisão de células estaminais de doadores não relacionados se tornaria mais tarde num esforço internacional, recorrendo a práticas padronizadas para assegurar a elevada qualidade das células, onde quer que o dador resida; essa visão, que seria alargada depois às unidades de sangue de cordão umbilical, permitiu que até então mais de 100 mil doentes em todo o mundo tenham recebido um transplante de células estaminais para tratamento de uma doença hematológica benigna ou maligna (Petersdorf, 2010).

Por outro lado, mais de 500 doentes transplantados com unidades de sangue do cordão de um irmão tinham sido registados no Eurocord, mostrando uma sobrevivência, aos 4 anos, de 91% em casos de patologias não malignas e de 56% em doenças malignas; a maioria das indicações em crianças foram doenças hematológicas (leucemia, hemoglobinopatias ou outras doenças hereditárias, imunológicas ou metabólicas). O mesmo relatório, porém, considerou que o armazenamento de células dirigido a familiares não tem sido devidamente promovido e que muitas das unidades utilizadas em transplantes em irmãos tinham sido obtidas de bancos privados

que não satisfaziam os critérios necessários para o seu armazenamento (Gluckman *et al.*, 2011).

### 1.3. Aplicações futuras

Também outros tipos de células estaminais, não hematopoiéticas, têm vindo a ser isoladas do próprio cordão e placenta, mostrando a sua capacidade de se transformarem noutros tipos celulares e o seu potencial para a medicina regenerativa (Gluckman, 2009; Pelosi *et al.*, 2012).

Células estaminais pluripotentes, CD45-negativas, derivadas de sangue humano do cordão, podem crescer, em aderência, e ser expandidas até 1.015 células sem perder a sua pluripotencialidade, para se diferenciarem homogeneamente *in vitro* em osteoblastos, condroblastos, adipócitos, células hematopoiéticas e células neurais, incluindo astrócitos e neurónios; e ao longo das vias mesodérmica e endodérmica em modelos animais. Foi ainda observada reconstituição óssea e condrogénese após o seu transplante em ratinhos *nude*. Foram ainda detetadas, muitos meses após transplante, células parenquimatosas hepáticas (produzindo albumina) e cardiomiócitos humanos em corações de ovelha, sem que tenha verificado formação de tumores em nenhum destes modelos animais (Kögler *et al.* 2004).

Posteriormente, foi conseguida a diferenciação das células estaminais do cordão *in vitro*, bem como em estudos pré-clínicos em modelos animais, com vista à regeneração de tecido ósseo, muscular e cartilagem, células hepáticas, pancreáticas, endoteliais, neurais e queratinócitos, e no tratamento de doenças cardiovasculares (incluindo enfarte do miocárdio e doença arterial periférica), em acidentes vasculares cerebrais e na doença de Parkinson (Kögler *et al.*, 2009; Gluckman, 2009).

As aplicações não-hematológicas são, no entanto, ainda experimentais, embora decorram já diversos ensaios clínicos em doentes com diabetes tipo 1, crianças nascidas com paralisia cerebral e pessoas afetadas por lesões cerebrais vascula-

res ou traumáticas (Harris, 2009; Borlongan, 2011) e cardíacas (Bolli *et al.*, 2011; Traverse *et al.*, 2011).

Para além do uso de dois cordões num mesmo transplante, uma abordagem para ultrapassar o número de células disponíveis consiste na expansão das células nucleadas usando diversas estratégias (Pecora *et al.*, 2000; Shpall *et al.*, 2002; Jaroscaak *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2006; Delaney *et al.*, 2010; Watts *et al.*, 2010).

Outra abordagem tem sido a obtenção de células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs), embora as suas aplicações clínicas sejam ainda limitadas pela baixa eficiência da sua derivação e o facto de maioria dos protocolos modificar o seu genoma para efetuar a reprogramação celular. Faltam ainda meios mais eficazes e seguros para direcionar as iPSCs específicas de um doente para tipos de células clinicamente úteis. Warren *et al.* (2010) descreveram uma estratégia de reprogramação de diversos tipos de células humanas para a pluripotencialidade, com maior eficiência e segurança (sem integração e sem resposta vírica inata), através da administração de mRNA sintético modificado, usando essas células induzidas pelo RNA (riPSCs) para obter células miogénicas terminais diferenciadas.

As aplicações futuras das células do sangue do cordão, do cordão e placenta são ainda muito especulativas. Outras possibilidades incluem o uso do sangue do cordão umbilical para transferência de genes, a expansão *in vitro* das células estaminais do sangue do cordão ou células mesenquimatosas do próprio cordão, a manipulação das células estaminais para formação de outros tecidos e seu uso para reparação e regeneração celular (cérebro, coração, pâncreas, fígado, osso, insuficiência vascular), a estimulação celular autóloga, a substituição celular alogénica e supressão da inflamação.

#### 1.4. A situação em Portugal

No final de 2011, o CEDACE (Centro Nacional de Dadores de Células de Medula Óssea, Estaminais ou de Sangue do Cordão) tinha registado 277.938 amostras com tipagem concluí-

da, tendo sido efetuados 5.342 transplantes de células progenitoras hematopoiéticas (43,6 por milhão de habitante, em 2011).

Em Portugal, existe um banco público (LUSOCORD) e diversos bancos privados que atuam no país e no estrangeiro; operam ainda em Portugal outras empresas estrangeiras ou multinacionais.

### LUSOCORD

O banco público (LUSOCORD) é criado oficialmente em 2009 (pelo Despacho do Ministério da Saúde n.º 14879/2009, de 2 julho), que determina a criação do Banco Público de Células do Cordão Umbilical, nas instalações do Centro de Histo-compatibilidade do Norte (Centro de Histocompatibilidade do Norte ([www.chnorte.min-saude.pt](http://www.chnorte.min-saude.pt))).

Até ao final de 2011, o LUSOCORD ([www.chnorte.min-saude.pt/lusocord.php](http://www.chnorte.min-saude.pt/lusocord.php)) tinha colhido 22.640 amostras de cordão umbilical, estando 7.541 armazenadas, das quais 9.075 disponíveis para transplante; 27 transplantes com células do cordão foram efetuados entre 2008 e 2011.

O objetivo declarado do LUSOCORD é providenciar o fornecimento de sangue do cordão, aumentando a oferta nacional (e internacional) de unidades com uma distribuição de tipagem HLA correspondente à população portuguesa. Os princípios declarados do seu programa de doação são: (1) altruísmo; (2) gratuidade; (3) confidencialidade; e (4) critérios máximos de qualidade.

A doação assenta num processo de inscrição, consentimento informado, entrevista materna e envio do *kit* de colheita, sendo acompanhado por uma equipa de psicólogos para atendimento e esclarecimento de dúvidas.

O processo de consentimento informado do LUSOCORD implica (1) autorização obtida pelos profissionais para realizar a colheita; (2) aceder a documentação médica da mãe e do filho, existente na maternidade/serviço de obstetrícia; (3) autorização para que se realizem provas serológicas no sangue periférico, incluído teste de HIV; e (4) autorização para a conservação de amostras de sangue não utilizadas para estudos

de investigação científica e de controlo de qualidade, intercâmbio de informação com outras instituições e publicação de resultados. A colheita é feita pelos profissionais do serviço de obstetrícia, em *kit* próprio fornecido gratuitamente, mediante instruções específicas para a colheita e em condições rigorosas de assepsia.

O formulário de entrevista é completado por pessoal autorizado durante a entrevista, uma vez obtido o consentimento informado. A entrevista é conduzida (entre as 48 horas prévias ou na semana depois do parto) pelo pessoal do banco de sangue e é descontinuada se são detetados critérios de exclusão (fatores de risco ou infeções transmissíveis por transfusão) ou se a mãe decide interrompê-la. Os critérios de exclusão são: idade materna inferior a 18 anos, gestação inferior a 35 semanas, infeção (hepatite B ou C, HIV, HCV, HTLV ou toxoplasmose), presença de neoplasia, viagem recente a zonas endémicas de malária ou dengue, abuso de drogas ou comportamentos de risco. De seguida, são arquivados os registos sobre a história clínica.

A unidade de sangue do cordão é processada nas 48 horas após a colheita. No laboratório, são efetuados controlos de qualidade e separados eritrócitos e plasma para reduzir o volume a 20 ml. São seguidos os requisitos mínimos do USA National Marrow Donor Program (NMDP, *CBU Standard Criteria and Testing*; [www.marrows.org](http://www.marrows.org)). O sangue materno é testado para hepatite B e C, HIV, HTLV 1 e 2, CMV e sífilis. O sangue do cordão é testado para ABO e Rh, HLA (A, B, DR), CD34+, contagem do total de células nucleadas (TNC, superior a  $1,2 \times 10^9$ ; mínimo de  $90 \times 10^7$ ), viabilidade pósprocessamento ( $\geq 85\%$ ), CFU-GM, feitas hemoculturas e o despiste de hemoglobinopatias (incluindo anemia das células falciformes e talassemia).

Os fatores obstétricos que influenciam o conteúdo da unidade de sangue do cordão são a idade gestacional, paridade, sexo do recém-nascido, peso à nascença, peso da placenta, duração e tipo de parto (Redzko *et al.*, 2005). As unidades que satisfaçam os critérios são guardadas em bolsas especiais e criopreservadas em azoto líquido ( $-196^\circ\text{C}$ ) ou gasoso ( $-175^\circ\text{C}$ ).

### *Bancos privados em Portugal*

Além de diversas companhias internacionais, atuam em Portugal nesta área algumas empresas privadas nacionais. Algumas das principais são a Crioestaminal e a Bebê Vida, aprovadas pela Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação (ASST), criada Lei 12/2009, de 26 de março. As duas outras entidades autorizadas pela ASST para fazerem o armazenamento de sangue do cordão em Portugal são a Biosskin e o Instituto Valenciano de Infertilidade ([www.asst.min-sau-de.pt/transplantacao/banco/Paginas/default.aspx](http://www.asst.min-sau-de.pt/transplantacao/banco/Paginas/default.aspx)) (*Quadro 1*).

Dado o segredo comercial e a pouca ou má informação disponível nos sítios de algumas dessas empresas, nem sempre é fácil determinar as relações entre si, as suas bases de operação e os seus critérios de qualidade. Nem todas as empresas apresentam o mesmo tipo de informação sobre as metodologias e os critérios de qualidade utilizados, nem a mesma linguagem na forma como se dirigem aos potenciais consumidores. A informação fornecida aos pais e aos profissionais de saúde é muito variável, tal como é muitas vezes ausente a informação sobre o processo de consentimento informado. Algumas têm uma componente de investigação mais forte que outras, que são meramente comerciais. A maioria oferece já as opções de preservação de sangue do cordão (para obtenção de células estaminais hematopoiéticas) e/ou de tecido do cordão umbilical (células estaminais mesenquimatosas).

A Crioestaminal ([www.crioestaminal.pt](http://www.crioestaminal.pt)) começou em 2003 como uma ‘franchise’ da belga Cryo-Save e apresenta-se como uma ‘spin-off’ do Biocant, com instalações laboratoriais em Portugal desde 2006. Oferece como opções a preservação (em 4 criotubos) de sangue do cordão, de tecido do cordão ou de ambos (neste caso com opção por dois serviços com métodos e preços muito diferentes). Afirma que “existe 1 hipótese em 200 de ser diagnosticada ao seu filho ao longo da vida uma doença, cujo tratamento pode estar nas células estaminais do sangue do cordão umbilical”, embora ofereça o armazenamento das células estaminais *por 25 anos*. Pode ainda ler-se que as células estaminais do sangue do cordão “podem

## Quadro 1 – Bancos de criopreservação de células do cordão umbilical em Portugal

(contributo da autoria de Marta Leitão)

Biobancos <sup>1</sup>	Início	Uso autólogo	Uso alogénico	Colheitas <sup>2</sup> (nº amostras)	Custo <sup>3</sup>
Lusocord	2009	Não	Sim	11.000/5000	Gratuito
Crioestaminal	2003	Sim	Não	50.000	90 € [kit] + 945 € (S/T) 1 1.695 € (S+T)
Bebé Vida	2007	Sim	Não	20.000	75 € [kit] + 945 € (S/T) a 1.695 € (S+T)
Criovida, Criobaby	2006	Sim	Não	5.500	117,87 € + 1.112,12 €
Inst. Valenciano Infertilidade	*	*	*	*	*
Bioteca	2005	Sim	Não	23.000	90 € [kit] + 1.275 € (20 a) a 1.525 € (25a)
Cytothera	2006	Sim	Não	*	50 € a 75 € [kit] + 750 € (S/T) a 1.510 € (S+T)
Future Health	2002	Sim	Não	*	de 1.395 € (S/T, 20 a) a 1.540 € (S/T, 25 a); de 1.790 € (S+T, 20 a) a 2.095 € (S+T, 25a) (inclui kit)

1 Sítios respetivos disponíveis em: [www.chnorte.min-saude.pt/lusocord.php](http://www.chnorte.min-saude.pt/lusocord.php); [www.crioestaminal.pt/pt/adesao](http://www.crioestaminal.pt/pt/adesao); [www.bebevida.pt/subcanais\\_n1.asp?id\\_subcanal\\_n1=-240&id\\_canal=121&select=4](http://www.bebevida.pt/subcanais_n1.asp?id_subcanal_n1=-240&id_canal=121&select=4); [criobaby.pt/404](http://criobaby.pt/404); o IVI funciona apenas como banco de armazenamento de células de cordão umbilical para empresas a operarem em Espanha; [www.bioteca.pt/solicitar.asp](http://www.bioteca.pt/solicitar.asp); [www.cytothera.pt/pt/Preços.aspx](http://www.cytothera.pt/pt/Preços.aspx); [www.futurehealthbiobank.pt/stdpage.asp?page=418](http://www.futurehealthbiobank.pt/stdpage.asp?page=418).

2 Os preços indicados são os que constam da página *web* de cada empresa, embora variem com frequência e estejam por vezes sujeitos a promoções periódicas. Referem-se ao *kit* de colheita, criopreservação de sangue ou tecido (S/T) do cordão ou ambos (S+T), geralmente a 25 anos (quando não explicitado). Não atendem a situações gemelares, que implicam valores superiores. Não há pagamento de anuidades.

3 Dados disponíveis em: [www.rtp.pt/noticias/index.php?article=482253&tm=8&layout=121&visual=49](http://www.rtp.pt/noticias/index.php?article=482253&tm=8&layout=121&visual=49). <http://www.chnorte.minsaude.pt/lusocord.php>.

\*Dados não disponíveis *online*.

ser hoje usadas para o tratamento de 81 doenças” (embora apenas 6 da lista, incluindo diabetes juvenil e paralisia cerebral, estejam marcadas com asterisco como apropriadas para transplante autólogo). No seu sítio afirma-se ainda que foi o primeiro banco familiar a operar em Portugal, procurada por mais de 50.000 famílias e com amostras libertadas já para 7 crianças (embora apenas uma para tratamento de um irmão com imunodeficiência combinada grave, sendo as outras seis para um estudo em paralisia cerebral na Duke University). Oferece ainda outros *produtos* extremamente questionáveis do ponto de vista ético e/ou científico, tais como a identificação do sexo às 8 semanas de gestação (“menino ou menina”) análise do risco genético no feto para intolerâncias alimentares e a radiações UV, deficiência de alfa1-antitripsina (enfisema pulmonar) e hemocromatose (“BabyGene”) e o diagnóstico de 101 doenças raras no recém-nascido, que vão desde o atraso no desenvolvimento ao cansaço crónico (“Baby101”).

A BEBÉ VIDA ([www.bebevida.pt](http://www.bebevida.pt)) realça que estas células estaminais “atualmente já podem ser utilizadas na terapia de mais de 60 doenças, no futuro poderão funcionar como células substitutas em tecidos lesionados ou doentes, como nos casos de Alzheimer, Parkinson e doenças cardiovasculares em geral, ou ainda em células que o organismo deixa de produzir por alguma deficiência, como no caso da diabetes.” Justifica assim as principais diferenças entre o banco privado e um banco público: ([www.bebevida.pt/subcanais\\_n2.asp?id\\_subcanal\\_n1=183&id\\_canal=121&subcanal\\_n2=207](http://www.bebevida.pt/subcanais_n2.asp?id_subcanal_n1=183&id_canal=121&subcanal_n2=207)): “Ao recorrer ao Banco Privado está a guardar as células do seu bebé para utilização familiar (para o próprio bebé e família). As células só serão disponibilizadas mediante a autorização escrita dos pais (ou da criança aquando maior de idade) e nunca serão utilizadas para investigação. O Banco Privado BEBÉ VIDA tem a missão de guardar e zelar pelas células estaminais do seu bebé durante o período de anos que contratar.” “Ao recorrer a um Banco Público estará a fazer uma doação em que renuncia todos os direitos sobre as células do seu bebé. Este banco está ligado a uma rede de registos mundial e as células do seu bebé entrarão neste registo, para serem utilizadas

por quem necessite. As amostras que não cumpram os requisitos para serem criopreservadas serão utilizadas para investigação ou para controlo de qualidade. As células passam a ser propriedade do Banco Público e não dos pais (como acontece no Banco Privado).” Oferece também a determinação do sexo do feto e os mesmos testes genéticos para intolerâncias alimentares e radiações UV, deficiência de alfa1-antitripsina e hemocromatose (Bebé Vida Plus).

A Bioteca ([www.bioteca.pt](http://www.bioteca.pt)), grupo Lena, atua de forma independente, afirmando ser “o primeiro laboratório de criopreservação em Portugal”. As empresas Bioteca PT e Bioteca ES parecem ser diferentes, embora ambas participadas pela Biocodex, exceto no facto das amostras de Espanha serem aparentemente criopreservadas na Bioteca PT. Ainda assim, o sítio da Bebé Viva Espanha ([www.bebevida.es](http://www.bebevida.es)) dirige-nos quase diretamente para a Bioteca ([www.bioteca.es](http://www.bioteca.es)) em Espanha. A Bioteca afirma que “A recolha na altura do parto e a posterior criopreservação das células estaminais contidas no cordão umbilical constitui um verdadeiro *seguro de vida biológico* que salvaguardará a eventualidade da necessidade de utilização deste material biológico como terapia do próprio indivíduo ou familiares” e que “hoje são mais de 80 as doenças tratadas ou curadas através do transplante das células estaminais do cordão umbilical, e com a evolução da investigação nesta área a tendência é de aumentar”. As aplicações incluem uma lista de “leucemias e linfomas” e de “outras disfunções hematológicas” (onde se incluem doenças autoimunes, sarcomas, tumor de Wilms, neuroblastoma, etc.).

A Cytothera ([www.cytothera.pt/pt/Home.aspx](http://www.cytothera.pt/pt/Home.aspx)), parte do grupo Medinfar, oferece também a preservação de sangue e tecido do cordão. Segundo a própria empresa, criopreserva mais de 3 milhões de células estaminais mesenquimatosas. Utiliza um “método patenteado internacionalmente”; afirma preservar “células com um grau de pureza superior a 98%” e “viabilidade celular superior a 95%”, “em 4 criotubos diferentes”. Publicita “várias aplicações terapêuticas em doenças do foro sanguíneo, tais como leucemias agudas e crónicas, linfomas, anemias e imunodeficiências” e apresenta uma tabe-

la com indicações possíveis para transplante autólogo (e heterólogo) de células hematopoiéticas e mesenquimatosas, a qual inclui também diversos tumores sólidos (“tumor cerebral”, sarcoma de Ewing, neuroblastoma e retinoblastoma, e síndrome de Evans, esclerose múltipla e artrite reumatoide), além de doenças neurodegenerativas e cardiovasculares com aplicações “em desenvolvimento” ([www.cytothera.pt/pt/Servi%C3%A7os/CytotheraBaby/Aplica%C3%A7%C3%B5esTerap%C3%AAuticas.aspx](http://www.cytothera.pt/pt/Servi%C3%A7os/CytotheraBaby/Aplica%C3%A7%C3%B5esTerap%C3%AAuticas.aspx)). Após adesão ao serviço, é enviado aos pais um *kit* com uma pasta de documentação para os pais (ficha de cliente; contrato; consentimento informado; questionário materno; carta explicativa) e outra para o profissional de saúde (procedimento de colheita e envio; relatório de colheita; código de identificação único; material necessário à recolha do sangue do cordão umbilical e para sangue materno).

A Biosskin – Molecular and Cell Therapies, SA, autorizada pela ASST (website e e-mail não disponíveis ou não encontrados), tem sede junto ao aeroporto Francisco Sá Carneiro, na Maia, e processa unidades sob as marcas Criovida ([www.criovida.pt](http://www.criovida.pt)) e Criobaby ([criobaby.pt](http://criobaby.pt)).

O Instituto Valenciano de Infertilidade (IVI) tem também um banco de sangue do cordão, IVIDA ([www.bancodecordo-nivida.com](http://www.bancodecordo-nivida.com)), que opera em Portugal, autorizado pela ASST.

A Future Health ([www.futurehealthbiobank.com](http://www.futurehealthbiobank.com)), com sede em Nottingham, Reino Unido (e também na Suíça), afirma ser o primeiro banco acreditado na Europa (em 2004), e é uma das empresas internacionais a atuar também em Portugal ([www.futurehealthbiobank.pt](http://www.futurehealthbiobank.pt)).

### **1.5. Descrição dos modelos existentes para bancos de sangue do cordão**

Os bancos públicos e privados diferem não apenas quanto às suas finalidades, como também nos seus princípios e procedimentos. Os bancos públicos assentam, em geral, nos princípios de altruísmo, gratuidade, confidencialidade e critérios de qualidade máximos. A existência de bancos públicos

nacionais ou regionais permite ainda colher e armazenar amostras de características genéticas que representem a população que pretendem cobrir.

Os bancos privados têm todos, em princípio, fins lucrativos. A sua indicação é para quando se pretenda assegurar a possibilidade de um transplante autólogo mais tarde na vida e os critérios mínimos de qualidade tendem a ser baixos, de modo a maximizar a probabilidade de a amostra ser preservada. Os bancos públicos estão indicados para transplantes, em doenças malignas e não malignas, em pessoas não relacionadas. Bancos públicos ou privados podem ter aplicação para transplante no caso de pessoas relacionadas (sobretudo irmãos) com, por exemplo, uma hemoglobinopatia (ESH, 2009).

A principal diferença, além dos fins lucrativos ou não, reside pois na sua utilização para transplantes autólogos ou alogénicos.

São, no entanto, escassos os casos reportados em revistas internacionais de transplante autólogo de sangue do cordão para tratar doenças hematológicas (Rosenthal *et al.*, 2011).

Apesar de largamente publicitadas pelos bancos privados, as suas indicações são muito limitadas e contraditórias, e o controle de qualidade e o processo de consentimento informado são largamente desconhecidos. Para alguns, na ausência de qualquer evidência publicada que apoie o armazenamento para transplantes autólogos ou familiares, os serviços privados de armazenamento de sangue do cordão são, no mínimo, um serviço supérfluo e redundante (Sullivan, 2008).

Segundo o Eurocord, a probabilidade de utilização em casos pediátricos é de 4 por cada milhão (ou 1:250.000) de unidades armazenadas. Na Europa, a probabilidade global de se necessitar de um transplante é de entre 1:20.000 a 1:200.000, dependendo da idade, do espectro da doença e do tipo de transplante; a probabilidade de utilização de um transplante autólogo na infância é de 1:15.000 (Sullivan, 2008).

Também a American Society of Blood and Marrow Transplantation refere que a probabilidade de uma pessoa utilizar o seu próprio sangue do cordão é muito baixa, sendo difícil de

quantificar, mas possivelmente entre 0.04% (1:2.500) a 0,0005% (1:200.000), ao longo dos primeiros 20 anos da sua vida; por essa razão, não recomenda o armazenamento de sangue de cordão para uso pessoal (Ballen *et al.*, 2008).

No entanto, colher e armazenar sangue do cordão é recomendado quando existe um irmão/ã com uma doença que pode ser tratada com sucesso através de transplante alogênico com células hematopoiéticas (leucemia, linfoma, hemoglobinopatias ou síndrome de falência medular). Se o familiar afetado é um dos progenitores, armazenar sangue do cordão de um filho/a para transplante alogênico com precursores hematopoiéticos só é recomendado quando existe partilha de antígenos HLA entre os dois progenitores (Ballen *et al.*, 2008).

O uso de células estaminais para medicina regenerativa (fortemente publicitado pelos bancos privados) é ainda experimental, e os seus benefícios estão ainda largamente por provar, particularmente no que concerne ao uso de células estaminais derivadas do tecido do cordão umbilical. Ainda assim, é largamente de questionar a possibilidade da conservação e a viabilidade dessas células ao fim de várias décadas, quando, de resto, esta tecnologia pode estar já obsoleta.

Seja como for, a evidência mostra que uma unidade de sangue do cordão conservada num banco público tem uma probabilidade pelo menos 100 vezes maior de vir a ser utilizada, que as de bancos privados. Apesar disso, o número de unidades conservadas em bancos privados excede largamente as dos bancos públicos (3 vezes mais nos EUA) e aumenta continuamente.

Além disso, as centenas de milhares de amostras armazenadas em bancos privados são “retiradas” do uso público por quem delas poderia necessitar (Ballen, 2010).

Marcelo Palácios defende a possibilidade de existência de um sistema misto, em que os bancos privados acordassem com os bancos públicos a possibilidade de, em caso de necessidade, as unidades de sangue do cordão umbilical preservadas nos bancos privados pudessem ser utilizadas para transplantes alogénicos (Palácios, 2011). Uma outra forma de encorajar os bancos privados a partilhar as suas unidades po-

deria passar pela aplicação das recentes metodologias para gerar células estaminais pluripotentes induzidas (iPSC) e otimizar as técnicas para gerar linhas hematopoiéticas a partir delas, o que permitiria desenvolver um modelo para o florescimento de bancos público e privados (Rao *et al.*, 2012).

A WMDA refere que o aumento em transplantes de células estaminais, em pessoas não relacionadas, de 3.237, em 1997, para 12.822, em 2010, não teria sido possível sem o aumento, durante o mesmo período, de 4.8 para 18,5 milhões de dados em registos públicos internacionais em todo o mundo (Schmidt *et al.*, 2012). Ainda assim, muitos doentes continuam a não conseguir encontrar um dador HLA-compatível.

Em resumo, os bancos públicos mostraram já benefícios práticos, têm critérios de qualidade mais estritos, não têm fins lucrativos e usam fundos públicos, têm probabilidade de continuidade maior, assentam na solidariedade, acesso igual e informação equilibrada e estão inventariados e ligados em rede. Os bancos privados não têm ainda evidência demonstrada da sua utilidade, têm qualidade variável (por vezes desconhecida), usam fundos privados e têm fins lucrativos, competem com os bancos alogénicos, fornecem acesso desigual e informação enviesada e as suas amostras não estão geralmente inventariadas.

### 1.6. Contexto legal em Portugal e na Europa

A chamada “Tissue Directive” (Directiva 2004/23/EC, de 31 de março de 2004) do Parlamento Europeu e Conselho de Europa, que entrou em vigor a 7 abril de 2004, estabelece as medidas para garantir as condições de qualidade e segurança no que respeita à doação, procura, teste, processamento, conservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células humanos, cobrindo assim os bancos de sangue do cordão umbilical.

A Diretiva 2006/17/CE da Comissão, de 8 de fevereiro de 2006, aplica a Diretiva anterior no que respeita a requisitos técnicos aplicáveis à dádiva, colheita e análise de tecidos e células de origem humana. A Diretiva 2006/86/CE da Comis-

são, de 24 de outubro de 2006, aplica a mesma Diretiva aos requisitos de rastreabilidade, notificação de reações e incidentes adversos graves e a requisitos técnicos para codificação, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana.

A Lei 12/2005, que define o conceito de informação de saúde e de informação genética, bem como a circulação de informação e a intervenção sobre o genoma humano no sistema de saúde, estabelece também as regras para as bases de dados genéticos e a conservação de produtos biológicos.

O Artigo 19º da Lei 12/2005 (Bancos de DNA e de outros produtos biológicos), define como banco de “qualquer repositório de amostras biológicas ou seus derivados, com ou sem tempo delimitado de armazenamento, quer utilize colheita prospetiva ou material previamente colhido, quer tenha sido obtido como componente da prestação de cuidados de saúde de rotina, quer em programas de rastreio, quer para investigação, e que inclua amostras que sejam identificadas, identificáveis, anonimizadas ou anónimas”.

No seu nº 2, acrescenta que “Ninguém pode colher ou usar amostras biológicas humanas já colhidas ou seus derivados, com vista à constituição de um banco de produtos biológicos, se não tiver obtido autorização prévia de entidade credenciada pelo departamento responsável pela tutela da saúde, assim como da Comissão Nacional de Proteção de Dados se o banco estiver associado a informação pessoal.”

No seu nº 4 afirma-se que “Um banco de produtos biológicos só deve aceitar amostras em resposta a pedidos de médicos e não das próprias pessoas ou seus familiares.”

O seu nº 10 determina que “Não é permitido o armazenamento de material biológico humano não anonimizado por parte de entidades com fins comerciais.”

O nº 17 do mesmo artigo 19º refere a título preventivo que “A transferência de um grande número de amostras ou coleções de material biológico para outras entidades nacionais ou estrangeiras deve sempre respeitar o propósito da criação do banco para o qual foi obtido o consentimento e ser aprovada pelas comissões de ética responsáveis.”

A Lei 12/2009, veio estabelecer o regime jurídico da qualidade e segurança relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana, incluindo do sangue do cordão umbilical e a sua aplicação no âmbito de ensaios clínicos, transpondo para a ordem jurídica nacional as Diretivas nº 2004/23/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 março; nº 2006/17/CE, da Comissão, de 8 fevereiro; e nº 2006/86/CE, da Comissão de 24 outubro. Já antes a Lei nº 22/2007, de 29 junho, fizera a transposição parcial da Diretiva nº 2004/23/CE, de Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 março para a ordem jurídica interna, alterando assim a Lei 12/93, de 22 abril, relativa à colheita e transplante de órgãos e tecidos de origem humana.

Finalmente, o Despacho do Ministério da Saúde n.º 14879/2009, de 2 julho, DR 126 2ª série (pp. 25816-7), veio determinar a criação do Banco Público de Células do Cordão Umbilical.

### **1.7. Enquadramento ético na Europa e no mundo**

Na Europa, os comités nacionais de bioética da França (2002), Chipre (2004), Bélgica (2007), Grécia (2007), Itália (2007), Irlanda (2008) e Áustria (2008) emitiram pareceres sobre o tema, afirmando todos, apesar das suas diferenças, que a conservação privada de sangue do cordão para uso autólogo é inútil, à luz dos conhecimentos científicos atuais, além de ser prejudicial para o sistema público de doações (Petrini, 2012a).

Em França, é publicado novo parecer em 2012, mais atualizado do ponto de vista técnico e científico, onde se “favorece o desenvolvimento de biobancos públicos de caráter familiar e solidário, promovendo a recolha de produtos celulares, provenientes do sangue do cordão, do próprio cordão e da placenta, nas famílias cujas crianças estejam em risco de hemopatias congénitas geneticamente transmitidas.”

O Grupo Europeu de Ética em Ciência e Novas Tecnologias (EGE, 2004) afirma que “a legitimidade dos bancos comerciais

de sangue do cordão umbilical para uso autólogo deve ser questionada, pois eles vendem um serviço que, presente-mente, não tem nenhum uso real em relação às opções terapêuticas. Deste modo, eles prometem mais que o que podem cumprir. As atividades de tais bancos levantam sérias críticas éticas.”

O EGE (2004) afirma ainda que “se os bancos privados de sangue do cordão forem autorizados por um Estado, tal atividade deve ser sujeita a regulação estrita” e que “informação apropriada deve ser dada aos consumidores que queiram usar os seus serviços, incluindo o facto que a verosimilhança de a amostra poder ser usada para tratar uma criança é atualmente negligenciável, que as possibilidades terapêuticas futuras são de natureza muito hipotética e que até agora não há indicação que a investigação atual leve a aplicações terapêuticas específicas das células de cordão do próprio indivíduo”. “Portanto a informação tem de ser particularmente explícita no sentido que a autoconservação tem pouco valor no estado atual do conhecimento científico. Essa informação deve ficar clara em todos os meios, media, incluindo a Internet, e em quaisquer contratos que liguem os bancos comerciais aos seus clientes.”

O mesmo grupo considera que a principal objeção ética aos bancos privados de sangue do cordão é a promoção, perante o casal com uma gravidez em curso, dos benefícios futuros do armazenamento autólogo do cordão como um seguro biológico para tratar doenças para as quais “não existe no presente evidência clínica da validade desse tratamento” (EGE, 2004).

Também a recomendação do Conselho da Europa (COE, 2004) é de que “se foram estabelecidos bancos de sangue do cordão, estes devem ser baseados na doação altruísta e voluntária de sangue do cordão e usados para transplantes alogénicos e investigação relacionada . O COE afirma ainda que “onde forem estabelecidos bancos autólogos de sangue do cordão, o material de informação promocional fornecido às famílias deve ser exato, e que deve sr obtido consentimento informado completo.”

O *Quality Assurance Working Group* da WMDA desenvolveu

recentemente recomendações para a qualificação e treino do pessoal que recruta doadores de células estaminais adultas (Schmidt *et al.*, 2012).

Entretanto, face à situação de crise económica que se vive em muitos países, e com a preocupação da continuidade dos bancos já estabelecidos, o mesmo grupo da WMDA desenvolveu também guias sobre estabelecer um programa organizacional de resiliência, dirigido aos bancos de doadores, para que iniciem já um processo com requisitos mínimos de preparação e mitigação para resposta à crise, continuidade de operações, recuperação de desastres e manutenção e revisão continuadas, e que incluam aspetos de cooperação internacional, tendo em vista a resiliência do banco face a incidentes que possam por em causa a procura e seleção de doadores, a doação de células estaminais e até o seu transporte (Pingel *et al.*, 2012).

## 2. Considerações éticas

O “estado da arte” no que se refere à realidade científica e às perspectivas clínicas presentes e futuras da utilização do sangue do cordão umbilical para fins terapêuticos não permite quaisquer dúvidas quanto à necessidade da instituição de “bancos de sangue do cordão umbilical, tecido do cordão umbilical e placenta”: é indispensável poder dispor da conservação de uma quantidade muito significativa de unidades de sangue para que seja real a possibilidade de utilização do sangue do cordão umbilical para transplante alogénico de células hematopoiéticas para tratamento de doenças hematológicas, sabendo-se que “um banco de sangue do cordão umbilical” deverá dispor de um mínimo de 50.000 amostras de qualidade e não esquecendo que apenas cerca de 10% das amostras recolhidas apresentam todas as características necessárias a um futuro transplante.

Este “bancos de sangue”, para além de etrem de obedecer a estabelecidos critérios de qualidade técnico-científica, têm também de cumprir alguns requisitos éticos fundamentais

que legitimem a sua prática, isto é, que garantam o respeito pela dignidade das pessoas envolvidas e a justiça social da comunidade onde se implantam.

Os requisitos éticos, neste âmbito, são essencialmente de dois tipos: um relativo à qualidade da informação prestada, o qual se coloca sobretudo no plano pessoal, em particular aos potenciais dadores/clientes dos “bancos”, mas também num plano coletivo, à sociedade em geral, e que se fundamenta no direito de informação que assiste a todos os cidadãos, um outro relativo à acessibilidade dos “bancos”, o qual se coloca sobretudo no plano social, quer (em particular) aos potenciais dadores, quer (em geral) aos potenciais beneficiários, e que se fundamenta na equidade que tem de regular todas as relações sociais numa sociedade democrática justa.

A nossa reflexão ética incidirá, pois, sobre estes dois aspetos abrangentes.

### **2.1. Qualidade da informação**

A transmissão de informação constitui uma exigência ética essencial, originária na reflexão bioética, que se tem afirmado como princípio fundamental, normativa de ação e requisito procedimental de toda a prática biomédica, isto é, que se torna exigível, respetivamente, tanto antes do desencadear de uma ação, como na sua estruturação e também na legitimação do modo como se desenrola.

A qualidade da informação, no domínio em que nos situamos, reporta-se, em termos gerais, à transmissão objetiva e (tanto quanto possível) neutra de todos os dados relevantes sobre uma determinada matéria que diz respeito a outrem e em relação à qual se lhe solicita uma tomada de decisão, sendo tanto indispensável num plano individual, para a obtenção de consentimento, como exigível no plano social, para a publicitação de uma atividade socioprofissional em que o cidadão se pode vir a tornar parte interessada.

### 2.1.1. Consentimento

O consentimento é hoje frequentemente entendido como o ato de assentimento de uma pessoa a uma ação específica que sobre ela recai, o qual se regista, por escrito, em formulário próprio. Porém, tal corresponde apenas à fase final de um processo de diálogo, em que o consentimento autêntica e efetivamente consiste, durante o qual quem detém a informação a transmite ao seu principal interessado, à medida do desejo deste e da sua capacidade de assimilação, dando-lhe oportunidade para satisfazer dúvidas, solicitar informações complementares, procurar outras fontes de informação, refletir, devendo ainda confirmar que a informação foi corretamente entendida. Só então tem lugar a tomada de decisão, que poderá corresponder ao ato formal de assentimento (ou de recusa).

O consentimento, problemática precursora e originária da bioética, tem vindo a ser instrumentalmente reduzido de um processo de diálogo a um ato formal, afirmando-se cada vez menos como um requisito ético para proteção do sujeito que o concede, para se converter cada vez mais numa obrigatoriedade jurídica para defesa da entidade que o solicita: perverte-se assim um processo ético num ato jurídico.

Para que o requisito de consentimento cumpra o desiderato que lhe dá origem, isto é, a legitimação de um determinado processo terapêutico ou de diagnóstico, bem como a colheita de material biológico, independentemente da finalidade a que se destina, terá de observar um enunciado de parâmetros que aqui especificamos, em função do presente tema particular, e que claramente vai para além do atualmente padronizado, a saber: autorização obtida pelos profissionais para (1) realizar a colheita; (2) aceder a documentação médica da mãe e do filho, existente na maternidade/serviço de obstetrícia; (3) realizar provas serológicas no sangue periférico, incluindo o teste para HIV; e (4) conservar amostras de sangue não utilizadas, para estudos de investigação científica e de controlo de qualidade, intercâmbio de informação com outras instituições e publicação de resultados. O conjunto destes quatro procedimentos *standard* está exclusiva-

mente articulado em função dos interesses da entidade responsável pela colheita do sangue do cordão umbilical, cordão e placenta e pela finalidade a atribuir-lhe, e exclusivamente direcionado para a legitimação jurídica do processo.

Importa, pois, restaurar o consentimento como processo ético de legitimação de uma prática, colocando a tônica no seu desenrolar-se e não apenas no seu termo, isto é, investindo nos procedimentos a implementar e não apenas na decisão a tomar, o que reclama uma maior atenção para as diversas componentes deste processo que procuraremos aqui seguidamente apontar.

#### *Responsabilidade pela transmissão da informação e pela obtenção do consentimento*

O responsável pela transmissão da informação relativa à possibilidade de colheita do sangue do cordão umbilical terá de ser sempre um profissional de saúde que assista regularmente a grávida – médico obstetra ou de clínica geral, enfermeiro –, o qual deverá ter adquirido previamente o conhecimento necessário para essa apresentação, em todas as suas vertentes (conservação em “bancos” públicos ou privados, ser descartado, conservado para fins terapêuticos ou de investigação, etc.) e suas respectivas implicações (diferentes níveis de acesso, custos associados, etc.), bem como para poder satisfazer quaisquer dúvidas que possam vir a ser colocadas (nomeadamente no que se refere a capacidades terapêuticas atuais). Só desta forma se pode garantir a qualidade da informação bem como um processo de tomada de decisão esclarecido e responsável que deve anteceder o consentimento também recolhido pelo mesmo profissional de saúde.

Atualmente, a maior parte dos médicos obstetras não presta esta informação por iniciativa própria e, mais frequentemente, apenas responde a questões que lhe possam vir a ser colocadas pela grávida ou casal, nem sempre dispondo de informação suficiente para proporcionar um pleno esclarecimento. Também frequentemente, a grávida ou casal tomam conhecimento desta possibilidade através de prospectos publicitários de “bancos de sangue do cordão umbilical” e dos

seus serviços, dispostos em *guichets* e/ou salas de espera de consultas de obstetrícia e centros de saúde. Regra geral, também não é o médico obstetra que recolhe o consentimento, exceto quando esta necessidade jurídica se coloca imediatamente antes do parto.

Este quadro comum, muito brevemente descrito, suscita diversos problemas éticos a atender.

Um primeiro é o de o médico não prestar a informação, nem tão pouco esta incumbência estar atribuída a qualquer outro profissional de saúde. Eis o que era compreensível quando apenas existiam “bancos de sangue” privados, uma vez que, nesta situação, a informação do profissional de saúde poderia estar eivada de conflito de interesses, por um eventual qualquer benefício próprio decorrente da prestação da informação. Porém, a partir do momento em que passaram a existir também “bancos” públicos, deixa de se justificar qualquer inibição na prestação da informação por parte do profissional de saúde que assista regularmente a grávida. Este, tendo obtido formação específica para o efeito, deverá tomar a iniciativa de disponibilizar a informação devida à grávida ou casal (tanto sobre “bancos” públicos como privados, num registo factual e objetivo) – única via para garantir a idoneidade da informação.

Um segundo problema grave é o que se refere ao facilitar o acesso a publicidade com interesse comerciais (sobre “bancos de sangue” ou outras), nomeadamente disponibilizando espaço, estabelecendo rotinas de distribuição e até mesmo eliminando a publicidade de “bancos” públicos ou de outros privados “concorrentes”.

Eis o que cai inexoravelmente no já apontado conflito de interesses, determinando de forma incontornável a ausência de qualidade na informação, pelo coartar e enviesamento deliberados da mesma.

#### *Informação a disponibilizar*

A questão da quantidade de informação a prestar sempre foi controversa, desde a origem da formulação da exigência do consentimento e da conseqüente tentativa de enunciação

da natureza e volume de informação a transmitir, tendo-se sempre evidenciado a impossibilidade de uma determinação objetiva, rigorosa e uniforme da informação devida. Com efeito, as variáveis para esta determinação são múltiplas e algumas de índole subjetiva, o que dita o fracasso de qualquer definição precisa. Afinal, o perfil psicológico da pessoa, bem como a situação específica em que se encontra, para além do diagnóstico e do prognóstico que se lhe referem, entre muitos outros aspetos da sua vida pessoal, influenciam a quantidade de informação a que está recetiva e que é mesmo capaz de assimilar. Por outro lado, a bibliografia científica relativa a uma dita patologia pode apresentar dados e posições contrários entre si, pelo que também não constitui critério de definição da informação a transmitir. Simultaneamente, este tipo de informação científica jamais seria o padrão informativo a seguir na medida em que não é acessível à compreensão da maioria dos cidadãos.

Hoje é amplamente consensual e tacitamente aceite que, em termos gerais, a exigência de informação a disponibilizar corresponde àquela que é tida por necessária para que uma pessoa comum possa tomar uma decisão consciente, livre e responsável.

Assim sendo, e retomando o já referido conjunto dos quatro procedimentos padronizados no âmbito da colheita de sangue do cordão umbilical, especificá-lo-íamos individualmente, em alguns dos seus requisitos mínimos, da forma que se segue. Primeiramente, a autorização para realizar a colheita exige informação sobre a ocasião em que se procede a esta, o meio pela qual se processa, indicação da pessoa responsável por este ato e explicação acerca da inexistência de riscos para o recém-nascido ou para a mãe.

A autorização para aceder a documentação médica da mãe e do filho, existente na maternidade/serviço de obstetrícia exige a referência precisa e rigorosa de quem acede a que tipo de informação, com que finalidade restrita e com garantia de total confidencialidade.

A autorização para realizar provas serológicas no sangue periférico, incluindo o teste para HIV, exige a indicação de to-

das a provas a realizar, sua respetiva justificação e garantia absoluta de privacidade (exceto no que estiver estabelecido como de notificação obrigatória).

A autorização para conservar as amostras de sangue exige a indicação de todas as finalidades possíveis para o “banco”, com a possibilidade de a mulher selecionar aquelas a que dá consentimento e, eventualmente, aquelas outras a que não dá. Neste contexto, sugere-se a elaboração de uma lista de usos eventuais para as células do sangue do cordão umbilical, cordão e placenta (tipo *check-list*), a apresentar à potencial dadora, para que ela se possa pronunciar sobre os destinos que considera admissíveis para o material biológico de origem fetal que vier a doar (“banco” público) ou entregar para conservação (“banco” privado). Importa ainda referir que nem todas as amostras recolhidas apresentam todas as características necessárias a um futuro transplante.

Para além dos aspetos agora brevemente apontados, a informação a prestar no processo de obtenção do consentimento exige ainda: uma indicação objetiva, rigorosa e atualizada sobre as capacidades efetivas e as potencialidades terapêuticas das células do sangue e tecido do cordão umbilical; a diferenciação inequívoca entre “bancos” públicos e privados, no que se refere às condições de conservação do material de origem fetal e células derivadas, bem como de acessibilidade ao mesmo; e o seu valor financeiro potencial, especificamente quando se destina à investigação científica. Neste âmbito, poderá justificar-se uma comparação entre as virtualidades das células hematopoiéticas colhidas no sangue do cordão umbilical e da medula óssea (e mesmo o diferente impacto da colheita no dador), bem como as aplicações futuras que esse material possa vir a ter.

Por fim, o processo de consentimento exige a confirmação, por parte do responsável pela transmissão da informação, da boa compreensão da mesma por parte da mulher ou do casal.

#### *Ocasão para a transmissão da informação e obtenção do consentimento*

A partir dos itens anteriores segue-se necessariamente que

a informação a prestar deve ser disponibilizada no decurso do acompanhamento pré-natal e, atendendo à necessidade de um período de tempo suficiente para a eventual formulação de questões, procura de informações adicionais e reflexão serena sobre todos os dados obtidos, convém que seja feito durante o segundo trimestre de gestação. Aconselha-se igualmente a revalidação do consentimento prestado na ocasião que antecede a efetivação da colheita do sangue do cordão umbilical.

A mulher que presta o seu consentimento deverá ter claramente presente de que dispõe da possibilidade de retirar o seu consentimento em qualquer momento até ao ato de colheita e processamento, não sofrendo por isso qualquer forma de penalização.

*Consentimento informado versus consentimento presumido:  
requisitos para um procedimento comum de colheita*

Consideramos que, no âmbito problemático do “consentimento”, e após a especificação dos requisitos que asseguram a qualidade da informação transmitida e a legiyimidade do processo que lhe assistiu na obtenção do “consentimento informado”, a questão mais premente e decisiva que se impõe é a da opção pelo modelo de consentimento a adotar: “informado” (*opting in*) ou “presumido” (*opting out*).

O “consentimento informado” foi o primeiro modelo a ser estruturado e é o que ainda hoje predomina no âmbito da biomedicina, quer na vertente de investigação, quer na clínica. Este exige que a pessoa sobre a qual recai uma ação particular exprima, de forma explícita, clara e inequívoca, o seu assentimento efetivo a essa ação (*opting in*), após ter obtido toda a informação pertinente para uma tomada de decisão consciente, livre e responsável.

O “consentimento presumido” é um modelo que surge tardiamente, na década de 90, no contexto específico da transplantação, ao qual ainda hoje se mantém restrito. Este fundamenta-se no pressuposto de que a maioria das pessoas consentiria, se lhe tivesse sido colocada a questão em vida, acerca da possibilidade de dação *post-mortem* dos seus órgãos e te-

cidos biológicos. Assim sendo, todo o cidadão vem a ser perspectivado pelo direito como um potencial dador, se bem que disponha, obrigatoriamente do ponto de vista ético, da prerrogativa de negar o seu consentimento (*opting out*) em vida, o que se sublinha só poder fazer se dispuser de informação sobre o seu estatuto de potencial dador.

Podemos acrescentar que, no consentimento informado ou efetivo, a pessoa sobre a qual recai a ação desempenha um papel ativo, desencadeando-se a ação apenas a partir da sua tomada de decisão, enquanto sujeito autónomo; no consentimento presumido ou tácito, a pessoa permanece passiva, sendo perspectivada como membro de uma comunidade para a qual pode contribuir com uma dádiva de si. O primeiro atribui prioridade à autonomia da pessoa, numa perspectiva individualista; o segundo valoriza o altruísmo (e a solidariedade) em prol da sociedade, numa perspectiva comunitarista.

O “consentimento presumido”, modelo que vigora em Portugal e Espanha no domínio da transplantação de órgãos, tecidos e células, foi formulado a nível internacional, como estratégia (bem sucedida) para aumentar o número de órgãos para transplante e diminuir a longa lista de espera de pacientes a aguardarem transplante. O contexto em que o “consentimento presumido” surge é caracterizado por uma generalizada escassez de órgãos, um aumento constante de candidatos a transplante, com uma percentagem muito significativa de mortes em lista de espera e, simultaneamente, pelo facto de muitos cadáveres considerados como potencialmente dadores não poderem ser utilizados por ausência de autorização expressa da pessoa em vida. A exigida autorização expressa no regime do consentimento informado fica então dependente dos familiares que, confrontados com essa possibilidade no momento em que sofrem a perda do seu familiar, e desconhecendo o que poderia ter sido a decisão do falecido, preferem recusar.

A partir do exposto, diríamos que o modelo de consentimento presumido parece poder facilmente estender-se ao domínio específico da doação de sangue do cordão umbilical, cordão e placenta para os “bancos de sangue” públicos. Os

“bancos de sangue” privados não podem obviamente ser contemplados nesta problemática, uma vez que mantêm uma relação apenas comercial com os seus clientes, os quais pagam o armazenamento e a conservação do material de origem fetal, sendo também os seus únicos respetivos beneficiários.

No caso da colheita para “bancos” públicos, importa fortemente intensificar o número de doações, não só porque um biobanco deverá possuir um mínimo de amostras para poder funcionar com qualidade, mas principalmente porque quanto mais amostras armazenar, maiores serão as probabilidades de compatibilidade com um qualquer paciente que careça de uma terapia com células estaminais. O facto do processo de colheita não ter quaisquer riscos para a mãe ou para o recém-nascido, e também o deste material de origem fetal não ter habitualmente qualquer uso e ser descartado e incinerado, sem qualquer autorização prévia, reforçam a opção pelo “consentimento presumido”.

No que se refere à aplicação de “consentimento presumido” no âmbito da atividade dos “bancos de sangue” públicos, existe pelo menos um importante e complexo aspeto prévio a considerar, relativo ao facto da doação não se realizar *post-mortem*. Com efeito, o “consentimento presumido” tem sido apenas aplicado na situação de falecimento do potencial dador, isto é, numa absoluta impossibilidade do sujeito dar o seu consentimento efetivo a partir do que se presume que, se a hipótese concreta lhe tivesse sido colocada, assentaria. No caso da colheita de sangue do cordão umbilical a mulher está em condições de ser informada e de decidir autonomamente pelo que o estabelecido modelo de consentimento presumido não se poderia aplicar, *strito senso*, à colheita de sangue do cordão umbilical.

Admitindo que consideramos a eventualidade de extensão do modelo de “consentimento presumido”, do domínio da transplantação para o da colheita de sangue do cordão umbilical, pela sua capacidade de facilitar um aumento muito significativo do volume de doações, reconhecemos a dificuldade ética de o propor, dado tratar-se sempre da colheita de material biológico de uma pessoa que se encontra em condi-

ções para dar ou recusar o seu consentimento. Mantendo, pois, o modelo de “consentimento informado” no domínio em apreço, pretendemos ainda estabelecer as melhores condições para aumentar o volume de doações, essencial para o bom funcionamento dos “bancos” públicos.

Neste aspeto, é importante recordar que, ainda hoje, muitos dos doentes com indicação para transplante de células da medula óssea ou de sangue do cordão umbilical não conseguem encontrar um dador compatível, em todos os registos e redes internacionais.

Assim sendo, preconizamos o estabelecimento de uma rotina de colheita do sangue do cordão umbilical, a todas as grávidas, para um “banco” público (próximo da assunção de um “consentimento presumido”), exigindo-se igual e previamente uma paralela rotina de informação durante o período de gestação, bem como a informação do procedimento a realizar no momento da colheita, sempre com a possibilidade de recusa por parte da mulher (no cumprimento do mais estrito “consentimento informado”) Desta forma, obedece-se aos mais elevados padrões éticos e potencializa-se maximamente o aumento do número de dadoras. Aliás, a mera rotina de informação sobre a possibilidade de doação durante o acompanhamento pré-natal, aumentará, só por si, e muito significativamente, o número de dadoras.

No presente âmbito problemático relativo ao consentimento expresso para colheita do sangue do cordão umbilical, conservação e utilização para as finalidades expressamente designadas, tem sido por vezes formulada uma questão relacionada e que se reporta à extensão da prerrogativa do consentimento ao recém-nascido, uma vez que este alcance a idade adulta. Não valorizamos, porém, esta questão devido a várias ordens de razões. Primeiramente, porque ela exigia uma tomada de posição prévia quanto ao proprietário do material biológico doado – a mãe ou o recém-nascido e futuro adulto – o que poderá não ser óbvio, mas se mantém pacífico enquanto a criança não atinge a maioridade. A partir daquele momento, o/a jovem poderia assumir a propriedade da amostra, se efetivamente lhe pertencer e não estiver anoni-

mizada (mantendo-se nas condições exigidas na colheita e utilização terapêutica o que está ainda por determinar). Porém, se no ato de dação ficar devidamente expressa a exclusão de qualquer utilização da amostra para uma finalidade com impacto na vida pessoal do (então) recém-nascido, minimizar-se-á qualquer eventual disputa futura sobre a propriedade da amostra. Além disso, não sendo a amostra para uso privado, quando depositada em “banco” público, é possível fazer-se a sua anonimização.

### 2.1.2. Divulgação pública

A qualidade da informação transmitida, que importa soberanamente assegurar como condição fundamental para a legitimidade de um processo de tomada de decisão, não é pertinente apenas no plano da relação interpessoal, em que tem lugar o consentimento, mas também no plano social, em que a notícia sobre a criação de “bancos de sangue do cordão umbilical” foi primeiramente divulgada.

Verifica-se que, especificamente no que se refere à possibilidade de conservação do sangue do cordão umbilical e ao seu potencial terapêutico (mas desde a revolução digital cada vez mais em relação a tantas outras inovações no campo da biomedicina), a informação é divulgada à generalidade dos cidadãos sob a forma de “notícia” ou de “publicidade”. No caso da “notícia”, referimo-nos à divulgação voluntária da informação por parte da comunicação social; no caso da “publicidade”, referimo-nos explicitamente à aquisição de espaço ou tempo publicitário por parte dos promotores. Em ambos os casos, porém, a informação transmitida aos cidadãos tem sido, em grande parte, da autoria dos promotores, carecendo de objetividade e rigor e, deste modo, não se apresentando com a qualidade exigida para legitimar eticamente a opção de cada pessoa em relação a esta matéria. Não será demais sublinhar que uma informação deficiente afeta a liberdade da pessoa; e que uma informação coartada, enviesada, hiperbolizada, é instrumentalizadora do processo de tomada de decisão da pessoa, que apenas formalmente poderá ser

dita livre, mas que decide condicionada por informação não fidedigna que lhe é transmitida.

No que diz respeito às notícias relativas aos “bancos de sangue” verificamos que resultam frequentemente do interesse jornalístico por um tema novo, com óbvio impacto num segmento muito significativo da população, e que não raramente se apresenta com clara dimensão sensacionalista. A informação é, regra geral, obtida junto dos que se apresentam como dominando o tema, o que normalmente decorre do facto de serem partes interessadas no mesmo, vindo a notícia a reproduzir a sua perspectiva sobre a matéria. Eis o que poderia ser mais facilmente ultrapassado se o jornalismo científico especializado estivesse mais desenvolvido. Neste caso, haveria possibilidade da divulgação de uma informação mais objetiva e completa e, assim também, mais rigorosa e de maior qualidade. Do modo presente, a notícia não parece ser substancialmente muito diferente da forma de divulgação assumidamente publicitária, ainda que se apresente mais convincente para os cidadãos o que, só por si, pode constituir um fator agravante de engano e sedução, ainda que não deliberado.

No caso da publicidade, só o cliente que solicita o anúncio é responsável pelo conteúdo do mesmo. A informação aí transmitida tende a ser engrandecida nos seus efeitos positivos ou realizações e minimizada, quando não absolutamente negligenciada, nos seus eventuais aspetos negativos ou limitações, para além de, destinando-se a influenciar opinião pública, ser já desenhada para cativar um público-alvo muito particular. A generalidade do público terá consciência destes aspetos, mas uma parte poderá ser atraída pelo que muitas vezes se apresenta como constituindo afinal a projeção de um desejo: o acesso a um antídoto para todas as doenças, a promessa de uma saúde eterna.

Uma outra forma de publicidade que desde muito cedo mereceu o forte investimento dos recém-criados “bancos de sangue” foram os prospectos de divulgação de informação, neste caso direcionados para o público-alvo de potenciais clientes – mulheres grávidas, e a serem disponibilizados em

espaços de frequência regular destas – salas de espera de consultas de obstetrícia ou saúde materno-infantil. A informação transmitida visa inequivocamente a angariação de clientes, tendendo a ser, mais uma vez, desproporcionada na descrição dos benefícios e equívoca na enumeração das realizações efetivas e das potencialidades futuras.

Tendo em atenção o requisito de algum sensacionalismo para a produção de uma notícia e da exigência de financiamento para publicidade, bem como para a elaboração de prospectos, são sobretudo empresas privadas que têm investido na divulgação pública da sua atividade. Em nenhum destes casos, porém, a qualidade da informação se encontra assegurada.

Os problemas éticos que se colocam a este duplo nível de divulgação pública – notícia e publicidade – são vários, entre os quais se destacam a hiperbolização dos benefícios e a produção calculada de um equívoco entre o que são perspetivas de resultados futuros e as possibilidades atuais, assim angariando clientes com base numa informação, respetivamente, otimista e desproporcionada, que não corresponde à realidade do “estado da arte”, e ainda incompleta, induzindo a interpretações distantes da verdade dos factos cientificamente comprovados.

Para além da identificação das práticas abusivas de divulgação acerca dos “bancos de sangue do cordão umbilical”, natureza e finalidade da sua atividade, a questão que nos parece fundamental neste plano, e que decorre da primeira, é a de determinar se a divulgação de atividades profissionais que se reportam à colheita e manuseamento de material biológico humano deve estar sujeita às mesmas regras de divulgação de qualquer outro bem comercializável ou se, pelo contrário, exigirá uma normativa específica. Sob uma perspetiva ética acrescentaríamos que o manuseamento de material biológico humano, particularmente o que contém informação importante sobre a pessoa e finalidades de ação com potencial de produção de uma nova realidade ou transformadora da realidade dada, pode assumir diferentes graus de sensibilidade, conforme o risco de instrumentalização da pessoa e de ofen-

sa à sua dignidade, para além de poder também envolver questões de privacidade e de não discriminação. Assim como o nível de proteção dos dados é hoje reconhecidamente proporcional à sensibilidade da informação envolvida, também o grau de qualidade da informação deveria ser proporcional ao impacto, presente e futuro para a vida da pessoa, da tomada de decisão que lhe compete. Neste contexto, cremos pertinente considerar a possibilidade de intervenção de uma entidade de supervisão ou fiscalizadora da qualidade da informação divulgada no caso específico de utilização de material biológico humano e, eventualmente, ponderar o desempenho que a entidade reguladora da saúde poderia ter neste âmbito.

## **2.2. Bancos de sangue do cordão umbilical, tecido do cordão umbilical e placenta**

Apontámos já que, na maioria dos apíses ocidentais, a criação de “bancos de sangue do cordão umbilical, tecido de cordão e placenta” privados antecedeu os públicos e que ambos coexistem hoje frequentemente nestes países, como se verifica em Portugal e em Espanha, existindo outros países (como a França ou a Itália) que dispõe apenas de “bancos” públicos, tendo proibido a instituição de privados.

Também já evidenciamos que os “bancos” privados e públicos são de natureza diferente, na medida em que os primeiros se constituem como empresas comerciais que prestam um serviço a quem o possa pagar e os segundos se constituem como organismos de prestação de serviços disponibilizados gratuitamente aos cidadãos que deles careçam. Por isso ainda, os privados procuram angariar clientes e os públicos esforçam-se por sensibilizar potenciais dadoras.

No que se refere aos princípios éticos orientadores, podemos igualmente apontar diferenças fundamentais entre os “bancos” privados e os públicos: estes invocam os princípios do altruísmo, da gratuitidade, da confidencialidade e da máxima qualidade; os privados, reclamam, do mesmo modo, os princípios da confidencialidade e da qualidade, sem que, to-

davia, possam reivindicar o do altruísmo e o da gratuidade. De facto, consideramos que apenas o respeito pela confidencialidade é comum a “bancos” privados e públicos e que, mesmo nesta circunstância, a percepção da sua obrigação não é absolutamente coincidente em ambos os tipos de “bancos”, afirmando-se entre os privados mais como uma imposição legal (inerente à relação contratual) que como uma resposta ética dos profissionais à privacidade da pessoa (imperativa à solicitude da dádiva de si).

No que se refere à qualidade, legalmente exigida a “bancos” privados e públicos, não se aplicam os mesmos padrões, nem se cumpre com um mesmo nível de exigência em ambos. Os “bancos” públicos, na obediência a elevados critérios de qualidade, internacionalmente instituídos, rejeitam a maioria das amostras (apenas cerca de 10% das amostras recolhidas apresentarão todas as características necessárias a um futuro transplante), enquanto os privados conservam praticamente todas as que lhes são entregues para depósito.

O princípio do altruísmo, obviamente ausente na prática dos “bancos” privados, pela sua natureza e finalidade, poderá ceder lugar ao da beneficência individual na medida em que se trata da disponibilização de um serviço com eventual incidência terapêutica no próprio ou seus familiares. A reduzidíssima probabilidade das aplicações do material biológico de origem fetal para o próprio dador fragiliza inevitavelmente a invocação deste princípio ético.

Por fim, não só o princípio da gratuidade está também ausente na prática dos “bancos” privados, como não tem qualquer pretensão equivalente. Pelo contrário, a rejeição dos princípios do altruísmo e da gratuidade questionam fortemente o cumprimento de um outro princípio ético fundamental, o da justiça. A existência exclusiva de “bancos” privados criaria um serviço para uma elite socioeconómica, reservado a quem o pudesse pagar na íntegra.

Entretanto, a coexistência de “bancos” públicos reduz a possibilidade de injustiça decorrente de uma discriminação económica na medida em que disponibiliza um serviço análogo a toda a população; o facto de não dispor de um serviço

personalizado, à semelhança do que se anuncia nos “bancos” privados, não chega a operar uma real discriminação entre dadores e não-dadores, em virtude das baixas probabilidades do material biológico de origem fetal vir efetivamente a ter uma ação terapêutica direta para o seu dador e também do acesso às amostras depositadas se fazer com base nas indicações médicas e em critérios de histocompatibilidade. A existência exclusiva de “bancos” públicos garantiria uma acessibilidade universal a células do sangue do cordão umbilical, cordão e placenta, em que o princípio da justiça consiste no atual contexto. Tal corresponderia à opção por um modelo igualitário da justiça, em que esta se exerce e cumpre através de uma igual distribuição dos bens. Eis o que não é admitido por um modelo libertário da justiça, forte nas democracias ocidentais e que exige o respeito integral dos direitos individuais, mesmo quando este se traduz na aquisição de serviços por uns quando os mesmos permanecem economicamente inacessíveis a outros.

Optando por qualquer um dos cenários expostos, o debate acerca da coexistência e da inter-relação entre “bancos” fica inevitavelmente em aberto.

*“Bancos” privados versus “bancos”  
públicos num sistema misto*

Em Portugal e em Espanha, à semelhança do que aconteceu em muitos outros países, a criação de “bancos” públicos foi posterior à de privados, instaurando-se assim um sistema misto, em que ambos os tipos de “bancos” coexistem.

Esta realidade tem merecido diferentes apreciações: desde a sua aceitação, tal como se apresenta, à sua rejeição, através da proibição dos “bancos” privados. Esta proibição apenas nos parece justificável e mesmo preconizável em países cujo primeiro “banco de sangue” instituído tem um estatuto público. Nestes casos, e atendendo a que não só as amostras conservadas pelo “banco” público têm uma probabilidade extraordinariamente superior de virem a ser utilizadas, mas também porque são de qualidade superior – aspetos já ante-

riormente apontados, não se vislumbram quiasquer benefícios sociais em poder dispor de “bancos” privados.

Não consideramos porém, razoável o eventual encerramento dos “bancos” privados em países onde vigora o sistema misto, desde que estes cumpram as exigências técnico-científicas e os requisitos éticos e legais já enunciados. Em sociedades livres, de regime democrático, não seria justificável avançar com a proposta da sua eliminação, contrariando a iniciativa privada de quem disponibiliza esses serviços e a possibilidade de opção das pessoas a eles recorrerem, desde que salvaguardados os requisitos antes expressos.

Entretanto, no caso de eventual encerramento de um “banco” privado, decorrente da falta de cumprimento das exigências técnico-científicas, dos requisitos éticos e legais ou por outras razões, importa garantir que as suas amostras não se percam, mas antes sejam entregues a um “banco” público, uma vez asseguradas as devidas obrigações legais das transações em curso. Acrescente-se que o inverso não será eticamente aceitável, isto é, o eventual encerramento de um “banco” público não poderá dar origem à transferência das amostras para um “banco” privado, numa óbvia violação do princípio da gratuidade e do altruísmo que esteve na base da doação daquelas amostras. As mesmas deverão ser transferidas para um outro biobanco que se reja pelos mesmos princípios éticos.

Neste contexto, há quem argumente que os “bancos” privados competem com os públicos, contribuindo assim para um mais lento aumento do número de amostras doadas aos “bancos” públicos. Aliás, de acordo com uma referência anterior, o número de amostras conservados em “bancos” privados é bastante superior ao das existentes em “bancos” públicos. Consideramos porém que, mesmo nesta situação, a solução a preconizar para aumentar o número de amostras de material biológico de origem fetal depositadas nos “bancos” públicos deve ser a de um maior investimento na informação objetiva, completa, rigorosa e cada vez mais alargada aos cidadãos acerca da existência dos “bancos” públicos, da sua natureza e finalidade, uma perspetiva construtiva e não restri-

tiva como seria a de eventual proibição e encerramento dos “bancos” privados existentes. É através de mais e melhor informação prestada à grávida e ao casal, e disponibilizada à sociedade em geral, que deve ser feita a necessária e urgente inversão do aumento de unidades conservadas em “bancos” públicos para um reforço do volume de amostras doadas aos “bancos” públicos.

Ainda neste âmbito, o que importa de sobremaneira enfatizar é a obrigatoriedade de existência de (pelo menos) um “banco de sangue do cordão umbilical, tecido do cordão umbilical e placenta” público em todos os países, nomeadamente em Portugal e Espanha, tal como se verifica já, de modo a garantir as mesmas condições de acesso a toda a população.

Uma outra problemática decorrente desta última, e certamente mais relevante, é a que incide sobre o relacionamento entre os “bancos” privados e públicos, no designado sistema misto. Consideramos que estas relações devem ser pautadas principalmente pela cooperação e jamais pela competição.

Para que tal se torne uma realidade, será primeiramente necessário que se proceda a uma rigorosa uniformização dos sistemas de colheita, manuseamento e conservação do material biológico de origem fetal dos “bancos” privados e públicos, e sempre de acordo com os padrões internacionais estabelecidos, especificamente os da WMDA. O cumprimento dos requisitos de qualidade deverá ainda, necessariamente, ser sujeito a um processo de acreditação, que proteja os interesses da grávida e do casal, garanta à sociedade a idoneidade das instituições e estabeleça as melhores condições para a possibilidade de utilização de unidades de sangue do cordão umbilical preservadas em “bancos” privados para transplantes alogénicos.

Simultaneamente, estas novas condições permitiriam igualmente a plena integração de todos os “bancos” em redes internacionais, assim se aumentando progressivamente a capacidade de intercâmbio e também se potencializando sucessivamente a capacidade de ação de cada um deles.

### **2.3. Acerca do “angue de cordão umbilical” como propriedade e da liberdade de dele dispor**

Não é raro iniciar uma reflexão sobre “bancos de sangue do cordão umbilical, tecido do cordão umbilical e placenta” pela questão, dita decisiva, “a quem pertence o sangue?”, remetendo a sua resposta de imediato para a proclamação do primado ético da “liberdade”, justificado pelo universalismo dos direitos humanos no seu sucessivo reiterar do valor superior da autonomia individual.

Não foi esta a nossa opção aqui por diversas ordens de razões. Primeiramente, considerámos que a moralidade dos direitos humanos, que informa toda a reflexão e prática bioéticas, permanece subjacente, de forma mais ou menos implícita, a toda a exposição aqui apresentada, nomeadamente na exigência de qualidade na informação a prestar e nos requisitos do consentimento como processo ético.

Em segundo lugar, considerámos que a resposta a esta questão é francamente pacífica, do ponto de vista teórico, tendo-a, aliás, já aflorado anteriormente. O sangue, como qualquer outra parte do ser humano, pertence ao próprio, na medida em que este se desenvolve como um sujeito autónomo, e, mesmo em situações em que a autonomia individual está comprometida, o acesso ao sujeito é sempre limitado e para benefício do próprio, na medida em que a sociedade protege os mais vulneráveis, incapazes de darem o seu consentimento.

Não consideramos, porém, que uma interpretação exclusivamente centrada no indivíduo e estruturada sob signo da liberdade esgote a identidade pessoal. Nenhuma pessoa se constitui em si mesma isolada ou independentemente dos outros, mas antes nasce e se desenvolve numa comunidade que a enforma e influencia no seu modo de ser. Assim sendo, importa tomar também em atenção a comunidade que condiciona a formação da pessoa e que a pessoa ajuda a construir, o que exige não apenas a reivindicação da liberdade mas também o exercício da responsabilidade. Decorrerá daqui que a pessoa tem obrigação de contribuir para a sociedade, por exemplo, através da doação de parte de si? A hipótese tem sido

frequentemente colocada no âmbito dos ensaios clínicos e, por vezes, também no domínio da transplantação. Não desenvolveremos, porém, aqui este debate que nos desviaria da linha reflexiva por que optámos para o presente Parecer.

Acrescentaremos apenas a este propósito que atos de altruísmo, no dar-se voluntária e gratuitamente aos outros, ou de solidariedade, na ajuda voluntária e gratuita àqueles que se reconhecem como desfavorecidos, não podem ser alvo de obrigações, mas apenas objeto de apelo. Como virtudes que são, dependem da disposição da pessoa, do seu caráter, não podendo ser impostas ou exigidas por outrem.

Do ponto de vista prático, a questão acerca da propriedade legítima do cordão umbilical e seus derivados foi já indiretamente respondida pela exigência de informação e da obtenção de consentimento, que evidencia o reconhecimento de que o material biológico em questão pertence à grávida. A questão complementar dos direitos do recém-nascido, uma vez tornado adulto, sobre o sangue do cordão umbilical foi igualmente abordada e cremos que satisfatoriamente resolvida através da restrição dos usos possíveis para o material biológico de origem fetal. Subsiste ainda uma outra interrogação interessante relativa ao facto de, até à criação de biobancos e da descoberta do potencial terapêutico deste material biológico, o mesmo ser descartado sem qualquer tipo de informação ou manifestação de consentimento o que, aliás, se continua a verificar na grande maioria dos partos. Compreender-se-á talvez assim melhor a admissibilidade de uma rotina de colheita. Ao mesmo tempo, assume-se assim, tacitamente, que o consentimento para contributos para biobancos apenas é exigido em relação ao que pode ter algum valor, o que nos conduziria a uma reflexão estimulante entre a atividade destes biobancos e a dação, *versus* venda, de material biológico humano.

Em síntese, sem beliscar o valor ético da liberdade, apelámos ao altruísmo e à gratuidade; sem minimizar o direito de pertença do sangue, estabelecemos condições legítimas para a sua disponibilização em benefício de toda a sociedade; sem nunca nos referirmos explicitamente aos direitos humanos,

exigimos o seu mais estrito cumprimento em todas as orientações que preconizámos.

### 3. Referências bibliográficas

Ballen K (2010). Challenges in umbilical cord blood stem cell banking for stem cell reviews and reports. *Stem Cell Rev and Rep* 6: 8-14

Ballen KK, Barker JN, Stewart SK, Greene MF, Lane TA; American Society of Blood and Marrow Transplantation (2008). Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 356-363

Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, Beaché GM, Wagner SG, Leri A, Hosoda T, Sanada F, Elmore JB, Goichberg P, Cappetta D, Solankhi NK, Fahsah I, Rokosh DG, Slaughter MS, Kajstura J, Anversa P (2011). Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet* 378: 1847-1857

Borlogan CV (2011). Bone marrow stem cell mobilization in stroke: a "boonhead" may be good after all! *Leukemia* 25: 1674-1686

Broxmeyer HE (2010). Umbilical Cord Transplantation: Epilogue. *Semin Hematol* 47: 97-103

Butler MG, Menitove, JE (2011). Umbilical cord blood banking: an update. *J Assist Reprod Genet* 28: 669-676

Centro Nacional de Dadores de Células de Medula Óssea, Estaminais ou de Sangue do Cordão (CEDACE) (2011)

Comité Consultativ National d

Éthique pour les Sciences de la Vie et la Santé, France (2012). Avis n° 117, Utilisation des Souches Issues du Sang de Cordon Ombilical, du Cordon lui-même et du Placenta et leur Conservation en Biobanques - Questionnement Étique. 23 fevereiro 2012

Conselho da Europa (2004). Recommendation Rec(2004)8 of the Committee of Ministers to member states on autologous cord blood banks. Disponível em: [wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=744641&Lang=en](http://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=744641&Lang=en); acedido a 22 julho 2012

Delaney C, Heimfeld S, Brashem-Stein C, Voorhies H, Manger RL, Bernstein ID (2010). Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med* 16: 232-237

Ende M, Ende N (1972) Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood. A new method. *Virginia Med Monthly* 99: 276-280

EGE, European Commission's Group on Ethics in Science and New Technologies (2004). Opinion of the European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission - Ethical Aspects of Umbilical Cord Blood Banking, N° 19, 16th March 2004. Disponível em: [ec.europa.eu/.../european-group-ethics/.../avis19...](http://ec.europa.eu/.../european-group-ethics/.../avis19...); acedido a 22 julho 2012

ESH, European Society of Haematology (2009) Adult Somatic Stem Cells: New Perspectives, Monaco, 26-28 Nov

Gluckman E, Ruggeri A, Rocha V, Baudoux E, Boo M, Kurtzberg J, Welte K, Navarrete C, van Walraven SM, for Eurocord, Netcord, World Marrow Donor Association and National Marrow Donor Program (2011). Family-directed umbilical cord blood banking. *Haematologica* 96: 1700-1707

Gluckman E (2009). Ten years of cord blood transplantation: from bench to bedside. *British J Haematol* 147: 192-199

Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C (1997). Outcome of cordblood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 337: 373-381

Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas-Devergie GWA, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, Cooper S, English D, Kurtzberg J, Bard J, Boyse EA (1989). Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *New Engl J Med* 321: 1174-1178

Harris DT (2009). Non-haematological uses of cord blood stem cells. *British Journal of Haematology* 147: 177-184

Jaroscak J, Goltry K, Smith A, Waters-Pick B, Martin PL, Driscoll TA, Howrey R, Chao N, Douville J, Burhop S, Fu P, Kurtzberg J (2003). Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood* 101: 5061-5067

Kögler G, Critser P, Trapp T, Yoder M (2009). Future of cord blood for non-oncology uses. *Bone Marrow Transplantation* 44: 683-697

Kögler G, Sensken S, Airey JA, Trapp T, Müschen M, Feldhahn N, Liedtke S, Sorg RV, Fischer J, Rosenbaum C, Greschat S, Knipper A, Bender J, Degistirici Ö, Gao J, Caplan AL, Colletti EJ, Almeida-Porada G, Müller HW, Zanjani E, Wernet P (2004). A New Human Somatic Stem Cell from Placental Cord Blood with Intrinsic Pluripotent Differentiation Potential *J Exp Med* 200: 123-135

Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JE, Halperin EC, Ciocci G, Carrier C, Stevens CE, Rubinstein P (1996). Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 335: 157-166

Kurtzberg J, Graham M, Casey J, Olson J, Stevens CE, Rubinstein P (1994). The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells* 20:275-284

Mathé G, Thomas ED, Ferrebee JW (1959) The restoration of marrow function after lethal irradiation in man: a review. *Transplant Bull* 6:407-409

Ministério da Saúde (2009). Despacho do n.º 14879/2009, de 2 julho, DR 126 II série, que determina a criação do Banco Público de Células do Cordão Umbilical

Palácios M. Bancos de Cordón Umbilical. Editorial Círculo Rojo-Investigación, Gijón

Pecora AL, Stiff P, Jennis A, Goldberg S, Rosenbluth R, Price P, Goltry KL, Douville J, Armstrong RD, Smith AK, Preti RA (2000). Prompt and durable engraftment in two older adult patients with high risk chronic myelogenous leucemia (CM1.) using ex vivo expanded and unmanipulated unrelated umbilical cord blood. *Bone Marrow Transplant* 25: 797-799

Pelosi E, Castelli G, Testa U (2012). Human umbilical cord is a unique and

safe source of various types of stem cells suitable for treatment of hematological diseases and for regenerative medicine. *Blood Cells Mol Diseases* 49: 20-28

Petersdorf EW (2010). The World Marrow Donor Association: 20 years of international collaboration for the support of unrelated donor and cord blood hematopoietic cell transplantation (WMDA White Paper). *Bone Marrow Transpl* 45: 807-810

Petrini C (2012a). Ethical issues in umbilical cord blood banking: a comparative analysis of documents from national and international institutions. *Transfusion* (in press); doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03824.x

Petrini C (2012b). European regulations on cord blood banking: an overview. *Transfusion* 52: 668-679

Pingel J, Case Jr. C, Amer B, Hornung III RA, Schmidt AH (2012). World Marrow Donor Association Crisis Response, Business Continuity and Disaster Recovery Guidelines. *Biol Blood Marrow Transpl* (in press)

Querol S, Gomez SG, Pagliuca A, Torrabadella M, Madrigal JA (2010). Quality rather than quantity: the cord blood bank dilemma. *Bone Marrow Transplant* 45: 970-978

Rao M, Ahrlund-Richter L, Kaufman DS (2012). Concise review: Cord blood banking, transplantation and induced pluripotent stem cell: success and opportunities. *Stem Cells* 30: 55-60

Redzko S., Przepiesc J, Zak J, Urban J, Wysocka J (2005) Influence of perinatal factors on hematological variables in umbilical cord blood. *J Perinat Med* 33: 42-45

Rosenthal J, Woolfrey AE, Pawlowska A, Thomas SH, Appelbaum F, Forman S (2011). Hematopoietic cell transplantation with autologous cord blood in patients with severe aplastic anemia: an opportunity to revisit the controversy regarding cord blood banking for private use. *Pediatr Blood Cancer* 56: 1009-1012

Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, Taylor PE, Stevens CE (1995). Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 10119-10122

Rubinstein P, Taylor PE, Scaradavou A, Adamson JW, Migliaccio G, Emanuel D, Berkowitz RL, Alvarez E, Stevens CE (1994) *Blood Cells* 20: 587-600

Rubinstein P (1993). Placental blood-derived hematopoietic stem cells for unrelated bone marrow reconstitution. *J Hematother* 2: 207-210

Schmidt AH, Amer B, Halet M, Hildebrand S, Sacchi N, for the Quality Assurance Working Group of the World Marrow Donor Association (2012) (letter). Qualifications and training of adult stem cell donor recruiters: recommendations by the World Marrow Donor Association. *Bone Marrow Transpl* (Epub 28 May) doi: 10.1038/bmt.2012.98

Shpall EJ, Quinones R, Giller R, Zeng C, Baron AE, Jones RB, Bearman SI, Nieto Y, Freed B, Madinger N, Hogan CJ, Slat-Vasquez V, Russell P, Blunk B, Schissel D, Hild E, Malcolm J, Ward W, McNiece IK (2002). Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 368-376

Sullivan MJ (2008). Banking on cord blood stem cells. *Nature Reviews Cancer* 8: 555-563 Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: the LateTIME randomized trial.

Traverse JH, Henry TD, Ellis SG, Pepine CJ, Willerson JT, Zhao DX, Forder JR, Byrne BJ, Hatzopoulos AK, Penn MS, Perin EC, Baran KW, Chambers J, Lambert C, Raveendran G, Simon DL, Vaughan DE, Simpson LM, Gee AP, Taylor DA, Cogle CR, Thomas JD, Silva GV, Jorgenson BC, Olson RE, Bowman S, Francescon J, Geither C, Handberg E, Smith DX, Baraniuk S, Piller LB, Loghin C, Aguilar D, Richman S, Zierold C, Bettencourt J, Sayre SL, Vojvodic RW, Skarlatos SI, Gordon DJ, Ebert RE, Kwak M, Moyé LA, Simari RJ: Cardiovascular Cell Therapy Research Network (2011). *JAMA* 306: 2110-2119

USA National Marrow Donor Program (NMDP). CBU Standard Criteria and Testing ([www.marrow.org](http://www.marrow.org))

Van Haute I, Lootens N, De Smet S, De Buck C, Verdegem L, Vanheusden K, Pinxteren J, Vandekerckhove B. Viable CD34+ stem cell content of a cord blood graft: which measurement performed before transplantation is most representative? *Transfusion* 44: 547-554

Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, Ebina W, Mandal PK, Smith ZD, Meissner A, Daley GQ, Brack AS, Collins JJ, Cowan C, Schläger TM, Rossi DJ (2010). Highly Efficient Reprogramming to Pluripotency and Directed Differentiation of Human Cells with Synthetic Modified mRNA. *Cell Stem Cell* 7: 1-13

Watts KL, Delaney C, Humphries RK, Bernstein ID, Kiem HP (2010). Combination of HOXB4 and Delta-1 ligand improves expansion of cord blood cells. *Blood* 116: 5859-5866

Zhang Y, Chai C, Jiang XS, Teoh SH, Leong KW (2006). Co-culture of umbilical cord blood CD34+ cells with human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng* 12: 2161-2170