

Biorrepositórios e Biobancos: inovação estratégica em Saúde Pública

Biorepository and Biobank: strategic innovation in the Public Health Service

RIALA6/1573

Juliana Mariotti GUERRA*, Neuza Kasumi SHIRATA, Lidia Midori KIMURA, Suely NONOGAKI

*Endereço para correspondência: Núcleo de Patologia Quantitativa, Centro de Patologia, Instituto Adolfo Lutz. Avenida Doutor Arnaldo nº 355, 7º andar, Laboratório 705, Cerqueira César, CEP 01246-902, São Paulo/SP. Tel.: 11-3068-2874, fax 11-3068-2871. E-mail: jumariotti.vet@gmail.com

Recebido: 31.07.2013 - Aceito para publicação: 22.10.2013

RESUMO

Os avanços tecnológicos das últimas décadas catalisaram transformações sociais e econômicas, que influenciaram decisivamente nos padrões da morbimortalidade populacional. No Brasil, a heterogeneidade deste padrão é muito visível e complexa, em função de sua grande extensão territorial, do significativo número de habitantes e das diferenças socioeconômicas e culturais. Com o aumento da expectativa de vida e o envelhecimento da população brasileira, observa-se o aparecimento cada vez mais frequente de doenças crônicas não transmissíveis. As mudanças climáticas e as condições higiênico-sanitárias, ainda deficientes em algumas regiões, podem propiciar o recrudescimento das doenças infectocontagiosas. Em face dessas transformações, faz-se necessário que o sistema de vigilância epidemiológica seja reestruturado para adequar aos novos cenários epidemiológicos, identificar novos riscos, prever e conter a expansão de áreas com riscos preexistentes de disseminação, propagação e redução das doenças. Um dos pontos cruciais desta reestruturação é o armazenamento correto e adequado das amostras biológicas, por meio da criação de biorrepositórios e biobancos, que possibilitará a aplicação de novas tecnologias para detecção, investigação e respostas às situações de surtos, epidemias e pandemias, com benefícios à pesquisa e assistência na área de saúde. Esta revisão demonstra a importância dos biobancos e biorrepositórios em Saúde Pública.

Palavras-chave. bancos de tecidos, vigilância epidemiológica, doenças transmissíveis, biologia molecular.

ABSTRACT

Technologic improvements of the last decades have accelerated the social and economic transformations, which played a decisive role on the population morbid-mortality patterns. In Brazil, however, the heterogeneity of this pattern is quite visible and complex, due to its large territory, high inhabitant numbers and socioeconomic and cultural differences. Owing to the increase of life expectation, a rise and a frequent non-transmissible chronic diseases occurrence were observed. Climatic changes and deficient sanitary conditions in some regions may induce the resurgence of infectious diseases. In view of these changes, the system of epidemiological surveillance has to be compelled to restructure and to adapt to the new epidemiological scenarios, to identify the new risks, to predict and to restrain the spread of risk areas with preexisting dissemination, spread and for reducing diseases. One of the crucial points of this restructuring is the correct and proper storage of biological samples by producing bio-repositories and biobanks, in order to apply the new technologies for detecting, investigating and responding to outbreaks, epidemics and pandemics, with clear benefits to healthcare research and assistance. The present review aimed at demonstrating the importance of biobanks and biorepositories for Public Health.

Keywords. tissue banks, epidemiological surveillance, communicable disease, molecular biology.

INTRODUÇÃO

Os avanços técnicos e científicos observados na última década criaram novos paradigmas, sobretudo na área da saúde. Até recentemente, os geneticistas eram como os primeiros cartógrafos traçando os limites litorâneos apenas com bússolas e blocos de anotações. O mapa do genoma humano, como um mapa antigo do mundo, foi esboçado com traços tortos e incertos. No ano de 2000, a conclusão do Projeto Genoma Humano trouxe mudanças, produzindo o primeiro esboço molecular do corpo humano. Com o tempo, este rascunho pôde tornar-se um atlas detalhado de prevenções, diagnósticos e curas para os mais variados tipos de doença.

Esse alavanque do conhecimento, principalmente nas áreas de genética, terapia celular, biologia molecular e bioinformática, mudou os rumos da pesquisa básica, clínica e translacional, gerando uma crescente necessidade de armazenamento de materiais biológicos e informações clínicas relativos aos mesmos em biobancos e biorrepositórios^{1,2}.

Pesquisas com biobancos e biorrepositórios são essenciais para identificar características biológicas que auxiliem nas investigações das relações entre o risco e o desenvolvimento das várias doenças infecciosas e crônico-degenerativas. Assim, o objetivo dessa revisão é demonstrar a importância dos Biobancos e Biorrepositórios para o desenvolvimento de pesquisas que propiciem um efetivo planejamento de estratégias para os Programas de Prevenção em Saúde Pública.

Conceito

Algumas vezes os termos "biobanco" e "biorrepositório" são erroneamente utilizados como sinônimos para descrever a infraestrutura e os procedimentos relacionados à coleta, processamento, armazenamento e utilização de material biológico na pesquisa em saúde. Uma explicação para tal uso seria que o termo "biobanco" é relativamente novo. Segundo Elger e Caplan³, a primeira vez que tal termo apareceu no PubMed foi em 1996, no artigo de Loft e Poulsen⁴ - Risco de câncer e danos oxidativos do DNA em homens - da revista *Journal of Molecular Medicine*, mas esse termo não foi usado com frequência até 2000. Ainda a palavra é empregada para expor uma gama de repositório de material biológico humano.

A Organização Mundial de Saúde⁵ define biobanco como uma coleção organizada de material

biológico humano e informações associadas, coletados prospectivamente e armazenados para fins específicos de pesquisa conforme recomendações e/ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas. Os materiais biológicos são gerenciados pelo biobanco e compartilhados em projetos e pesquisa colaborativos. Já o biorrepositório, por sua vez, é definido como um prédio, sala ou container no qual são armazenados espécimes biológicos, seja para uso clínico ou de pesquisa. Um biorrepositório pode ser uma organização formal ou uma coleção informal de materiais no freezer de um pesquisador.

A Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD)⁶ usa o termo "Centro de Recursos Biológicos" (BRC) para abranger não apenas os repositórios, mas também os prestadores de serviços relacionados com a investigação que coletam material biológico e informações associadas relevantes. A Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC) usa o termo desenvolvido pela OECD⁷, com foco nas coleções de espécimes humanos, para pesquisa de câncer. Contudo, as questões éticas levantadas quando amostras biológicas e as informações associadas são usadas na pesquisa em saúde, diferem quando se trata da aquisição sistemática de bioespécimes humanos vislumbrando um futuro uso em relação coleta de amostras, limitada por um pesquisador para abordar uma questão que já foi estabelecida.

No Brasil, a Resolução 441/2011 do Conselho Nacional de Saúde⁸ considera biobanco uma coleção organizada de material biológico humano e informações associadas, coletado e armazenado para fins de pesquisa, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade e gerenciamento institucional, sem fins comerciais. O biorrepositório, por sua vez, é uma coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais. À primeira vista, podem parecer sutis as diferenças entre as definições, porém as implicações éticas e operacionais revelam com maior profundidade a discrepância entre biobancos e biorrepositórios.

O armazenamento de materiais biológicos humanos e animais em biobancos e biorrepositórios é considerado uma atividade prioritária e estratégica para

pesquisa em biomedicina^{5,9} e definido como um dos temas de inovação em saúde pública pelo Ministério da Saúde¹⁰.

Classificação e tipos

Os biobancos e biorrepositórios podem abrigar uma gama de materiais biológicos - fluídos corporais (sangue, urina, líquido), células, tecidos parafinados e moléculas (DNA, RNA e proteínas) – e diferirem segundo o objetivo da amostragem¹¹.

Os biorrepositórios são constituídos a partir de um projeto específico sob responsabilidade do coordenador da pesquisa. Já os biobancos, podem ser dirigidos pelo governo, organizações sem fins lucrativos e empresas privadas e ter propósitos clínicos (transplantes, transfusões de sangue, diagnósticos genéticos), de pesquisas (estudos de farmacogenética, investigação de doenças neurodegenerativas, de gêmeos homozigóticos, populações isoladas), legais, educacionais e outros¹².

Existem vários tipos de biobancos cujas classificações variam consoante os autores. Por exemplo, de acordo com OECD - Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases⁶, Riegman et al.¹³, Tutton¹⁴, os biobancos podem ser de três tipos: 1) biobancos populacionais; 2) biobanco para estudos epidemiológicos de doenças específicas e 3) biobancos para biomarcadores de doenças específicas. Por sua vez, Harris e seus colaboradores¹⁵ classificam os biobancos de acordo com a sua finalidade. Segundo a tipologia dos autores, os biobancos podem incluir: 1) amostras residuais colhidas durante intervenções de cuidados de saúde, com finalidades terapêuticas e/ou de diagnóstico, incluindo neste grupo as colheitas de amostras de tumores; 2) amostras colhidas durante ensaios clínicos; 3) amostras colhidas para projetos de investigação específicos; e 4) amostras colhidas para biobancos populacionais. Por outro lado, Zielhuis¹⁶, simplificando a classificação, refere a existência de apenas dois tipos: os populacionais e os clínicos.

Estudos prospectivos, em grande escala, possuem várias vantagens para quantificação fidedigna e abrangente dos efeitos combinados de estilo de vida, meio ambiente, genótipo e outros determinantes das doenças. Em particular, eles permitem o estudo de uma ampla gama de condições, que evitam viés de memória como em caso de exposições avaliadas antes do desenvolvimento da doença, e permitem a investigação de fatores afetados pelo progresso da doença e consequente tratamento.

Em contraste, biobancos clínicos, concentrados em categorias específicas de doença, permitem estudos de casos-controle eficientes (por exemplo, para investigar interações gene-ambiente), bem como estudos de prognósticos- por exemplo, para investigar interações gene-tratamento^{1,5,6}.

Aplicações

Nos últimos anos, as inovações tecnológicas na área da saúde permitiram a análise de um grande número de dados obtidos através de diversos biomarcadores simultâneos, possibilitando o desenvolvimento de linhas de pesquisa para identificação e aplicação de fatores de risco, exposição, detecção precoce, diagnóstico, prognóstico e terapêutico em diferentes situações clínicas. Adicionalmente, extensivos esforços em busca de novas drogas de alvo molecular e novos processos diagnósticos para a indicação e monitoramento de seu uso vêm sendo desempenhado pelo meio acadêmico e iniciativas farmacêuticas privadas¹.

Isso fortaleceu uma nova área do conhecimento biomédico, conhecida como medicina translacional calcada na integração das ciências básicas, ciências sociais e ciências políticas com o objetivo de aperfeiçoar os cuidados aos pacientes e desenvolver medidas preventivas que não devem ser esgotadas somente pela provisão de recursos proporcionados pelos Serviços de Saúde¹⁷.

Para a rápida progressão desses estudos, o acesso a materiais biológicos e produtos moleculares de alta qualidade, bem documentados com informações clínicas é um ponto crucial, principalmente durante o processo de validação dos achados produzidos pela pesquisa experimental¹.

Do ponto de vista clínico e assistencial, o armazenamento de diferentes tipos de materiais biológicos humanos, como sangue periférico, urina ou fragmentos de tecidos biopsiados, promove condições para que os mesmos possam se beneficiar de inovações tecnológicas e desenvolvimentos de novas moléculas em medicina personalizada¹⁶. Em muitos casos, é importante para os pacientes e seus familiares que outros testes, anteriormente inexistentes, sejam oferecidos. A aplicação destes ensaios é sempre mais efetiva, se realizada na amostra do paciente afetado, ao invés de algum familiar, sendo este um requisito imprescindível para realização da maioria dos exames. Dessa maneira, o benefício de algumas novas técnicas somente é possível caso as

amostras dos pacientes tenham sido armazenadas em condições adequadas¹.

Atualmente, uma grande variedade de biobancos estão em funcionamento em universidades, hospitais, empresas e entidades sem fins lucrativos em todo o mundo. Alguns exemplos incluem^{18,19}: United Kingdom Biobank, Duke Biobank, University of Pennsylvania Tumor Tissue Bank, Biorepository Vector Nacional Gene – Indiana University School of Medicine, Mayo Clinic Biobank, Da Vinci European Biobank, Genetic Alliance Biobank, Washington University Translational Cardiovascular Biobank, focados principalmente no estudo de doenças crônicas não-transmissíveis.

Nessa mesma linha, no Brasil, encontra-se o Biobanco do Hospital A.C. Camargo e o Banco Nacional de Tumores do Instituto Nacional do Câncer, ambos relacionados à pesquisa em oncologia, que juntos já colecionam mais de 80.000 amostras de aproximadamente 20.000 pacientes²⁰. Além disso, outras instituições também apresentam repositórios de materiais biológicos (Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Laboratório de Neurociências, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas de Curitiba) focados no estudo de doenças psiquiátricas e degenerativas cerebrais, cardiovasculares e metabólicas^{1,21}.

No entanto, o desenvolvimento dos sistemas de transporte, a globalização comercial, o movimento populacional, as mudanças climáticas e ambientais são alguns dos fatores que têm favorecido, nas últimas décadas, a dispersão de microorganismos. Mundialmente, uma em cada três mortes é causada por doenças infecciosas ou de notificação, como HIV/AIDS, sarampo, malária, tuberculose, sendo que mais de 75 % dessas mortes ocorrem em países em desenvolvimento²². Porém, apenas 10 % das pesquisas mundiais abordam essas enfermidades. Entre 1975 e 1999, aproximadamente 1 % das novas drogas disponíveis eram utilizadas para doenças tropicais e tuberculose²³.

No Brasil, no ano de 2001, as doenças infecciosas e parasitárias representaram a segunda causa de internações na Região Nordeste, e a terceira e quarta causas de internações, respectivamente, nas Regiões Sul e Sudeste²⁴. Apesar de algumas enfermidades apresentarem tendência declinante em sua incidência como a poliomielite, a coqueluche, o tétano neonatal, muitas outras doenças emergentes e reemergentes dominaram o cenário da saúde brasileira. Uma definição adequada para essas enfermidades é descrita pelo CDC – Center

for Disease Control - EUA²⁵ como doença infecciosa clinicamente distinta, que tenha sido recentemente reconhecida, ou uma doença conhecida cuja incidência esteja aumentando em um dado lugar ou entre uma população específica, respectivamente.

O acesso a biobancos e biorrepositórios de materiais biológicos oriundos de pacientes com doenças infecciosas, associado a informações clínicas detalhadas tem valor imensurável tanto para fins de pesquisa como de assistência direta a pacientes, com óbvios benefícios para toda sociedade e grande impacto no âmbito da Saúde Pública¹.

Nesse cenário, destaca-se o Biobanco espanhol de HIV^{26,27}, que armazena diversos materiais biológicos de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, voltado para estudos translacionais na área, além dos diversos consórcios multicêntricos para pesquisa em tuberculose²⁸, também armazenando sangue, soro, escarro e outros tecidos de pacientes infectados. Poucos biobancos nacionais foram estabelecidos nos países em desenvolvimento como Chinese Kadoorie²⁹, o Mexican Biobank³⁰ e o Gambian National DNA Bank³¹. Estes teriam um grande potencial para pesquisa em doenças infecciosas e parasitárias, mas exploram pouco as amostras biológicas com essas suspeitas, sendo que grande parte dos estudos foi baseado em casos de tuberculose e malária^{28,32}.

Desafios

Um grande esforço vem sendo realizado pela comunidade científica internacional durante os últimos anos, a fim de normatizar processos para coleção de amostras biológicas¹. Países, como a Dinamarca³³ na década de 1990 e a Espanha³⁴ em 2007, estabeleceram normas legais específicas para esse tipo de atividade de pesquisa. A Organização Mundial da Saúde e várias outras instituições têm proposto diretrizes com a mesma finalidade³⁵⁻³⁸.

No Brasil, as diversas Resoluções de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em destaque, RDC n°67/08³⁹, RDC n°220/06⁴⁰, RDC n°33/06⁴¹ e RDC n°29/08⁴² estabelecem o funcionamento de bancos de tecidos oculares, musculoesqueléticos e células germinativas. Além disso, a Resolução 441/2011⁸ do Conselho Nacional de Saúde estabeleceu uma normatização para uso e armazenamento de material biológico humano com finalidade de pesquisa.

No entanto, apesar de todos esses esforços e da clara relevância da estruturação de biorrepositórios

e biobancos para acompanhar o desenvolvimento biotecnológico mundial, a normatização, mesmo em nível internacional, ainda é uma atividade que permanece relativamente fragmentada¹. As dificuldades apontadas na literatura nesse quesito incluem: (a) dificuldades logísticas individuais e regionais; (b) heterogeneidade nos protocolos para coleta, transporte, armazenamento e processamento pré-analítico das amostras; (c) falta de consistência e consenso na coleção de dados, anotação de espécimes e normas de uso das amostras depositadas^{1,13,43,44}.

No entanto, para tentar contornar essas dificuldades algumas instituições internacionais estão ativamente engajadas em conduzir e normatizar atividades relacionadas aos biobancos e biorrepositórios em uma escala global, com a meta final de qualificar a pesquisa biomédica promovendo interações entre as organizações envolvidas em armazenamento de materiais biológicos mundialmente, considerando as necessidades de desenvolvimento científico e tecnológico, a adequação bioética da utilização dessas amostras e o respeito aos Direitos Humanos^{1,45,46,47,48}.

No que concerne às questões éticas, um dos pontos fundamentais da discussão é relativo ao termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes. Enquanto que para biorrepositórios a Resolução CNS 441/11⁰⁸, complementando a Resolução CNS 347/05⁴⁹, prevê o uso de um formulário específico para o projeto em andamento, sendo necessária nova autorização para outras pesquisas; para Biobancos a mesma permite termos mais abrangentes e generalistas para o uso do material em estudos futuros.

Os biobancos e os biorrepositórios requerem infraestrutura com instalações adequadas para manutenção das amostras e mecanismos de segurança de acesso e controle de temperatura local, além de uma equipe técnica muito bem treinada^{48,49}. Além disso, equipamentos para o processamento das amostras devem ser contemplados juntamente com os protocolos e processos determinados por cada instituição. Do ponto de vista gerencial, as informações relativas às amostras devem ser organizadas e arquivadas permitindo o levantamento de dados para pesquisa e novos exames assistenciais futuros¹.

Logo, a estruturação e a manutenção de biobancos apresentam um custo operacional perene e caro. Tais despesas não financiam a pesquisa em si, mas custeiam a estrutura e os instrumentos que auxiliarão

no desenvolvimento da pesquisa. Mesmo sendo primordiais, tais custos não são facilmente cobertos por órgãos de financiamentos de pesquisas, universidades ou outras fontes, que tendem a financiar a pesquisa básica ou aplicada diretamente na forma de reagentes e insumos. Assim, qualquer biobanco precisa ter um modelo de financiamento sólido que permite tanto a sua configuração inicial, quanto sua operação ao longo do tempo. Ele também precisa se encaixar no sistema nacional de inovação. Sendo assim, uma das principais ações de governança de um Biobanco é desenvolver uma estratégia para ligar a rede da pesquisa à dos potenciais financiadores e apoiadores dessa estrutura. Para isso, os biobancos podem seguir um modelo empresarial, muitas vezes através de parcerias público-privadas; um modelo biossocial, em que grupos de pacientes ativistas promovem, financiam e facilitam a criação e o funcionamento do biobanco, ou um modelo público, onde o biobanco é mantido principalmente por meio do repasse de verbas estatais e de organizações de financiamento de pesquisa sem fins lucrativos⁵⁰.

Considerações Finais

Em suma, a estruturação e manutenção de repositórios de informações e materiais biológicos geram inúmeros desafios para as mais diversas áreas do conhecimento, contemplando questões relativas às condições ideais de armazenamento destes materiais biológicos e suas informações associadas desde o ponto de vista da gestão energética, dos recursos humanos, das condições técnicas, de compartilhamento e dos aspectos éticos, legais e sociais.

REFERÊNCIAS

1. Ashton-Prolla P, Clausell N, Fernandes MS, Matte U, Bittelbrunn AC, Melissa Prade Hemesath MP, et al. Biobanco do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: aspectos técnicos, éticos, jurídicos e sociais. *Rev HCPA*. 2009;29(1):74-9.
2. Bravo E, Napolitano M, Santoro F, Belardelli F, Federici A. The Italian hub of population biobanks as a potential toll for improving public health stewardship. *Biopreserv Biobank*. 2013;11(3):173-5.
3. Elger BS, Caplan AL. Consent and anonymization in research involving biobanks: differing terms and norms present serious barriers to an international framework. *Embr Rep*. 2006;7(7):661-6.
4. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med*. 1996;74:297-312.
5. World Health Organization (WHO) -IARC. Common minimum technical standards and protocols for biological resource centres dedicated to cancer research. Lyon: WHO; 2007.
6. Organisation for Economic Cooperation and Development -OECD.

- Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases. Paris, OECD (ed.), 2009. [acesso 2013 Jun 28]. Disponível em: [http://www.oecd.org/science/biotech/44054609.pdf].
7. OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centers - General Best Practice Guidelines for all BRCs. Paris, OECD (ed.), 2007. [acesso 2013 Jun 28]. Disponível em: [http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf].
 8. Brasil. Ministério da Saúde. CNS. Resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011. Armazenamento e utilização de material biológico humano com finalidade de pesquisa. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 18 set. 2011. Seção 1, p.60.
 9. Organisation for Economic Cooperation and Development-OECD. Biological Resource Centers: underpinning the future of life sciences and biotechnology. OECD Ed. 1-66, 2001.
 10. Ministério da Saúde -MS. Organização Pan-Americana da Saúde 2011. [acesso 2013 Mai 28]. Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/inovacao_temas_estrategicos_saude_publica_v1.pdf].
 11. Canazzo L, Tozzo P, Pegoraro R. Biobank research on oncological residual material: a framework between the rights of the individual and the interest of society. *BMC Med Ethics*. 2013;14(17):3-7.
 12. Sak J, Pawlikowski J, Goniewicz M, Witt M. Population biobanking in selected European countries and proposed model for a Polish national DNA bank. *J Appl Genet*. 2012;53(2):159-65.
 13. Riegman PHJ, Morente MM, Betsou F, de Blasio P, Geary P, Marble Arch Working group. Biobanking for better Healthcare. *Mol Oncol*. 2008;213-22.
 14. Tutton R. Banking expectations: reflections on the promises of biobanks. *Personal Med*. 2007;4:436-9.
 15. Harris JR, Burton P, Knoppers BM, Biedsoe AJ, Brookes AJ, Budin-Ljosne I, et al. Toward a roadmap in global biobanking for health. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(11):1105-11.
 16. Zielhuis GA. Biobanking for epidemiology. *Public Health*. 2012;126(3):214-6.
 17. Feldman A. Does Academic Culture Support Translational Research? CTS: Clinical and Translational. *Science*. 2008;1(2):87-8.
 18. Parchomovsky G, Mattioli M. Quasi-Patents and Semi-Patents in Biobanking. In: Pascuzzi G, Izzo U, Macilotti M, editors. Comparative issues in the Governance of Research Biobanks. Italy: Springer; 2013.p.251-66.
 19. Yamada KA, Patel AY, Ewald GA, Whitehead DS, Pasque MK, Silvestry S, et al. How to build an integrated biobank: the Washington University translational cardiovascular biobank & repository experience. *Clin Transl Sci*. 2013;6(3):226-31.
 20. Marodin G, França P, Rocha JC, Campos AH. Biobanking for health research in Brazil: present challenges and future directions. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;31(6):523-8.
 21. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
 22. Sgaier SK, Jha P, Mony P, Kurpad A, Lakshmi V, Kumar R, et al. Public health. Biobanks in developing countries: needs and feasibility. *Science*. 2007;318:1074-5.
 23. Trouiller P, Oliaro P, Torreile E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet*. 2002;359:2188-94.
 24. Barreto ML, Carmo EH. Padrões de adoecimento e de morte da população brasileira: os renovados desafios para o Sistema Único de Saúde. *Ciênc Saúde Colet*. 2007;12:1779-90.
 25. Center for Disease Control and Prevention -CDC. Addressing emergency infection disease threats: a prevention strategy for the United States. Atlanta: CDC;1994.
 26. García-Merino I, de las Cuevas N, Jiménez JL, Gallego J, Gómez C, Prieto C, et al. The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research. *Retrovirology*. 2009;6-27.
 27. García-Merino I, de las Cuevas N, Jiménez JL, Garcia A, Gallego J, Gómez C, et al. Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(2):241-44.
 28. Betsou F, Parida SK, Guillerm M. Infectious diseases biobanking as a catalyst towards personalized medicine: *Mycobacterium tuberculosis* paradigm. *Tuberculosis*. 2011;91(6):524-32.
 29. Chen Z, Lee L, Chen J, et al. Cohort profile: the Kadoorie Study of Chronic Disease in China. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1243-9.
 30. Tapia-Conyer R, Kuri-Morales P, Alegre-Díaz J, Whitlock G, Emberson J, Clark S, et al. Cohort profile: the Mexico City Prospective Study. *Int J Epidemiol*. 2006;35:243-9.
 31. Sirugo G, Schim van der Loeff M, Sam O, Nyan O, Pinder M, Hill AV, et al. A national DNA bank in The Gambia, West Africa, and genomic research in developing countries. *Nat Genet*. 2004;36:785-6.
 32. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka RTS, Jha, P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet*. 2003;362:507-15.
 33. Almind G, Nielsen L, Pedersen NS, Riis P. Health science information banks - biobanks. Copenhagen: The Danish Medical Research Council; 1996.
 34. Rocha AC, Seoane JA. Alternative consent models for biobanks: the new Spanish law on of Biological Materials for biomedical research. *Bioethics*. 2008;22(8):440-7.
 35. Campbell JD, Skubitz APN, Somiari SB, Sexton KC, Pugh RS. International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). 2008 Best Practices for Repositories: Collection, Storage, Retrieval and Distribution Research. *Cell Preser Technol* [Internet]. 2008;6:3-58. Disponível em: [http://www.isber.org/Pubs/BestPractices2008.pdf].
 36. National Cancer Institute -NCI. Best Practices for Specimen resources. NCI, Bethesda, 2007. [acesso Jul 22]. Disponível em: [http://biospecimens.cancer.gov/global/pdfs/NCI_Best_Practices_060507.pdf].
 37. Organisation for Economic Cooperation and Development-OECD. Best Practice Guidelines for Biological Resource Centers - General Best Practice Guidelines for all BRCs. Paris, OECD (ed.), 2007. [acesso 2013 Mai]. Disponível em: [http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf].
 38. Fan CT, Lin JC, Lee CH. Taiwan Biobank: a project aiming to aid Taiwan's transition into a biomedical island. *Pharmacogenomics*. 2008;9(2):235-46.

39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 30 de setembro de 2008. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento de banco de tecidos oculares de origem humana. [acesso 2013 Set]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2227e580474597539fccdf3fbc4c6735/RDC_67_08.pdf?MOD=AJPERES].
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 220, de 27 de dezembro de 2006. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento de bancos de tecidos e musculoesqueléticos e de bancos de pele de origem humana. [acesso 2013 Set]. Disponível em: [<http://www.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a5d8d680474597419facdf3fbc4c6735/RDC+Nº+220-2004.pdf?MOD=AJPERE>].
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 33, de 17 de fevereiro de 2006. Aprova o regulamento técnico para o funcionamento de bancos de células e tecido germinativo. [acesso 2013 Set]. Disponível em: [<http://www.brasil.gov.br/legislacoes/anvisa/legislacoes/rdc/13647-33.html?q=>].
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 29, de 12 de maio de 2008. Aprova o Regulamento técnico para o cadastramento nacional dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTG) e o envio da informação de produção de embriões humanos produzidos por fertilização in vitro e não utilizados no respectivo procedimento. [acesso 2013 Set]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/bc7c12804986e3528e5aff4ed75891ae/RDC_29_2008.pdf?MOD=AJPERES].
43. Beishon M. How Europe is taking on the big biobank challenge. *Cancer World.* 2008; 20-6.
44. Rose H. From hype to mothballs in four years: troubles in the development of large-scale DNA biobanks in Europe. *Community Genet.* 2006;9(3):184-9.
45. Public Population in Genomics and Society Repository Informations Tolls (P3G). [acesso 2013 Jun]. Disponível em: [<http://www.p3gobservatory.org/repository/manualIntro.htm>].
46. Forum for International Biobanking Organization -FIBO. [acesso 2013 Mai]. Disponível em: [<http://www.isber.org/newsletters/December2008.pdf>].
47. UNESCO International Declaration about Human Genetic Data. *Law Hum Genome Rev* 2003;19:239-53.
48. Meijer I, Molas-Gallart J, Mattsson P. Networked research infrastructures and their governance: the case of biobank. *Scien Publ Policy.* 2012;39:494-9.
49. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 347, de 13 de janeiro de 2005. Regulamentação do armazenamento e utilização de material biológico humano no âmbito de projetos de pesquisa. [acesso 2013 Out]. Disponível em: [http://www.portalsbc.com.br/pdfs_legislacao/Resolu%C3%A7%C3%A3o%20CNS%20N%C2%BA%20347-2005.pdf].
50. Herbert Gottweis and Georg Lauss. Biobank governance: heterogeneous modes of ordering and democratization. *J Community Genet.* 2012;3(2):61-72.