



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE FARMÁCIA**

**VINÍCIUS FERREIRA VIANA**

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGUE DE CORDÃO  
UMBILICAL E PLACENTÁRIO – UMA REVISÃO NARRATIVA**

**CAMPINA GRANDE  
2019**

**VINÍCIUS FERREIRA VIANA**

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGUE DE CORDÃO  
UMBILICAL E PLACENTÁRIO – UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Departamento de Farmácia da Universidade  
Estadual da Paraíba, como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.  
**Área de concentração:** Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima

**Coorientador:** Ms. César Augusto Gonçalves Dantas

**CAMPINA GRANDE  
2019**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

V331t Viana, Vinicius Ferreira.  
Transplante de células progenitoras de sangue de cordão umbilical e placentário [manuscrito] : uma revisão narrativa / Vinicius Ferreira Viana. - 2019.  
43 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.  
"Orientação : Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."  
"Coorientação: Prof. Me. César Augusto Gonçalves Dantas, UFPB - Universidade Federal da Paraíba"  
1. Transplante de células. 2. Células-tronco. 3. Sangue de Cordão umbilical. 4. Bancos de sangue de cordão umbilical. I.  
Título

21. ed. CDD 615.1

VINÍCIUS FERREIRA VIANA

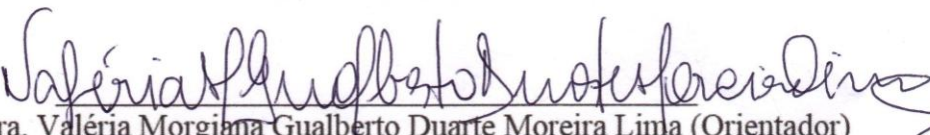
TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGUE DE CORDÃO  
UMBILICAL E PLACENTÁRIO – UMA REVISÃO NARRATIVA

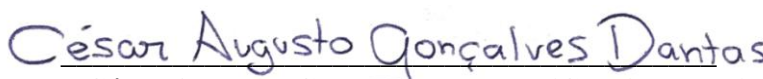
Artigo apresentado ao Departamento de  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

Área de concentração: Farmácia.


Aprovada em: 23/05/2019

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Ms. César Augusto Gonçalves Dantas (Coorientador)  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

  
Prof. Esp. Glênio Duarte Queiroga  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof. Dra. Sayonara Maria Lia Fook  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

A minha mãe e família, que durante todos esses anos estiveram ao meu lado me fortalecendo e tornando essa realização possível, DEDICO.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fontes de células-tronco e suas capacidades de diferenciação.....	09
Figura 2 – Esquema de diferenciação das células-tronco hematopoiéticas.....	11
Figura 3 – Coleta do sangue de cordão umbilical e placentário.....	13
Figura 4 – Esquema representativo da disposição dos genes para o complexo maior de histocompatibilidade Classes I e II em humanos e camundongos.....	27
Figura 5 – Método de busca de doador para transplante.....	29
Figura 6 – Lesões eritomasas observadas na palma da mão e na planta dos pés de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos tipos de transplantes, fontes disponíveis e tipos de doadores.....	14
Tabela 2 – Comparação, vantagens e desvantagens dos bancos de armazenamento de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário.....	18
Tabela 3 – Indicações terapêuticas para uso de células-tronco.....	20
Tabela 4 – Vantagens e desvantagens do uso de sangue de cordão umbilical e placentário.....	23

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>08</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO LITERÁRIA.....</b>	<b>08</b>
2.1	Células-tronco: sua origem e hierarquia .....	08
2.2	Caracterização das células-tronco Hematopoiéticas e Mesenquimais .....	10
2.2.1	Células-tronco Hematopoiéticas e suas particularidades .....	11
2.2.1.1	Fontes de obtenção das Células-tronco Hematopoiéticas .....	12
2.2.2	Células-tronco Mesenquimais e suas particularidades .....	13
<b>2.3</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSPLANTES E SUAS DIFERENÇAS .....</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>USO DE DIFERENTES FONTES DE CTHS NOS TRANSPLANTES .....</b>	<b>15</b>
<b>2.5</b>	<b>SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO .....</b>	<b>17</b>
2.5.1	Bancos de armazenamento de SCUP .....	17
2.5.2	Indicações do uso de células-tronco em transplantes .....	19
2.5.3	Principais vantagens e desvantagens do transplante de SCUP.....	22
2.5.4	Uso do SCUP em transplantes no mundo .....	24
2.5.5	Sangue de Cordão Umbilical e Placentário e seu uso no Brasil.....	25
<b>2.6</b>	<b>COMPLEXO MAIOR DE HISTOCOMPATIBILIDADE .....</b>	<b>26</b>
2.6.1	Importância do Sistema HLA nos transplantes .....	26
2.6.2	Compatibilidade HLA nos transplantes de SCUP.....	27
<b>2.7</b>	<b>PRINCIPAIS REAÇÕES DANOSAS DO TRANSPLANTE DE SCUP.....</b>	<b>30</b>
2.7.1	Doença enxerto contra hospedeiro (DECH) .....	30
2.7.2	Rejeição de enxerto e recidiva pós-transplante .....	31
2.7.3	Citomegalovírus (CMV) .....	31
2.7.4	Síndrome de obstrução sinusoidal hepática (SOS).....	31
<b>2.8</b>	<b>AVANÇOS DO USO DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO .....</b>	<b>32</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>35</b>

# **TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO – UMA BREVE REVISÃO**

## **TRANSPLANTATION OF UMBILICAL AND PLACENTARY CORD BLOOD PROGENITOR CELLS - A BRIEF REVIEW**

Vinícius Ferreira Viana\*

### **RESUMO**

As células-tronco hematopoiéticas têm como principais características a habilidade de auto renovação e o alto poder de diferenciação em células específicas hematológicas e imunológicas. Essas células possuem enorme valor para a medicina e isso é comprovado ao ser observado o seu emprego na terapia genética de doenças relacionadas ao sistema sanguíneo e sistema imune. A dificuldade na procura de doadores compatíveis de medula óssea levou a necessidade da busca de outras fontes alternativas de células-tronco hematopoiéticas, após alguns estudos, o sangue periférico e o sangue de cordão umbilical e placentário passaram a ser opções de fontes destas células. O sangue de cordão umbilical e placentário é uma espécie de conexão existente entre mãe e bebê no período da gestação, a ele pode ser atribuído uma enorme importância após o nascimento, uma vez que, as células-tronco presentes nesse material biológico possuem um enorme potencial proliferativo e seu uso tem apresentado uma grande evolução no tratamento de diversas patologias, proporcionando a substituição de métodos convencionais de transplantes que utilizam células-tronco oriundas da medula óssea. Neste artigo serão apresentadas a importância das células-tronco nos transplantes, uma contextualização a respeito do sangue de cordão umbilical e placentário destacando suas principais características, a evolução do seu uso na medicina transfusional e perspectivas futuras em torno da utilização desse material em diversos tratamentos.

**Palavras-Chave:** “transplante”, “células-tronco”, “sangue de cordão umbilical”, “bancos de sangue de cordão”.

### **ABSTRACT**

Hematopoietic stem cells are characterized by their ability to self-renew and their high differentiation power in specific hematological and immunological cells. These cells have enormous value for medicine and this is proven by their use in gene therapy for diseases related to the blood system and the immune system. The difficulty in finding compatible bone marrow donors has led to the need to look for other alternative sources of hematopoietic stem cells. After some studies, peripheral blood and umbilical and placental cord blood have become source options for these cells. Placental and umbilical cord blood is a kind of connection that exists between mother and baby during the gestation period, and it can be

---

\*Aluno de Graduação em Farmácia Generalista na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.  
Email: farmviniciusviana@gmail.com



attributed a huge importance after birth, since the stem cells present in this biological material have enormous potential. Proliferative proliferation and its use have shown a great evolution in the treatment of several pathologies, providing the replacement of conventional transplantation methods that use bone marrow stem cells. In this article we will present the importance of stem cells in transplants, a contextualization about umbilical and placental cord blood highlighting its main characteristics, the evolution of its use in transfusion medicine and future perspectives around the use of this material in various treatments.

**Keywords:** “transplant”, “stem cells”, “umbilical cord blood”, “cord blood banks”.

## 1 INTRODUÇÃO

A cada ano, muitas pessoas que sofrem com alguma condição debilitante ou mesmo com alguma doença que apresente risco a sua vida, como determinadas neoplasias, doença de Alzheimer e lesão neurológica, recorrem ao tratamento por transplante de células-tronco. Uma vez que, estas são células que possuem a capacidade de se transformar em qualquer tipo de tecido, sendo então, a potencial fonte de cura para diversas doenças. (MUNOZ et al., 2014).

As células-tronco possuem um papel importante no desenvolvimento dos tecidos embrionários e podem ser mantidas até a vida adulta originando células maduras em diferentes sistemas e atuando na regeneração de tecidos danificados. (ABDELHAY et al., 2009). Além disso, apresentam enorme importância para o campo científico, sendo divididas em embrionárias e adultas. Devido a características como origem e plasticidade, as células-tronco embrionárias possuem uma maior atenção por terem a habilidade de produzir células de todas as camadas embrionárias, tornando essas células mais vantajosas quanto a sua aplicabilidade. (SILVA JR et al., 2009).

Desde a década de 1950 são realizados transplantes de células-tronco como alternativa terapêutica no tratamento de inúmeras doenças hematológicas e imunológicas. Décadas depois, as primeiras células progenitoras hematopoiéticas foram identificadas no sangue de cordão umbilical e placentário tornando esse material biológico uma importante fonte de células-tronco. (PIMENTEL, 2010).

Quando comparado a medula óssea, o sangue de cordão umbilical e placentário apresenta inúmeras vantagens, como menor risco de infecção por vírus, menor risco de doença enxerto contra hospedeiro, ausência de risco para doador e células disponíveis de forma imediata. Além disso, as células dessa fonte são imaturas do ponto de vista imunológico, o que não exige uma compatibilidade total entre doador e receptor. Devido a essas vantagens, nas últimas décadas o sangue de cordão umbilical e placentário tem mostrado ser uma alternativa na substituição da medula óssea em casos de transplantes. (PIMENTEL, 2010).

O presente estudo visa mostrar os principais conceitos e fatores relacionados aos transplantes de células-tronco provenientes do sangue de cordão umbilical e placentário. Em adição, serão relatadas ainda, as diretrizes norteadoras das indicações, evoluções e dificuldades associadas a estes tratamentos, nos contextos nacional e internacional dos transplantes.

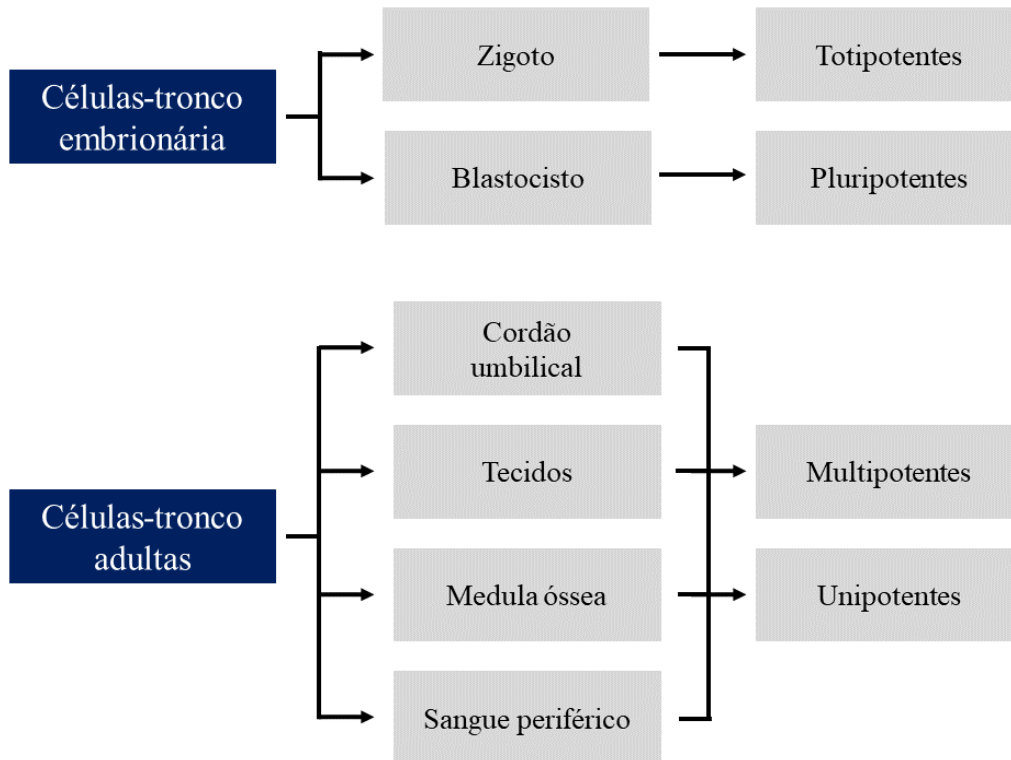
## 2 REVISÃO LITERÁRIA

### 2.1 Células-tronco: sua origem e hierarquia

No organismo humano são encontrados 230 tipos de células, que são derivadas em sua totalidade dos três folhetos germinativos pluripotentes, representados pela ectoderme, mesoderme e endoderme. A partir dos quais todos os tecidos, órgãos e sistemas serão formados ao longo do período embrionário, originando assim, o corpo humano. (CRUZ et al., 2017).

De conformidade com a literatura científica, as células-tronco (CTs) são indiferenciadas e tem a capacidade de gerar não só novas células-tronco, mas também uma grande variedade de células diferenciadas funcionais. Além disso, são oriundas de diferentes amostras biológicas, tais como a medula óssea e sangue de cordão umbilical e placentário, dentre outras fontes (Figura 1). (BYDŁOWSK et al., 2009).

**Figura 1.** Fontes de células-tronco e suas capacidades de diferenciação.



Fonte: Adaptado de CRIOBANCO, 2013

No universo da terapia celular, as células-tronco são classificadas quanto a sua origem em células-tronco embrionárias e não embrionárias. Além disso, podem ser classificadas em relação a sua capacidade de diferenciação, em células totipotentes, pluripotentes ou multipotentes, ou seja, de acordo com sua propriedade de dar origem a mais ou menos tipos de células especializadas. (DONOVAN; GEARHART, 2001).

As CTs denominadas de totipotentes, são provenientes do embrião recém formado e possuem a habilidade de se diferenciarem em qualquer célula do organismo. Contudo, estas células não duram muito tempo, desaparecendo logo após o ato da fertilização. (SILVA JR et al., 2009).

Com relação as células-tronco pluripotentes, diversos relatos científicos mostram que existem dois tipos destas células no organismo humano. São elas, as células-tronco embrionárias, estando localizadas no interior do embrião no estágio de blastocisto (4 a 5 dias após a fecundação), e as células germinativas embrionárias obtidas a partir de embriões pós-implantação. É importante mencionar que esses dois tipos de células-tronco dão origem a vários órgãos e tecidos, tais como células do sangue, ossos, cartilagem, músculos, tecido conjuntivo e pele. (DONOVAN; GEARHART, 2001).

Estudos recentes, mostraram uma nova classe de células-tronco pluripotentes, chamadas de células pluripotentes induzidas. Sendo estas provenientes de células somáticas adultas, como fibroblastos da pele, através da indução de genes relacionados à embriogênese. Este processo ocorre da seguinte forma: inicialmente as células são infectadas com um vírus contendo 4 genes cuidadosamente selecionados, sendo estes o *OCT3/4*, *Sox2*, *KLF4* e *c-Myc*, em seguida estes genes são introduzidos no DNA da célula, alterando desta forma seu código genético. (SCUDELLARI, 2016).

Consequentemente, com esta reprogramação, elas se comportam como células-tronco embrionárias, ou seja, células pluripotentes com a capacidade de se transformar em pele, nervos, músculos ou praticamente qualquer outro tipo de célula. (SCUDELLARI, 2016).

A última classe corresponde as células-tronco adultas, chamadas de multipotentes, que possuem a capacidade de divisão e diferenciação em uma célula nova idêntica, com o mesmo potencial de outra célula madura diferenciada. Contudo, são menos versáteis que as células-tronco embrionárias, possuindo assim, a função de manutenção e reparação tecidual. (CRUZ et al., 2017).

Os transplantes de CTs são realizados desde a década de 1950, sendo estas células obtidas a partir da medula óssea (MO) e utilizadas no tratamento de doenças hematológicas e até mesmo no tratamento de pacientes que precisavam de transplantes de órgãos. (PEREIRA, 2009). A medula óssea é uma das principais fontes de células, onde as células-tronco hematopoiéticas e mesenquimais se destacam por sua enorme importância na medicina. (PITTINGER et al., 1999; MINGUELL et al., 2000).

## 2.2 Caracterização das Células-tronco Hematopoiéticas e Mesenquimais

As células-tronco hematopoiéticas (CTHs) são definidas como células que possuem a capacidade de gerar diversas células diferenciadas do tecido sanguíneo e do sistema imunológico, mantendo a capacidade de auto renovação. Essas células são facilmente encontradas e obtidas na medula óssea, sangue de cordão umbilical e placentário e sangue periférico. (HHS, 2001).

Assim, próximo ao nascimento do bebê e em adultos, grande parte das células progenitoras hematopoiéticas (CPHs) se localizam na região da medula óssea, originando todas as células que fazem parte do sistema sanguíneo e imunológico. Estas se diferenciam em linfócitos (B e T), eritrócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e megacariócitos. Dessa forma, por possuírem a habilidade de transformação em diferentes leucócitos durante a diferenciação, na prática, as CTHs possuem maior importância no tratamento de patologias que necessitam da regeneração do sistema sanguíneo e imunológico do paciente. (ROCHA; GLUCKMAN, 2006).

É sabido que algumas linhagens de células-tronco adultas são mantidas em muitos tecidos do organismo humano, tendo a função de reposição e regeneração tecidual. As de origem mesodérmica são as mais abundantes, sendo conhecidas como células-tronco mesenquimais. (CTMs). Esse tipo de célula pode ser encontrado em vários locais do organismo, como na medula óssea, cordão umbilical, placenta, folículos capilares, tecido adiposo, e em diversos outros locais. (CRUZ et al., 2017).

O sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) possui outras células além das hematopoiéticas. Destas, as células progenitoras mesenquimais possuem bastante relevância no que diz respeito ao transplante de células-tronco provindas do SCUP. Entre as principais características destas células estão a alta capacidade de auto renovação e habilidade na diferenciação em células do músculo liso, condrócitos, adipócitos e osteoblastos. (CRUZ et al., 2009).

Estudos indicaram que as CTs mesenquimais também apresentam duas importantes atividades sendo elas anti-inflamatória e imunomoduladora. (TÖGEL et al., 2005) As CTs mesenquimais extraídas do SCUP, assim como as CTs hematopoiéticas derivadas da mesma fonte, também apresentam uma propriedade proliferativa quatro vezes maior em comparação as células-tronco mesenquimais da MO e do tecido adiposo. (KERN et al., 2006).

Classicamente, Alexander Friedenstein e col. foram pioneiros na descrição de progenitores mesenquimais da MO. (FRIEDENSTEIN et al, 1966). Porém, Caplan e col. foram os responsáveis por classificarem estes progenitores como células-tronco. (CAPLAN, 1991).

É importante destacar que quando comparadas com as células-tronco hematopoiéticas, as CTs mesenquimais exibem alta proliferação *in vitro*. (BIANCO et al, 2008). Assim, a

expansão *in vitro* dessas células derivadas de indivíduos compatíveis ou do próprio paciente, possibilita a produção de diferentes células presentes nos tecidos. Isso pode levar a uma possível fonte alternativa de terapia para diferentes doenças, incluindo o tratamento de doenças ortopédicas dentre outras, pois o SCUP é uma fonte opcional destas células, podendo as mesmas serem extraídas de amostras de sangue frescas e congeladas. (CRUZ et al., 2009; LEE et al., 2004).

### 2.2.1 Células-tronco Hematopoiéticas e suas particularidades

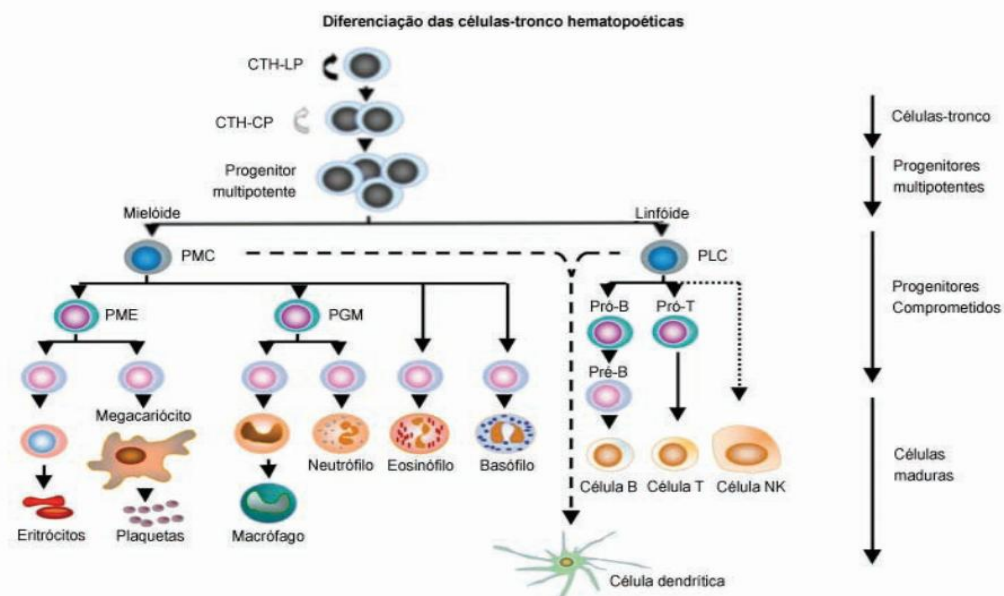
As células-tronco adultas estão presentes em diversos tecidos e possuem como principal função reparar e manter esses tecidos. Estas células passam por um processo de diferenciação onde originam células específicas para os tecidos em que estão presentes. (DESSEN; MINGRONI-NETTO, 2007).

O sistema hematopoiético proporcionou a identificação das primeiras células-tronco adultas que apresentavam pluripotencialidade sendo estas denominadas células-tronco hematopoiéticas. As células-tronco hematopoiéticas são células adultas que possuem a propriedade de auto renovação e diferenciação em células especializadas do tecido sanguíneo e sistema imune. (SILVA JR et al., 2009). Quando estimuladas de forma apropriada, elas dão origem a uma população de células específicas para diferentes linhagens hematológicas. (SOUZA et al., 2003).

Estudos indicaram que as CTs hematopoiéticas estão divididas em dois tipos: células-tronco hematopoiéticas de longo prazo e células-tronco hematopoiéticas de curto prazo. Neste contexto, as CTHs de longo prazo têm as habilidades de proliferação, auto renovação e regeneração de diferentes tipagens de células sanguíneas. (WEISSMAN, 2000).

Adicionalmente, estas células de longo prazo se diferenciam em CTHs de curto prazo, que por sua vez, apresentam poder de auto renovação limitado e são responsáveis por produzirem progenitores multipotentes. A partir desses progenitores multipotentes são originados progenitores da linhagem mieloide como eritrócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Também são originados progenitores da linhagem linfóide como linfócitos B e T, além das células NK (*Natural Killer Cell*). A representação dessa hierarquia pode ser visualizada na Figura 2. (SILVA JR. et al., 2009).

**Figura 2.** Esquema de diferenciação das células-tronco hematopoiéticas.



Fonte: SILVA JÚNIOR et al., 2009

É importante destacar que células sanguíneas maduras tem como principal característica a curta duração. Dessa maneira, fazem com que as células-tronco hematopoiéticas se renovem ao longo da vida do indivíduo de maneira que elas originem progenitores de várias linhagens e células dirigidas a linhagens hematopoiéticas específicas. (ABDELHAY et al., 2009).

Diante dessa informação, as células-tronco hematopoiéticas podem originar todas as diversas células sanguíneas e, devido a sua plasticidade demonstrada in vitro, podem gerar outros tipos de células como os neurônios. (DESSEN; MINGRONI-NETTO, 2007).

### **2.2.1.1 Fontes de obtenção das Células-tronco Hematopoiéticas**

Com o passar do tempo, diferentes relatos científicos mostraram que as células progenitoras hematopoiéticas (CPHs) podem ser oriundas da medula óssea, sangue periférico ou sangue do cordão umbilical e placentário. (MUNOZ et al., 2014).

Primariamente, sabia-se que a medula óssea era a única fonte possível de coleta das células-tronco hematopoiéticas. De maneira convencional, estas CPHs advêm de doadores aparentados ou não-aparentados do receptor. Porém, as dificuldades enfrentadas na realização desse procedimento levaram a necessidade de se encontrar outras alternativas para obtenção dessas CTs. (MUNOZ et al., 2014).

Com a evolução das pesquisas, o sangue periférico também tem sido empregado como fonte de CTs. Em adição, o sangue de cordão umbilical e placentário mostrou ser rico em CTs hematopoiéticas, e conseqüentemente este material se tornou também uma fonte alternativa na obtenção destas células. (AMOS; GORDON, 1995).

Na medula óssea, a obtenção de células-tronco hematopoiéticas se dá por meio de múltiplas aspirações na crista ilíaca posterior. O procedimento é realizado sob anestesia geral, peridural ou raquidiana no centro cirúrgico, e o volume retirado da medula óssea dependerá do peso do doador e do receptor. Sequencialmente, a medula óssea é acondicionada em bolsas coletoras de sangue, para imediata infusão endovenosa no receptor, ou são estocadas para processamento futuro. (PALLOTTINO, 2011).

No sangue periférico o número de células-tronco hematopoiéticas é menor. No entanto, esta quantidade de células pode ser aumentada por meio de agentes quimioterápicos que causam hipoplásia do tecido medular seguido de atividade regenerativa desse tecido ou pela utilização do fator de crescimento, G-CSF, promovendo a mobilização dessas células da medula óssea para o sangue periférico. (GROTTO; NORONHA, 2003).

A capacidade de mobilização das CTHs do compartimento da medula óssea para a sua periferia por meio da quimioterapia e fatores de crescimento, fez com que fosse possível obter uma quantidade suficiente de células-tronco progenitoras a serem utilizadas em transplantes. (AMOS; GORDON, 1995). Assim, essa mobilidade tornou o sangue periférico um substituto da medula óssea por ser uma fonte de CTs hematopoiéticas tanto no transplante autólogo quanto no alogênico. (VIGORITO; SOUZA, 2009).

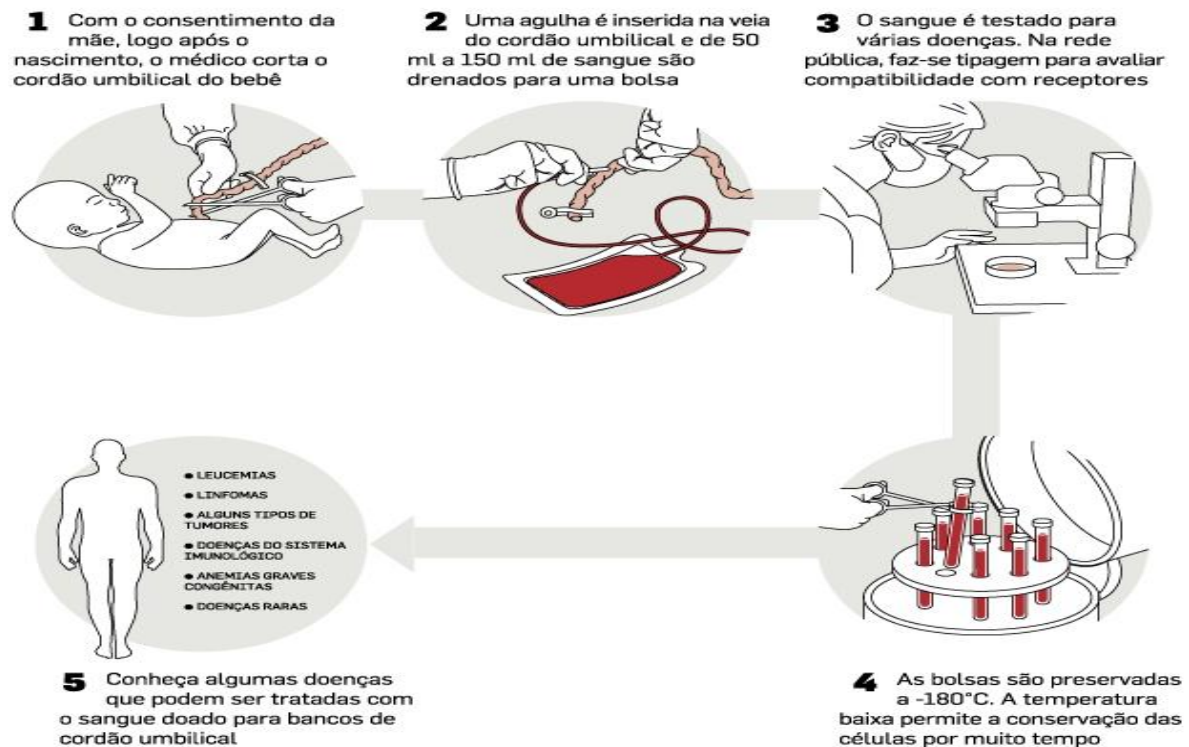
A coleta de células-tronco hematopoiéticas no sangue periférico, conhecida como leucoaférese, se dá pela punção de veia calibrosa. O procedimento dura cerca de quatro horas e é normalmente realizado no banco de sangue ou no quarto do paciente, sem necessidade de anestesia ou internação. (PUC RIO).

Este tipo de coleta é utilizado em mais de 90% dos transplantes autogênicos e em cerca de 20% dos transplantes alogênicos, entretanto, esse tipo de procedimento com aférese em pacientes com peso abaixo de 10 kg é restrito devido as limitações relacionadas à hemodiluição. (CASTRO JR et al., 2001).

Por fim, o sangue obtido do cordão umbilical também é rico em células-tronco hematopoiéticas. Sendo a coleta e o congelamento feitos logo após o nascimento, sem

nenhum tipo de risco para o doador e a parturiente. (PUC RIO). Isso porque o procedimento não é invasivo, sendo a coleta realizada antes do descarte do material onde o sangue é retirado diretamente da placenta e do cordão umbilical. O procedimento de coleta desse material pode ser visto na Figura 3. (PIMENTEL, 2010).

**Figura 3.** Coleta do sangue de cordão umbilical e placentário.



Fonte: ANVISA, 2012

A partir dessas fontes, principalmente da medula óssea, também foi isolada um outro tipo de células-tronco que poderiam gerar novas linhagens específicas de acordo com o seu local de origem, sendo identificadas como células-tronco mesenquimais. (SOUZA et al., 2010).

### 2.2.2 Células-tronco Mesenquimais e suas particularidades

Várias células-tronco já foram estudadas até os dias atuais e dentre essas, as células-tronco mesenquimais se destacam graças a sua habilidade de originar diferentes tecidos e ao seu potencial terapêutico. (MONTEIRO et al., 2010).

As células-tronco mesenquimais podem ser caracterizadas como um grupo de células multipotentes que possuem a capacidade de diferenciação e produção de diferentes tipos de células como osteoblastos, condroblastos, hepatócitos, neurônios, células epiteliais, células cardíacas e outras que atuam reparando tecidos e órgãos. (PITTINGER et al., 1999).

Dessa maneira, essa plasticidade é um indicio de que as células-tronco mesenquimais são as principais responsáveis pela manutenção dos tecidos no organismo. (CAPLAN, 2009). Como consequência, as CTs mesenquimais apresentaram um futuro promissor na terapia celular, e essa alta perspectiva clínica tornou essas células foco de inúmeros estudos ao redor do mundo. (MONTEIRO et al., 2010).

A partir deste interesse medicinal, muitos estudos foram realizados, e desta forma, o conhecimento sobre células-tronco mesenquimais adultas teve um grande avanço, e o seu uso clínico para fins de regeneração tecidual se tornou bastante atrativo. Além do poder de auto renovação, as CTMs apresentam a habilidade de se diferenciar em células do músculo

esquelético como osteoblastos, condrócitos, adipócitos e células do músculo liso. (CRUZ et al., 2009). Elas também possuem atividades imunomoduladoras e imunossupressoras que ampliam as possibilidades de seu uso em diferentes terapias. (MONTEIRO et al., 2010).

Por apresentar facilidade em sua divisão e proliferação, foi atribuído a estas CTs as funções de manter e renovar os tecidos adultos mesenquimais. (CAPLAN, 2005). Em decorrência disso, atualmente as CTs mesenquimais são consideradas a fonte de maior importância no que diz respeito a regeneração e reparação de diferentes tecidos celulares. (SOUZA et al., 2010).

Mais comumente isoladas a partir de células da medula óssea, as células-tronco mesenquimais podem ser obtidas através de outras fontes como o sangue de cordão umbilical e placentário, sangue periférico, tecido adiposo, tecido sinovial e tecido esquelético. Assim, é possível concluir que as CTs mesenquimais podem ser encontradas em quase todo o nosso organismo. (MAITRA et al., 2004).

Contudo, mesmo havendo a certeza de que estas células estão presentes em basicamente todos os órgãos do corpo e em vários tecidos, a probabilidade é de que as CTs mesenquimais atuam de maneira específica por apresentarem uma diferenciação em linhagens de células presentes somente em determinado tipo de tecido. Dessa forma, as células extraídas dessas fontes apresentam capacidade de gerar novas populações de células-tronco mesenquimais onde estas irão ter suas características e comportamentos impactados pelo seu local de origem. (KERN et al., 2006; WAGNER et al., 2007).

O principal motivo do uso das células-tronco mesenquimais de forma terapêutica em casos clínicos como na terapia regenerativa, no tratamento da DECH e na terapia gênica para o câncer é que estas células apresentam uma enorme habilidade de acúmulo em torno dos processos tumorais e inflamatórios causadores dessas enfermidades. (SOUZA et al., 2010).

No entanto, o grande desafio até os dias de hoje é manipular essas células de forma eficiente e segura, em especial, nos casos que o tecido debilitado apresenta uma regeneração difícil, como por exemplo o tecido cartilaginoso. (CRUZ et al., 2017).

Não são somente as características apresentadas pelas CTs mesenquimais que merecem atenção, é importante também observar o processo de manipulação e preparo dessas células como a quantidade de células necessárias, o local de injeção dessas células e o momento em que essas células serão introduzidas, pois questões como essas apresentam impacto nos resultados das avaliações pré-clínicas e clínicas. (SOUZA et al., 2010).

Um outro fator que também pode influenciar na maneira com que essas células caminham até o seu alvo e comecem a atuar é a via em que estas são administradas, podendo ser pelas vias intravenosa, intraperitoneal, intraarterial ou intracardíaca. (SOUZA et al., 2010).

A seleção do tipo de células a ser usada no transplante e o método pelo qual se dará esse transplante deve levar em consideração algumas condições apresentadas pelo paciente, tais como: a patologia apresentada pelo indivíduo, o estado em que o paciente se encontra e se há um doador disponível. Essas condições também interferem na escolha da modalidade do transplante que, nos dias atuais, são divididas em três tipos relacionados ao doador. (MACHADO, 2017).

### **2.3 CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSPLANTES E SUAS DIFERENÇAS**

Atualmente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é considerado uma terapia eficaz no tratamento de diversas doenças, dentre elas doenças hematológicas, imunológicas e neoplásicas. (AZEVEDO; RIBEIRO, 2000).

Além das diferenças quanto as suas fontes de obtenção, o TCTH também se classifica em relação ao tipo de doador do material podendo estes serem autólogos, alogênicos e singênicos como apresentado na Tabela 1. (MENDES et al., 2010).



**Tabela 1.** Classificação dos tipos de transplantes, fontes disponíveis e tipos de doadores.

<b>Tipo de Transplante</b>	<b>Fonte de células progenitoras hematopoiéticas</b>	<b>Doador</b>
<b>Autólogo</b>	Medula óssea Sangue periférico	Próprio paciente
<b>Alogênico</b>	Medula óssea Sangue periférico Sangue de cordão umbilical e placentário	Relacionado (irmão ou outro familiar) Não relacionado (Qualquer pessoa sem parentesco com o paciente)
<b>Singênico</b>	Medula óssea Sangue periférico	Irmão gêmeo idêntico

Fonte: CASTRO JR et al., 2001

O transplante autólogo é caracterizado pela coleta das células-tronco do próprio paciente antes que haja a instalação da doença, ou seja, são coletadas células ainda sadias do indivíduo. (MENDES et al., 2010).

Já o transplante alogênico pode ser dividido em dois tipos, o aparentado quando o as células-tronco coletadas são de algum doador presente na família do paciente e o não aparentado, quando as células-tronco são de algum doador que não tem grau familiar algum com o paciente, mas apresenta compatibilidade com este. (CASTRO JR et al., 2001).

O transplante aparentado só é possível quando o paciente possui um familiar compatível. Quando o familiar não é totalmente compatível, ainda é possível encontrar na família algum doador (pais, filhos ou irmãos) que possuam compatibilidade mínima do sistema HLA possibilitando a realização do transplante. (BAYRAKTAR et al., 2011; CRUZ; SANTOS, 2013).

Contudo, não havendo nenhum doador na família a busca passa a ser em bancos de doadores voluntários como o Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME) que apresentem compatibilidade com o paciente. Caso o doador seja encontrado, é realizado então o transplante não aparentado. (CRUZ; SANTOS, 2013).

Existem ainda casos de transplantes ditos singênicos, em que as células a serem transplantadas são provenientes de um irmão gêmeo, sendo então, geneticamente idênticas às do paciente. (SILVA JR et al., 2009). Por apresentar características genéticas idênticas as do doador, as chances de rejeição desse paciente são nulas. (GOMES, 2016).

Antes de selecionar a origem das CTHs é necessário que seja avaliado o caso do paciente de forma individual, analisando as recomendações de cada fonte, a disponibilidade das mesmas, a doença que atinge o indivíduo, o estágio da doença e as características individuais desse paciente. A obtenção de maiores conhecimentos a respeito dessas fontes fez com que cada uma delas tivessem indicações específicas no tratamento de diferentes patologias. (GOMES, 2016).

## **2.4 USO DE DIFERENTES FONTES DE CTHS NOS TRANSPLANTES**

A enorme capacidade de reconstituir o sistema hematopoiético apresentada pelas células-tronco hematopoiéticas fez com que fossem desenvolvidas estratégias para realização de transplantes de CTHs na prática clínica. (SILVA JR et al., 2009).

É sabido que o transplante de células-tronco hematopoiéticas objetiva a promoção do enxerto da célula progenitora hematopoiética saudável. Dessa forma, levando a correção do defeito da MO e a produção de células sanguíneas saudáveis, garantido o retorno do funcionamento medular adequado. Sendo importante mencionar que os primeiros transplantes de CTHs foram realizados no século XX como forma de tratar doenças que ainda não tinham um tratamento elucidado. (ZATONI, 2016).

No final da década de 1940 foram iniciados primeiros experimentos relacionados ao TCTH em animais. Nas décadas seguintes, 1950-1960, foram realizadas diversas tentativas de enxerto de células-tronco em seres humanos sendo estas malsucedidas devido a enxertia ser feita em pacientes em estado terminal das doenças, o que acabava gerando inúmeras falhas. (MACHADO, 2017).

Durante o período da 2ª Guerra Mundial, o sangue placentário era coletado e armazenado servindo como fonte de sangue para realização de transfusões. (O'BRIEN et al., 2006). Após isso, em 1959, foi relatado o primeiro caso de transplante de medula óssea singênico onde uma paciente portadora de leucemia recebeu células provenientes da sua irmã gêmea. (COPELAN, 2006).

Em 1963, por meio de experimentos em animais, as células-tronco hematopoiéticas foram melhor caracterizadas. (SILVA JR et al., 2009). Após isso, no ano de 1969, o Dr. E. Donnall Thomas junto com sua equipe realizou o primeiro transplante de medula óssea alogênico bem-sucedido popularizando um método de transplante utilizado até os dias atuais. (CASTRO JR et al., 2001).

A partir da década de 70, o tratamento por meio do TCTH medulares tornou-se um procedimento de rotina na clínica médica mundial. (BUCKNER et al., 1973; RICH, 2015). Dessa maneira, a reconstituição hematopoiética, com Transplante de Medula Óssea (TMO) é um tratamento já bem estabelecido para uma variedade de afecções hematológicas, oncológicas, imunológicas, dentre outras desordens. (BOUZAS, 2000).

Posteriormente à década de 70, diferentes estudos científicos, com o intuito de diminuir as incompatibilidades entre doador e paciente, levaram a constatação da presença de células-tronco hematopoiéticas no sangue periférico. Assim, esta fonte alternativa de células-tronco vem substituindo largamente a utilização das CTs medulares como alternativa de tratamento curativo em diversas patologias. (VIGORITO et al., 2009; RICH, 2015).

Mesmo diante deste quadro, aproximadamente 10.000 a 15.000 pacientes por ano não encontram um doador que seja compatível entre todos os listados nos bancos de dados globais. E em alguns casos, o paciente por sofrer de uma doença com rápida evolução não consegue ter tempo suficiente para encontrar um doador adulto que seja compatível. (WMDA).

Nesse contexto, o primeiro relato da presença de células progenitoras hematopoiéticas no SCUP foi feito no ano de 1974, o que acabou tornando esta mais uma fonte alternativa de células-tronco hematopoiéticas. (PIMENTEL, 2010).

Após a primeira realização do transplante de SCUP no ano de 1988, essa fonte se tornou foco de estudos buscando um melhor entendimento em caso de doadores aparentados e depois, caso de doadores não aparentados. Esse interesse aumentou devido o sangue de cordão umbilical e placentário apresentar propriedades bastante interessantes. Isso levou a criação do Placental Blood Program em 1992, o que fez com que o SCUP passasse a ser congelado e armazenado. Após a criação desse programa, vários outros centros foram criados com a finalidade de congelar e estocar o SCUP para serem usados em transplantes. (CASTRO JR et al., 2001).

## 2.5 SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO

### 2.5.1 Bancos de armazenamento de SCUP

Em 1988, foi realizado o primeiro transplante alogênico de CTH de SCUP, em uma criança com anemia de Falconi, e desde então, um grande número de casos foram relatados em todo o mundo, gerando assim, o interesse pelo armazenamento das células contidas no SCUP. (MENDES-TAKAO MR et al., 2010). Este interesse resultou na instalação de bancos de SCUP, o primeiro destes de caráter público foi fundado em Nova York, em 1992. (RUBINSTEIN et al., 1999).

Estima-se que em todo o mundo existam mais de 730.000 unidades de SCUP armazenadas para o uso público em mais de 160 bancos internacionais de sangue de cordão umbilical, e mais de 35.000 foram transplantados. (BALLEN et al., 2013; BALLEN et al., 2015).

O SCUP pode ser armazenado tanto em bancos privados quanto em bancos públicos. A principal diferença entre esses dois bancos é que o banco privado ele disponibiliza o material apenas para uso do próprio doador, ou seja, uso autólogo. Já o banco público disponibiliza esse sangue para uso alogênico, isso é, pacientes não aparentados usam o material de doadores voluntários. (DUARTE et al., 2009).

Uma das vantagens mais interessantes do SCUP é que o sangue coletado pode ser armazenado em bancos para ser usado futuramente. Atualmente os bancos de armazenamento de SCUP são classificados em três tipos: público, privado e misto. Nos bancos públicos as doações do SCUP são realizadas por doadores voluntários inscritos em registros internacionais, e essa amostra é disponibilizada para qualquer paciente que apresente compatibilidade do sistema HLA. Em contrapartida, os bancos privados (ou bancos familiares) são bancos escolhidos para armazenar o SCUP em que somente o próprio doador ou algum parente podem fazer uso desse material. (DESSELS et al., 2018).

Os bancos privados costumam supervalorizar o benefício que o esse setor tem a oferecer. Isso está relacionado com o marketing que associa o potencial das células-tronco ao sangue de cordão umbilical e placentário para uso autólogo. Entretanto, as indicações do uso dessa fonte de células para transplantes autólogos são limitadas. Os bancos privados são impulsionados por fatores emocionais onde muitas vezes as informações repassadas não são adequadas pois não explanam a realidade do assunto. (DESSELS et al., 2018).

Os bancos mistos (ou híbridos), é uma junção de armazenamento público e privado onde o banco privado possibilita a doação para bancos públicos ou o banco público oferece a possibilidade de armazenamento privado. Atualmente existem quatro modelos de bancos mistos. O primeiro modelo estipula que 25% das unidades de SCUP armazenadas em banco privado seja doado ao sistema público. O segundo modelo prevê que, caso seja detectado alguma compatibilidade não relacionada, a amostra de SCUP pode ser doada para o banco público. No modelo seguinte, a doação das unidades de sangue de cordão é dividida em partes iguais sendo distribuída metade para o uso do próprio doador e metade doados ao banco público. O último modelo consiste no armazenamento para uso exclusivo do doador e, com a permissão deste doador, a amostra é disponibilizada para o público. Mesmo diante de todos esses modelos, geralmente a parte pública dos bancos mistos é financiada pelos custos acerca dos bancos privados. (DESSELS et al., 2018).

A instalação de bancos de armazenamento de SCUP mostrou ser um avanço de grande importância tornando a realização dos transplantes um procedimento prontamente viável. Dessa maneira, é preciso possuir um maior conhecimento a respeito de cada banco a fim de determinar o tipo e disponibilidade da doação a ser realizada. Por meio da Tabela 2 é possível observar uma comparação entre os bancos existentes. (DESSELS et al., 2018).

**Tabela 2.** Comparação, vantagens e desvantagens dos bancos de armazenamento de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário

	<b>Público</b>	<b>Privado</b>	<b>Misto/Híbrido</b>
<b>Doador</b>	Doadores altruístas	Famílias pagantes	Famílias pagantes
<b>Custos</b>	O custo é realizado pelo banco	Custos cobertos pela família pagadora	Custos cobertos pelas famílias pagantes
<b>Dono da unidade de SCUP</b>	Banco público	Família pagante	Uma parte pertencente à família pagadora; segunda parte do lado público do banco
<b>Receptor</b>	Paciente não relacionado que requer um TCTH	Exclusivamente para um membro da família pagante	Uma parte exclusiva da família pagante; segunda parte para um paciente não relacionado
<b>Vantagens</b>	Isento de pagamento;  Todas as unidades estão disponíveis para receptores não relacionados por meio de registros internacionais;  Apenas unidades de alta qualidade;  Maior probabilidade de uma unidade armazenada ser liberada para tratamento	A família pagante pode acessar a unidade a qualquer momento	Uma parte das unidades do SCUP pode ser liberada para a família pagadora a qualquer momento; segunda parte disponibilizada a receptores independentes por meio de registros internacionais
<b>Desvantagens</b>	Após doação, doador não terá livre acesso a sua amostra;  Muitas unidades são descartadas se não atenderem a critérios de armazenamento;  As operações dependem de financiamento governamentais	Valor alto;  Baixa probabilidade de que a família precise da unidade;  Não é obrigatório que os bancos privados obedeçam aos padrões internacionais	Baixa probabilidade de uma unidade ser liberada para tratamento; Potencial conflito de interesses entre atividades públicas e privadas;

Fonte: Adaptado de DESSELS et al., 2018

No Brasil, o primeiro banco privado de armazenamento de sangue de cordão umbilical e placentário foi inaugurado no ano de 2001 sendo considerado um marco para as pesquisas de células-tronco no país. Este banco era direcionado apenas para armazenamento de SCUP para uso autólogo. No ano seguinte, o INCA (instituto nacional do câncer) criou o primeiro banco público de armazenamento de sangue de cordão umbilical e placentário no Brasil. (ARAGÃO; BEZERRA, 2012).

Visando encontrar doadores para pacientes com necessidades de transplante com maior facilidade, em 2004 o ministério da saúde inaugurou a Rede BrasilCord, uma rede nacional de bancos de sangue de cordão umbilical e placentário contando inicialmente com a participação de quatro institutos. (SILVA JR et al., 2009).

Diante do exposto, conclui-se que, no cenário brasileiro existem dois tipos de bancos de sangue de cordão umbilical e placentário que são distinguidos pela legislação: bancos para uso exclusivamente autólogo (privados), atualmente em número de 19, e para uso alogênico não aparentado (públicos) integrantes da rede pública BrasilCord, atualmente em número de 14. (REDOME; BRASIL). O maior número de bancos está na região Sudeste, com 11 bancos privados e 6 da rede pública BrasilCord. Em contrapartida na região Norte apresenta apenas 1 banco de sangue de cordão umbilical, sendo este da rede pública BrasilCord, portanto é a região brasileira com o menor número de bancos. (ANVISA).

A probabilidade das unidades de SCUP, que são armazenadas em bancos privados, serem utilizadas é muito baixa. Este fato se deve principalmente às características das células autólogas e pelas restrições nas indicações para uso autólogo desse material, a exemplo do número limitado de células, somado a falta de relatos quanto a segurança e eficácia do seu uso pelo próprio paciente. Mesmo diante disso, os bancos privados e a decisão do cidadão são respeitadas em diversos países sem que haja nenhuma interferência em torno disso. (DALLE, 2005; ANNAS, 1999; FISK, 2005; EBBESON, 2000).

Contudo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Conselho da Europa entendem que bancos privados devem ser proibidos com a justificativa de que em grande parte não há recomendações do uso de unidades de sangue de cordão umbilical e placentário para transplantes autólogos. (EDQM, 2015).

A criação de bancos de armazenamento do sangue de cordão umbilical e placentário possibilitaram que o SCUP pudesse ser enviado para qualquer local do planeta de maneira relativamente rápida, o que acabou somando nas vantagens do uso dessa fonte. (CASTRO JR et al., 2001).

### **2.5.2 Indicações do uso de células-tronco em transplantes**

As indicações terapêuticas também diferenciam os tipos de bancos a serem escolhidos para determinar a realização do transplante, onde o transplante autólogo só é possível se o paciente que necessita desse procedimento possua seu peso entre 40-50kg pois este é o peso limite para que a unidade armazenada por esse paciente seja suficiente para o seu tratamento. Em contrapartida os transplantes alogênicos não possuem nenhum limite, isso porque o paciente terá a sua disposição qualquer quantidade de SCUP compatíveis que seja necessária para sua terapia e que estejam armazenadas em quantidades suficientes para suprir essa necessidade. (DUARTE et al., 2009).

A escolha do transplante como terapia inclui diferentes indicações que necessitem de substituição ou reconstituição de células hematológicas ou imunológicas. Assim, as indicações para fins regenerativos são feitas em casos de pacientes que necessitam da regeneração de células, tecidos ou órgãos acometidos por uma lesão ou doença com a finalidade de recuperar a sua função normal. Contudo, é importante ressaltar que o uso do sangue de cordão umbilical e placentário para fins regenerativos ainda é considerado

experimental. Cerca de mais de 80 doenças podem ser tratadas com o uso de células-tronco obtidas do sangue de cordão umbilical e placentário, algumas dessas podem ser observadas na Tabela 3. (DESSELS et al., 2018).

**Tabela 3.** Indicações terapêuticas para uso de células-tronco.

<b>Transplantação</b>	<b>Medicina regenerativa</b>
<p><b>Síndromes de insuficiência da medula óssea</b>            Anemia aplástica            Anemia de Fanconi            Anemia de diamante negro            Anemia diseritropoiética congênita            Disqueratose congênita</p> <p><b>Hemoglobinopatias</b>            Talassemia, não especificada            Talassemia beta            Talassemia alfa            Doença falciforme            Hemoglobinopatia, não especificada            Hemoglobinúria paroxística noturna</p> <p><b>Histiocitose</b>            Síndrome hemofagocítica            Histiocitose celular de Langerhans            Hemofagocitose            Doença histiocítica não especificada</p> <p><b>Deficiências imunológicas</b>            Síndrome de hiper IgM ligada ao X            Distúrbio imunológico raro            Doença autoimune, não especificada            Síndrome de linfócitos desencapados            Deficiência de ligante CD40</p> <p>Síndrome de Chediak – Higashi            Síndrome de Wiskott-Aldrich</p> <p>Doença granulomatosa crônica            Imunodeficiência combinada grave            Hipoplasia do cabelo da cartilagem            Desregulação imunológica, polendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X            Imunodeficiência congênita            Imunodeficiência não especificada            Imunodeficiência variável comum            Doença de Crohn            Distúrbios do sistema imunológico, não especificados</p>	<p><b>Problemas neurológicos</b>            Perda auditiva adquirida            Encefalomielite disseminada aguda            Apraxia            Transtorno do espectro do autismo            Lesão cerebral            Ataxia cerebelar            Paralisia cerebral            Atraso no desenvolvimento            Disgenesia do corpo caloso            Encefalopatia            Hemiplegia            Hidrocefalia            Hipotonia            Hipóxia            Encefalopatia hipóxico-isquêmica            Leucodistrofia            Doença de Krabbe            Leucodistrofia metacromática            Adrenoleucodistrofia            Doença de Pelizaeus-Merzbacher            Doença de Tay - Sachs            Distrofia muscular            Miastenia grave            Lesão da medula espinal            Acidente vascular cerebral            Distúrbios neurológicos não especificados</p> <p><b>Doenças metabólicas e de armazenamento</b>            Diabetes, tipo 1            Pé diabético            Diabetes não especificado            Mucopolissacaridose</p> <p>Osteopetrose            Doença de Wolman            Doença de Gaucher            Distúrbios hereditários do metabolismo            Mucolipidose</p>

<b>Transplantação</b>	<b>Medicina regenerativa</b>
<b>Deficiências imunológicas</b>	<b>Doenças metabólicas e de armazenamento</b>
Deficiência de adesão de leucócitos	Síndrome de Lesch-Nyhan
Síndrome de Omenn	Manosidose alfa
Deficiências imunes primárias	Lipofuscinose ceróide neuronal
Disgenesia reticular	Doença de Sandhoff
Tromboangite obliterante	
<b>Leucemias</b>	<b>De outros</b>
Leucemia bifenotípica aguda	Outras doenças não especificadas
Leucemia linfocítica aguda	Feridas
Leucemia mielóide aguda	Cirrose hepática
Leucemia linfocítica crônica	Displasia ectodérmica
Leucemia mielóide crônica	Hepatite C
Leucemia invasiva de células NK	Sepse
Leucemia mielomonocítica juvenil	
Leucemia não especificada	
Leucemia de eosinofilia crônica	
<b>Linfomas</b>	
Linfoma não-Hodgkin	
Linfoma de Hodgkin	
Linfoma não especificado	
<b>Distúrbios linfoproliferativos</b>	
Mieloma	
Síndrome linfoproliferativa	
Perturbação das células plasmáticas, não especificada anteriormente	
Leucemia de células plasmáticas	
<b>Doenças mielodisplásicas / mieloproliferativas</b>	
Síndrome mielodisplásica	
Neoplasia mieloproliferativa	
Doenças mielodisplásicas / mieloproliferativas, não especificadas	
Trombocitemia essencial	
Policitemia vera	
Mielofibrose primária	
<b>Tumores sólidos</b>	
Neuroblastoma	
Meduloblastoma	
Retinoblastoma	
Câncer, não especificado	
Tumor da glândula salivar	
Câncer cervical	

---

## Transplantação

---

### **Tumores sólidos**

Tumor neuronal primitivo  
 Câncer de tecidos moles  
 Tumores germinais  
 Câncer de mama  
 Sarcoma de Ewing  
 Tumores sólidos não especificados

### **Anormalidades hereditárias de plaquetas**

Amegacariocitose congênita  
 Trombostenia de Glanzmann  
 Anormalidade hereditária de plaquetas não especificada

---

Fonte: Adaptado de DESSELS et al., 2018

### **2.5.3 Principais vantagens e desvantagens do transplante de SCUP**

O sangue de cordão umbilical e placentário apresenta vantagens quando comparado a outras fontes de células-tronco hematopoiéticas. A principal vantagem do SCUP em relação a medula óssea é que o SCUP apresenta um maior teor proliferativo devido as suas células serem mais jovens. Essa alta proliferação faz com que a quantidade de células do SCUP necessárias na recuperação do sistema hematopoiético, em casos de pacientes que passaram por terapias mieloablativas, seja dez vezes menor que a quantidade de células extraídas da medula óssea. (ERICES et al., 2000; KLEEN et al., 2005).

Em adição, o transplante realizado com SCUP não apresenta nenhum risco ao seu doador, uma vez que sua coleta não é feita de forma invasiva. (ERICES et al., 2000; KLEEN et al., 2005). Como já citado anteriormente, o procedimento é realizado por meio da retirada do sangue direto da placenta e do cordão umbilical logo após o nascimento do recém-nascido. (PIMENTEL, 2010).

Dessa forma, após ser coletado no pós-parto, o SCUP passa por uma análise para que possa ser armazenado. Por meio dessa análise o sangue é processado, tipado para os antígenos leucocitários humanos (HLA) e criopreservado. (RODRIGUES et al., 2010).

Sequencialmente, possibilitando que o doador seja encontrado de maneira mais rápida. Dessa forma, os pacientes recebem as unidades em média de 25 a 36 dias mais rápido do que aqueles que recebem um enxerto de medula óssea não relacionado. (VIGORITO et al., 2009; ROCHA, GLUCKMAN, 2009).

Além disso, o SCUP possibilita um aumento no número de possíveis doadores já que o transplante de CTHs obtidas dessa fonte podem ser realizados mesmo com incompatibilidade HLA. (RODRIGUES et al., 2010). O transplante de células oriundas do sangue de cordão umbilical e placentário pode ser feito com uma proporção de 4/6 onde de 6 alelos, 4 são compatíveis. (NEVES, 2012).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas de SCUP apresentam menos infecções provindas da reação enxerto contra hospedeiro, esse é um dos fatores que fazem com que a compatibilidade HLA desse material seja menos estrita quando comparado a outras fontes de CTHs. Por este motivo, em alguns casos, é possível ter uma maior agilidade na busca de doadores compatíveis. (COPELAN, 2006; AKIMOV et al., 2005). Além dessas vantagens, quando comparado com a medula óssea, apresenta maior frequência de haplótipos raros, sendo mais fácil atingir minorias étnicas, logo para indivíduos haplótipos HLA raros, é



de grande importância o aumento de doadores de sangue de cordão umbilical e placentário. (SILVA JR et al., 2009).

Ademais, possui maior possibilidade de utilização em um transplante autólogo se o sangue de cordão umbilical ou placentário do próprio paciente tiver sido colhido ao nascimento. Em adição, apresenta ainda uma menor incidência e gravidade da doença aguda do enxerto contra o hospedeiro (DECH), um menor risco de transmissão de infecções por vírus latentes, como citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV). (VIGORITO et al., 2009; ROCHA, GLUCKMAN, 2009).

Por outro lado, o SCUP também apresenta desvantagens, como número limitado de células e da lenta recuperação da contagem de neutrófilos e plaquetas, promovendo assim um aumento do risco de falha do enxerto e reconstituição imune tardia. (VIGORITO et al., 2009; ROCHA, GLUCKMAN, 2009).

Uma vez que, esse restrito número de células influencia diretamente no transplante retardando a pega do enxerto, isso torna o transplante arriscado fazendo com que seja necessário uma antibioticoterapia e um acompanhamento hematológico. (CASTRO JR et al., 2001).

Tais desvantagens estão relacionadas ao fato de que o sangue de cordão umbilical e placentário apresenta o seu log de células progenitoras hematopoiéticas diminuído em relação as outras fontes dessas células. (GREWAL et al., 2003).

Com isso, caso haja perda de volume coletado, haverá o comprometimento do número de células necessárias e isso acarretará no prejuízo da função do enxerto e do resultado pós-transplante. Outra questão a ser observada é que o SCUP possui um número exato de células nucleadas totais (CNT) e CD34+ em suas unidades, isso impossibilita a adaptação dessas unidades quanto ao peso do receptor como também a sua reutilização na imunoterapia. (RODRIGUES et al., 2010) Diante do exposto, é possível ter um maior conhecimento sobre as vantagens e desvantagens do uso do SCUP ao observar a Tabela 4. (SILVA JR et al., 2009)

**Tabela 4.** Vantagens e desvantagens do uso de sangue de cordão umbilical e placentário.

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Não requer alta compatibilidade HLA	Pequeno volume disponível
Prontamente disponível	Recuperação mais lenta (maior risco de infecção)
Alta concentração de células-tronco hematopoiéticas	Impossibilidade de usar outras células-tronco hematopoiéticas a partir da mesma coleção de sangue de cordão umbilical caso o primeiro transplante não seja bem sucedido
Maior chance de um transplante autólogo se o sangue de cordão umbilical do próprio paciente tiver sido colhido no nascimento	Resultados de longo prazo são poucos conhecidos
Menos risco de contaminação por vírus	Como a história genética das células-tronco hematopoiéticas são desconhecidas, há algum risco de transmissão de doenças genéticas
Menos riscos e desconfortos para o doador	
Possibilidade de haver elevado número de doadores	

Fonte: Adaptado de SILVA JUNIOR et al., 2009

Outra dificuldade enfrentada é que, mesmo o número de inscritos nos registros internacionais de doadores seja alto, cerca de 40% dos pacientes não encontram doadores não aparentados compatíveis. (RODRIGUES et al., 2010).

Além destas dificuldades, a busca por células-tronco hematopoiéticas promissoras demanda muito tempo. Logo, atribui-se uma enorme importância aos bancos de armazenamento de sangue de cordão umbilical e placentário, que devem sempre estar atualizando suas técnicas, com o objetivo de aprimorar e facilitar a obtenção das células-tronco disponíveis. (COPELAN, 2006).

#### **2.5.4 Histórico do uso do SCUP em transplantes no mundo**

O sangue de cordão umbilical e placentário foi extensamente estudado proporcionando o estabelecimento da segurança e eficácia dessa fonte no tratamento de crianças e adultos nas mais diversas indicações terapêuticas. Quando comparada a outras fontes de células-tronco hematopoiéticas, uma das principais do uso de SCUP é o menor risco de acometimento da doença enxerto contra hospedeiro, uma complicação muito comum nos casos de transplante que muitas vezes pode levar o paciente ao óbito. O SCUP também garante uma proteção evitando que aconteça a recidiva da doença tratada. Outras estratégias também estão sendo estudadas com a finalidade de superar essas adversidades, um exemplo é a expansão *ex vivo*. (DESSELS et al., 2018).

A maior dificuldade encontrada no uso dessa fonte é a baixa quantidade de CTHs disponíveis, isso causa uma lentidão na recuperação do paciente, uma maior possibilidade de falha de enxerto e aumento de risco de infecção. Tais consequências acarretam ao paciente uma maior necessidade de hospitalização, gerando aumento nos gastos em torno do tratamento. Para este problema o transplante de duplo cordão umbilical é uma solução viável. (DESSELS et al., 2018).

Baseado nas informações de que o sangue de cordão umbilical e placentário era uma fonte rica em células progenitoras hematopoiéticas, foram então criados os bancos de SCUP. A partir disso, depois da realização do parto onde a placenta é expulsa do corpo da genitora, o SCUP é coletado, testado para diversos vírus, passa pela tipagem HLA sendo finalmente congelado. Esse armazenamento garante que essas amostras fiquem disponíveis para pacientes que não possuem doador aparentados. A principal limitação do transplante de SCUP é o baixo número de células-tronco hematopoiéticas em cada unidade obtida, mas essa limitação pode ser superada utilizando mais de uma bolsa com unidades de cordões diferentes. Os resultados desse transplante são bastante promissores. (GARCIA et al., 2015).

Segundo relatórios do Centro Internacional de Pesquisa de Sangue e Transplante de Medula Óssea o sangue de cordão umbilical e placentário foi responsável por cerca de 8% dos transplantes alogênicos de células-tronco hematopoiéticas. Interpretando os gráficos dos mesmos relatórios para os transplantes alogênicos realizados em pacientes pediátricos, revelou que a medula óssea é a fonte mais comum de células-tronco para estes transplantes, representando 55% dos casos em 2017. O uso do sangue do cordão umbilical e placentário, como fonte de células-tronco, atingiu seu pico em 2009 com 48% dos transplantes para pacientes não relacionados com os doadores. No entanto, esse número vem caindo, e em 2017 apenas 26% dos casos de transplantes alogênicos, as células-tronco hematopoiéticas foram provenientes do sangue do cordão umbilical e placentário. O sangue periférico, como fonte de células tronco, apresentou uma taxa de 19% dos casos de transplantes em 2017. (CIBMTR).

Com relação aos pacientes adultos, as células-tronco do sangue periférico mobilizado são as predominantes nos transplantes alogênicos, respondendo por 79% destes em 2017. O número de transplantes de SCUP em adultos atingiu o pico de 12% em 2010, mas da mesma

forma que vem ocorrendo nos pacientes pediátricos, esse número diminuiu, representando apenas 7% dos casos deste tipo de transplante em 2017. (CIBMTR).

Estudos realizados em 2014 estimaram que mais de 4 milhões de unidades de SCUP foram armazenadas para uso particular ou familiar, das quais pelo menos 1015 (530 autólogos e 485 alogênicos) foram transplantadas até dezembro de 2013. Dentre as indicações para o transplante autólogo ou familiar de células-tronco hematopoiéticas do SCUP, incluem hemoglobinopatias graves e tratamento de lesão cerebral. (BALLEN et al 2015).

Em 2004 o Brasil teve seu primeiro caso relatado de transplante de células-tronco hematopoiéticas não aparentado, sendo essas CTHs obtidas do sangue de cordão umbilical e placentário. Esse transplante foi realizado pelo Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) que integra o Instituto Nacional do Câncer (INCA). (SILVA JR et al., 2009).

### **2.5.5 Sangue de Cordão Umbilical e Placentário e seu uso no Brasil**

No país, a regulamentação técnica autorizando o funcionamento de laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoiéticas obtidas da medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário para fins de transplantes convencionais, foi feita por meio da aprovação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 56, de 16 de dezembro de 2010 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA).

No cenário brasileiro, dois tipos de bancos de sangue de cordão umbilical e placentário são distinguidos pela legislação: bancos para uso exclusivamente autólogo (privados), atualmente em número de 19, e para uso alogênico não aparentado (públicos) integrantes da rede pública BrasilCord, atualmente em número de 14. (REDOME; BRASIL).

Adicionalmente, a Sociedade Brasileira de Medula Óssea tomou a iniciativa de criar um grupo de pesquisa com o intuito de criar uma rede nacional de bancos de armazenamento de sangue de cordão umbilical e placentário visando aumentar o número de receptores beneficiados. Em 2004 foi finalmente criada a Rede Nacional de Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para transplantes de células-tronco hematopoiéticas (Rede BrasilCORD). (ANVISA).

Além disso, no território nacional há também a atuação de um banco de armazenamento de SCUP de iniciativa privada, o Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para uso Autólogo (BSCUPA). O licenciamento deste banco é feito pela Vigilância Sanitária do Estado ou Município em que ele atua, permitindo a execução do armazenamento do SCUP. (ANVISA).

É importante mencionar que o maior número de bancos está na região Sudeste, com 11 bancos privados e 6 da rede pública BrasilCord. Em contrapartida na região Norte apresenta apenas 1 banco de sangue de cordão umbilical, sendo este da rede pública BrasilCord, portanto é a região brasileira com o menor número de bancos. (ANVISA).

Historicamente, o primeiro caso de transplante com sangue de cordão umbilical e placentário no Brasil foi realizado no ano de 1996, onde uma criança com dois anos de idade com leucemia mielóide crônica teve como doador de SCUP o seu irmão que possuía compatibilidade HLA idêntica. (BOUZAS, 2000).

Aproximadamente uma década depois, aconteceu o primeiro relato de transplante de SCUP realizado com material armazenado dos bancos públicos nacionais. Neste caso, a paciente era portadora de leucemia linfóide aguda e aguardava há um ano por um doador compatível. Em 2004 o banco de armazenamento de SCUP do INCA possuía cerca de 700 doações armazenadas e entre eles foi identificado um doador compatível, o que possibilitou a realização do transplante. (INCA).

Um estudo quantitativo descritivo utilizando dados disponíveis na base do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e do Instituto Brasileiro de Geografia e

Estatística (IBGE), realizado no período de janeiro de 2008 a março de 2016, analisou os dados de transplantes alogênicos de células-tronco hematopoiéticas provenientes da medula óssea, do cordão umbilical e da placenta e do sangue periférico. (FREITAS et al., 2016).

De acordo com este estudo científico, nesse período foram realizados 5030 procedimentos, onde o maior número de transplantes alogênicos de medula óssea foi observado na região sudeste, respondendo 30,1% dos casos. Com relação aos transplantes de medula óssea autólogos, a região sudeste também apresentou o maior índice (9,4%). (FREITAS et al., 2016).

Por fim, para o transplante de células-tronco do sangue periférico, o estado de São Paulo apresentou o maior percentual, com 16,5%. O transplante de células-tronco provenientes do sangue do cordão umbilical e placentário mostraram um índice de 3,3% e 0,3%, respectivamente para os casos de transplantes alogênicos e autólogos. Porém, foi o setor privado que mostrou a maior prevalência do total de procedimentos efetuados, com 49,1%. (FREITAS et al., 2016).

## **2.6 COMPLEXO MAIOR DE HISTOCOMPATIBILIDADE**

### **2.6.1 Importância do Sistema HLA nos transplantes**

Os transplantes de células-tronco hematopoiéticas se tornaram mais comuns no final da década de 1960, isso se deu devido a um maior entendimento a respeito da imunologia e histocompatibilidade. (THOMAS, 2004; MIDDLETON et al., 2000).

No início, o TCTH era considerado a última alternativa de terapia, sendo usado de forma desesperada para tentar solucionar casos de pacientes que não conseguiam desenvolver nenhum tipo de resposta quando submetidos a tratamentos convencionais. A popularização desse método, tornando este procedimento uma das principais alternativas terapêuticas no tratamento de diversas doenças, só foi possível graças a busca por um maior entendimento a respeito desse assunto estabelecendo suas indicações, limitações e possíveis complicações. (HOROWITZ, 2016; MIDDLETON, 2000; BOUZAS, 2000).

Na década de 1950, foram observados alguns casos onde o soro de pacientes que apresentavam febre após transfusão poderia reagir aglutinando os leucócitos provenientes de seus doadores. A partir disso foi identificado o MHC (do inglês, major histocompatibility complex) ou complexo de histocompatibilidade maior. Atualmente, definido geneticamente como uma família que engloba uma variedade de genes com alta capacidade de polimorfismo, que atua de forma ativa na defesa do organismo de seres vertebrados contra parasitas e diferentes patógenos. Dessa maneira, esse complexo é responsável pelo controle da atividade do sistema imune nos vertebrados. (INCA, 2012).

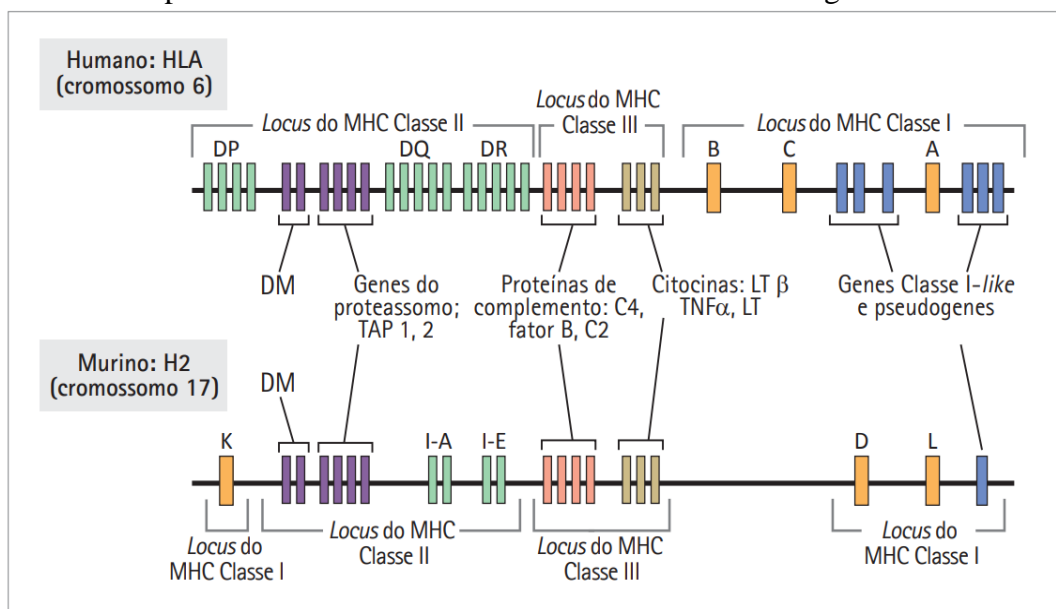
O MHC é denominado de diversas formas, sendo específico para cada espécie distinta, assim o MHC humano, localizado no braço curto do cromossomo 6, é chamado de HLA. (INCA, 2012).

O Antígeno Leucocitário Humano, ou HLA, faz parte da genética humana e produz proteínas presentes em todas as células do corpo. Essas proteínas fazem com que o sistema imunológico reconheça todas células e evite que as células de defesa ataquem o próprio organismo. O HLA define a identidade do nosso sistema imune, por isso é tão importante quando o assunto é transplante. (AMEO).

Três classes constituem o sistema HLA, sendo estas classes I, II e III. Os genes que codificam esse sistema são classe I (A, B e C), que expressam glicoproteínas de superfície das células encontradas na membrana de células nucleadas que são responsáveis pelo reconhecimento de antígenos por linfócitos T e estas são reconhecidas como antígenos clássicos dos transplantes. Os genes classe II (DR, DQ e DP) são expressos em linfócitos B

macrófagos, monócitos, linfócitos T ativados e células dendríticas foliculares, que estabelecem as interações das células durante a resposta imunológica. A classe III possui inúmeros genes responsáveis por diferentes funções, englobando proteínas do sistema complemento 26 (C2, C4 e fator B), fator de necrose tumoral, receptor interferon gama, entre outros (Figura 4). (NEVES, 2012).

**Figura 4.** Esquema representativo da disposição dos genes para o complexo maior de histocompatibilidade Classes I e II em humanos e camundongos.



Fonte: ANVISA, 2012

O sistema HLA é composto por genes codominantes, ou seja, os genes expressos na membrana celular são de origem paterna e materna. Quando genes de cromossomo haploide codificam um conjunto de antígenos resultam em um haplótipo. A junção de haplótipos paterno e materno dão origem ao genótipo. Dessa maneira, cada indivíduo possui dois haplótipos. De acordo com a herança Mendeliana simples, a probabilidade de irmãos terem dois haplótipos comuns é de 25%, de apresentarem um haplótipo em comum é de 50% e de não apresentarem nenhum haplótipo idêntico é de 25%. (NEVES, 2012).

As moléculas do sistema HLA podem se ligar a diferentes peptídeos, sendo um de cada vez. Essas moléculas, Classe I e Classe II, apresentam uma região não polimórfica, que se assemelham a todas as formas alélicas dessas duas classes, e uma região polimórfica que apresenta uma forma alélica diferente. (INCA, 2012).

Esse polimorfismo apresentado pelos genes HLA, junto a predisposição de estarem unidos fortemente uns aos outros, tem importância significativa na análise da compatibilidade entre receptor e doador nos transplantes de células-tronco hematopoiéticas. (INCA, 2012).

### 2.6.2 Compatibilidade HLA nos transplantes de SCUP

Durante anos, o sucesso de um transplante dependia quase que totalmente da compatibilidade HLA existente entre doador e receptor. (AMEO). Dessa maneira, uma das estratégias utilizadas como forma de garantir o sucesso do TCTH é a escolha de doadores que apresentem um grau de compatibilidade apropriado para o transplante. (PEREIRA et al., 2010).

O sistema HLA é considerado um dos fatores que mais influenciam no resultado dos transplantes por apresentar polimorfismo. Por ter ação alogênica, considerada fundamental na

evolução do transplante após sua realização, houve a necessidade de estudar as moléculas de HLA identificando as variantes alélicas ou produtos dos seus genes tanto no paciente quanto no possível doador. Dessa forma, possibilitando uma seleção mais específica de doadores. (PEREIRA et al., 2010).

Para este fim, novas investigações foram desenvolvidas nos últimos anos com a finalidade de reexaminar a importância da compatibilidade do sistema HLA descrita nas décadas passadas. (PEREIRA et al., 2010; RODRIGUES et al., 2010).

A partir de estudos das últimas décadas, foi demonstrado que transplantes realizados com o uso de sangue de cordão umbilical e placentário não necessitavam de doadores totalmente compatíveis. (GLUCKMAN et al., 1989). As células extraídas a partir do SCUP apresentam menos reações imunológicas, ou seja, são menos imunorreativas. Isso levou ao aumento do número de prováveis doadores pela possibilidade de realizar transplantes mesmo havendo incompatibilidade HLA. (BOUZAS, 2011).

No transplante de células-tronco provindas do sangue de cordão umbilical e placentário, deve-se levar em consideração o número total de células nucleadas e o número de antígenos leucocitários humanos (HLA) diferentes, para que possa ser feita uma melhor seleção da amostra do SCUP a ser utilizado no procedimento. A necessidade de seguir essa etapa acaba gerando uma limitação em casos de transplantes alôgenicos de CTHs, uma vez que devido à incompatibilidade do sistema HLA, em mais de 60% desses casos o paciente não possui doador na família. (RODRIGUES et al., 2010).

Para definir a compatibilidade HLA do SCUP, é necessário realizar a determinação de HLA-A e HLA-B ambas de baixa resolução e HLA-DRB1 de alta resolução, devendo apresentar uma compatibilidade mínima de 4/6. Além disso, regras de equivalência sorológica dos grupos alelos HLA-B\*14, HLA-B\*15, HLA-B\*40, HLA-B\*50 determinados por métodos moleculares devem, necessariamente, serem aplicadas. (RODRIGUES et al., 2010; BOUZAS, 2011).

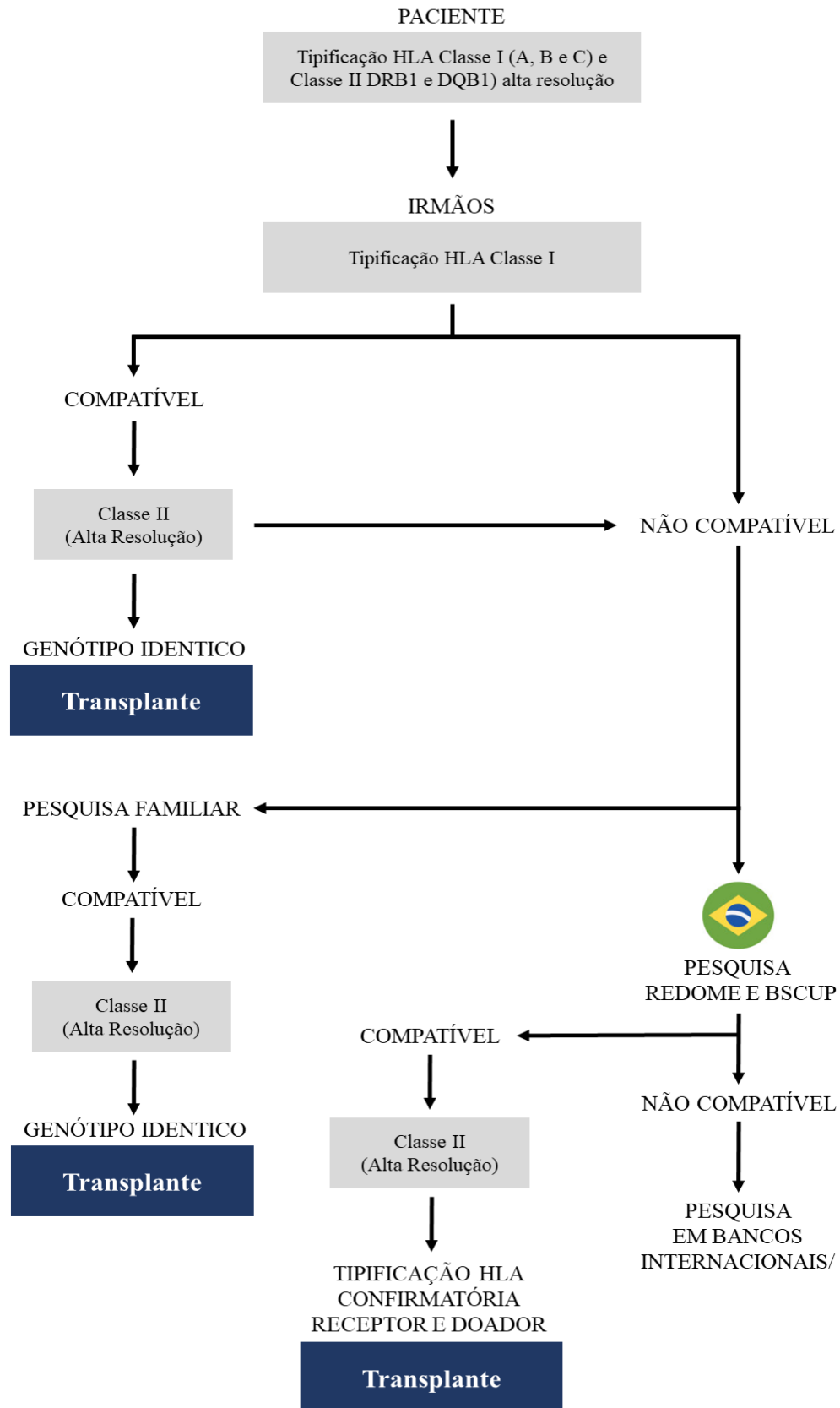
É importante destacar que a análise da compatibilidade desses grupos não se limita apenas aos dois primeiros números, mas ao seu equivalente sorológico. Como exemplo, tem-se B\*1401 e B\*1402 responsáveis por codificar as proteínas HLA-B64 e HLA-B65 respectivamente, cuja diferença é antigênica. Já os equivalentes HLA-A\*0201 e HLA-A\*0202 são responsáveis por codificar antígeno HLA-A2, sendo equivalentes alélicos. (RODRIGUES et al., 2010).

Mesmo diante da realização de vários estudos, ainda não se obteve uma elucidação de quais incompatibilidades têm uma melhor tolerância. Com isso, grande parte dos transplantes de CTHs de sangue de cordão umbilical e placentário são realizados com a compatibilidade 4/6. Assim, ainda não foi possível identificar os impactos de cada locus nos resultados do procedimento. (RODRIGUES et al., 2010).

Apesar de existir um padrão de compatibilidade ideal (exemplo: irmãos), raramente fontes de CTHs como essas são encontradas e, quando encontradas, existe a possibilidade de não poderem ser utilizadas. Os transplantes alogênicos têm como doador, em sua maioria, parentes com HLA geneticamente idênticos. Com isso, é comum que o doador seja um irmão com HLA-A, HLA-B, HLA-DR compatíveis com o receptor. Estatisticamente, a possibilidade de o irmão do receptor ser compatível é de 25%. Dessa forma, quanto maior o número de irmão, maiores as chances de possuir um doador na família. Em comparação, as chances de outros familiares com menor grau de parentesco são inferiores à 5%. (BOUZAS, 2011).

A busca por um doador ideal para o transplante é feita de forma sistemática por meio da procura de doadores que possam ser encontrados na família ou, caso nenhum familiar apresente compatibilidade com o receptor, em bancos de doadores como REDOME. A Figura 5 apresenta o método de busca por um doador compatível. (BIOMETRIX, 2019).

**Figura 5.** Método de busca de doador para transplante.



Fonte: Adaptado de BIOMETRIX, 2019

Dependendo da discrepância de compatibilidade entre paciente e doador, as complicações geradas após o TCTH, como o desenvolvimento tardio do enxerto, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e até mesmo a rejeição do transplante podem aumentar. (HOROWITZ, 2016). Contudo, há indícios de que o risco de falhas no enxerto e acometimento de DECH grave são aumentadas devido a possíveis incompatibilidades existentes na classe I e II, e duplas incompatibilidades de classe II, por isso estas devem ser evitadas. (GLUCKMAN et al., 2004; HEECKEREN et al., 2007).

## 2.7 PRINCIPAIS REAÇÕES DANOSAS DO TRANSPLANTE DE SCUP

### 2.7.1 Doença enxerto contra hospedeiro (DECH)

Existem três tipos de transplantes de células-tronco: alogênicos, singênicos e autólogos. A doença enxerto contra hospedeiro pode acontecer em todos os três tipos, porém a ocorrência dessa enfermidade nos transplantes singênicos e autogênicos acontecem em menor proporção. A probabilidade de haver incidência dessa doença é maior em pacientes que realizaram transplantes de células-tronco hematopoiéticas alogênicas obtidas da medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário. (CASTRO JR. et al, 2001).

Os principais mediadores da DECH são as células imunocompetentes vindas do doador, especificamente os linfócitos T. Um dos motivos relacionados ao acometimento dessa doença é o fato de que, ainda que a compatibilidade HLA seja total entre doador e receptor, os métodos tradicionais de tipagem não conseguem detectar a existência de antígenos menores que não são compatíveis. A probabilidade de incidência de DECH é de 20% em pacientes que sujeitos a transplantes com doadores relacionados, e 80% em casos de transplantes cujos doadores são não relacionados. (SANDERS, 1997).

A DECH também se apresenta de forma aguda e pode ocorrer cerca de 100 dias após a realização do transplante. (GLUCKSBERG et al., 1974). Outra ocorrência é a DECH crônica considerada como uma síndrome e acomete sistemas e órgãos, sendo caracterizada como uma doença crônica autoimune. (HORWITZ; SULLIVAN, 2006). Geralmente são os órgãos acometidos pela DECH crônica são pele, fígado, olhos e mucosa oral, porém é possível que trato gastrointestinal, pulmão e sistema neuromuscular também sejam atingidos (Figura 6). (CASTRO JR. et al., 2001).

**Figura 6.** Lesões eritomasas observadas na palma da mão e na planta dos pés de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.



Fonte: ANVISA, 2012



O aparecimento da DECH crônica atinge cerca de 13% dos casos de transplantes realizados em crianças com faixa etária inferior a 10 anos e 30% dos casos de indivíduos com faixa etária entre 10 e 19 anos. Já nos casos de pacientes transplantados com doadores não relacionados, os casos de ocorrência das DECH chegam a 40%. (CASTRO JR. et al., 2001).

Em pacientes transplantados, o desenvolvimento da DECH é uma das principais causas de mortalidade e morbidade. Porém, mesmo diante dessa questão, um fato importante pôde ser observado em casos de pacientes com leucemia que desenvolviam DECH após transplante. O fato observado foi de que existia a possibilidade que linfócitos T provenientes do doador pudessem reconhecer e combater células tumorais presentes no hospedeiro, ou seja, ocorria o enxerto contra leucemia diminuindo a possibilidade de recidiva da doença. (CASTRO JR. et al., 2001).

### **2.7.2 Rejeição do enxerto e recidiva pós-transplante**

A rejeição do enxerto tem baixa frequência nos casos de TCTH, em possíveis casos ocorre devido a um restabelecimento da hematopoese do próprio paciente com consequente desaparecimento gradativo das células provenientes do doador. Já a recidiva após a realização do transplante é um resultado negativo por indicar que a presente doença é resistente. Se houver a constatação de recidiva após seis meses ou mais do primeiro transplante, é possível realizar um segundo transplante. Em casos de transplantes autólogos em que o paciente apresenta recidiva, não há indicação de um segundo transplante e o tratamento é realizado por outros meios alternativos. (CASTRO JR et al., 2001; INCA, 2012).

### **2.7.3 Citomegalovirus (CMV)**

O citomegalovírus ou CMV é um herpes-vírus que possui duas fases durante seu ciclo: um período latente e uma fase de inserção do seu material em células do hospedeiro. A infecção pode se dar pelo isolamento do vírus, detecção do ácido nucleico ou proteínas virais em líquidos ou tecidos do organismo, não apresentando sintomas clínicos. Essa infecção acomete cerca de 10-15% de pacientes que passam por TCTH, onde cerca de 50% destes irão desenvolver a doença pelo vírus. (INCA, 2012).

O acometimento da infecção pelo CMV é mais frequente em pacientes sujeitos ao transplante alogênicos de células-tronco hematopoiéticas, apresentando sua ocorrência entre os dias +28 ao dia +100, levados pela reativação do vírus latente no organismo, primo-infecção ou reinfecção. Em casos de pacientes que realizaram transplantes autólogos a frequência dessa infecção é menor. A principal manifestação da doença e que apresenta maior importância clínica é a pneumonia intersticial, podendo ser fatal em 75% dos casos. (CASTRO JR et al., 2001).

As principais manifestações clínicas apresentadas por pacientes receptores de TCTH, quando infectados pelo CMV, são febres de origem desconhecida, pneumonia intersticial e enterite. Outras manifestações apresentadas em menor escala são retinite, encefalite, hepatite e aplasia. Há possível incidência de cistite hemorrágica e pancreatite. (DENIER et al., 2006).

### **2.7.4 Síndrome de obstrução sinusoidal hepática (SOS)**

A síndrome de obstrução sinusoidal hepática (SOS) é uma doença rara de origem hepática observada após o transplante e tem como principais características a hepatomegalia dolorosa, icterícia e ascite. O seu primeiro relato relacionado ao TCTH foi no ano de 1979, já havendo sido anteriormente identificada em casos de uso de certos tipos agentes quimioterápicos. Em relação ao TCTH, a SOS é uma das principais causas de morbidade e

mortalidade, e por apresentarem similaridade a outras síndromes é necessário que se tenha um maior conhecimento dos fatores causadores. Os principais fatores a serem considerados são a disfunção hepática antes do transplante e transplantes do tipo alogênicos. Evidências apontam que a SOS acomete em maior parte pacientes que passaram por um segundo TCTH, e apresentam uma menor incidência em pacientes que passaram por TCTH singênicos. (INCA, 2012).

## **2.8 AVANÇOS DO USO DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E PLACENTÁRIO**

O avanço da pesquisa científica em torno do SCUP tem focado na busca pelo entendimento da hematopoese fetal e características das células-tronco hematopoiéticas na diferenciação dos tecidos. Existe também um grande foco de pesquisas direcionadas para a transferência de gene para as CTHs objetivando melhorias nos estudos de terapia gênica. (SILVA JR et al., 2009).

O uso das CTHs oriundas do sangue de cordão umbilical e placentário em terapias celulares utilizadas no tratamento de patologias que causam a destruição do sistema hematopoiético (total ou parcial) do paciente, estimula o desenvolvimento de pesquisas com objetivo de otimizar regimes mieloablativos que apresentem menor toxicidade e maior eficácia. Junto a essas perspectivas de futuros avanços nesse campo de pesquisa estão a utilização de células-tronco de origem embrionária e o aumento da abrangência dos bancos de armazenamento de SCUP. (SILVA JR et al., 2009).

O progresso até o momento, relacionado ao transplante de células provenientes do SCUP não foi uniforme. Notoriamente, este transplante teve uma evolução mais rápida na pediatria quando comparado aos adultos, em grande parte devido às limitações na dose celular. (BRUNSTEIN & WAGNER, 2006). As doses totais de células nucleadas (TNC) e CD34+ foram reconhecidas como determinantes críticos dos resultados após o transplante de SCUP. Como esperado, a dose de células adultas disponível em uma única unidade de SCUP é, em média, metade da que seria para uma criança. Isso, em combinação com a idade e a maior probabilidade de comorbidades existentes, pode explicar o pior resultado observado em adultos transplantados com SCUP quando comparados a crianças. (BRUNSTEIN & WAGNER, 2006; BRUNSTEIN et al., 2007).

Em contrapartida, um levantamento bibliográfico realizado por Wang e colaboradores em 2019, mostrou resultados controversos com relação aos benefícios do transplante de dupla unidade de SCUP em comparação com o de unidade única em pacientes com doenças hematológicas. Este trabalho levou em consideração 25 estudos realizados até maio de 2018, e a partir destes, os autores concluíram que, mesmo as unidades duplas de SCUP possuindo maior quantitativo de células nucleadas totais e células CD34+, não oferecem vantagens na recuperação hematológica em relação ao SCUP único. E adicionalmente, o transplante de duas unidades de SCUP foi associado a uma maior incidência de doença do enxerto versus hospedeiro.

Muitos trabalhos vêm focando em algumas abordagens que tem o objetivo de melhorar o enxerto, reduzir o tempo de aplasia e beneficiar a sobrevida após o transplante, como o uso do duplo cordão. Neste sentido, a estratégia de utilizar simultaneamente duas unidades de sangue de cordão umbilical e placentário, tem sido empregada nos últimos anos e apresenta resultados interessantes, este tipo de tratamento é direcionado para adultos com uma maior massa corporal. (BARKER et al., 2005; RODRIGUES et al., 2010).

Neste contexto, o transplante conjunto, das duas unidades, possibilita que além de atingir o número mínimo de células necessárias para que o transplante possa ser efetuado, facilitar e acelerar a enxertia e possivelmente gerar uma maior resposta aloimune. No entanto, mesmo que duas unidades sejam transplantadas, apenas uma delas contribuirá com a

hematopoese após o primeiro mês pós-transplante na maioria dos casos. Porém, o transplante de duas unidades de sangue de cordão umbilical e placentário está relacionado com um maior risco de DECH aguda e provavelmente de DECH crônica. (BARKER et al., 2005; RODRIGUES et al., 2010).

Uma outra pesquisa em desenvolvimento visa a melhoria do enxerto a partir do SCUP por meio de transplante de células produzidas por expansão *ex vivo*. Essa expansão possibilita que sejam necessários menos unidades de sangue de cordão umbilical e placentário, causando um aumento na quantidade de aloenxertos existentes. Uma vez que, a expansão possui técnicas que utilizam quelante de cobre tetratilenepentamina, culturas de ligantes de entalhe e cultura de células de sangue de cordão umbilical e placentário com células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea. (MUNOZ et al., 2014).

A técnica de expansão com uso de ligante de entalhe e as culturas de células de SCUP com células-tronco mesenquimais apresentaram resultados positivos causando um rápido enxerto de neutrófilos com um tempo médio de 15 dias. Também é possível alcançar melhoria no enxerto através de outras técnicas, como exemplos o uso de células-tronco do sangue de cordão umbilical e placentário não aparentados injetados diretamente por via intraóssea, infusões de SCUP de doadores com compatibilidade idênticas de bancos privados e utilização de estimuladores que melhoram a identificação do SCUP na medula óssea por meio da fucosilação ou modulação de prostaglandinas E2. (MUNOZ et al., 2014).

Uma outra estratégia que está sendo estudada para aumentar o número de células-tronco após o transplante da unidade de sangue de cordão umbilical e placentário, é a injeção direta das CTHs na medula óssea ou outro local apropriado conforme a doença tratada, em vez de infundir através de uma veia periférica. Pois experiências com animais demonstraram que 97% das células do sangue de cordão umbilical e placentário infundidas são perdidas durante a migração do sangue periférico para a medula óssea. Um estudo usando camundongos NOD/SCID demonstrou que a injeção intraóssea direta de células SCUP resulta em um aumento de cerca de 15 vezes na frequência de repovoamento de células. (O'BRIEN et al., 2016; YAHATA et al., 2003).

Um dos obstáculos de maior preocupação na realização do transplante de células-tronco oriundas do SCUP é a regeneração imune tardia pós-transplante. Uma forma de contornar esse problema foi por meio da expansão de linfócitos citotóxicos de células T do SCUP com o objetivo de alcançar as infecções virais que mais acometem pacientes que passaram por esse tipo de transplante como citomegalovírus e EBV. Também foi indicado que a junção de doadores haploidênticos pode causar uma rápida regeneração imunológica. (MUNOZ et al., 2014).

### 3 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do artigo de revisão narrativa foram utilizados bancos de dados com acesso público, sendo selecionadas informações de portais nacionais e internacionais direcionados ao assunto, artigos científicos originais e de revisão, teses e dissertações.

Diante dos objetivos sugeridos e com a finalidade de atingir todos estes, a pesquisa foi dividida nas etapas metodológicas a seguir: determinação do tema e da hipótese científica, criação/imposição de critérios para seleção de referências literárias, elucidação e classificação das informações a serem utilizadas no estudo, avaliação das informações presentes na revisão descritiva, e por fim, interpretação do estudo literário e exposição da pesquisa promovendo uma atualização concisa do determinado assunto.

O levantamento bibliográfico foi realizado durante todo o período de estudo em base de dados como SciFinder Web, além de pesquisas no site Science Direct, no Ministério da

Saúde do Brasil, na ANVISA, em Revistas Científicas, nos Anais de Congressos e no Portal de Periódicos CAPES.

Forão utilizadas palavras-chave na forma integrada, tais como: “cordão umbilical”, “sangue de cordão”, “células-tronco hematopoiéticas”, “células-tronco mesenquimais” e “bancos de sangue de cordão umbilical”, e na forma individual dos seguintes termos: “transplante”, “sangue”, “células-tronco”, “regeneração” e “hematopoiese”.

Inicialmente, para a seleção dos artigos, o título e o resumo foram analisados, e aqueles que se encontraram fora da temática de interesse foram desconsiderados no referido trabalho. Adicionalmente, os estudos citados e tomados como bases teóricas nos artigos nos quais informações e dados foram coletados, examinados e citados no artigo, bem como foram considerados os textos e materiais complementares dos mesmos.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O desenvolvimento dessa revisão literária possibilitou um maior conhecimento a respeito do sangue de cordão umbilical e placentário atribuindo a esse material biológico uma enorme importância. O sangue de cordão umbilical e placentário mostrou ser uma fonte de células-tronco bastante promissora como alternativa terapêutica no tratamento de doenças e no campo científico. O número de doenças tratadas pelo transplante das células progenitoras originárias do SCUP têm aumentado cada vez mais. Uma vez que muitos são os benefícios gerados por esse material biológico estimulando a necessidade de maiores estudos em torno desse assunto.

É importante destacar que mesmo diante de vários avanços em torno do transplante de células-tronco hematopoiéticos e das pesquisas em torno das células-tronco do sangue de cordão umbilical e placentário, ainda existem inúmeras dúvidas a respeito da realização do transplante de SCUP. Pois, somente por meio de um maior entendimento a respeito dos mecanismos moleculares responsáveis pelo equilíbrio da divisão celular é que essas pesquisas poderão influenciar de maneira mais organizada na relação entre a divisão celular e a auto renovação, bem como um maior estímulo de regeneração tecidual. Desta forma, possibilitando o estabelecimento de regras e legislações mais precisas com relação a uma melhor indicação do uso da terapia celular e gênica levando ao aumento da qualidade de vida dos indivíduos.

As perspectivas futuras para o transplante de células-tronco devem buscar uma otimização de cuidados relacionados ao procedimento e evolução no nos tratamentos de quimioterapia e imunoterapia com a finalidade de causar um aumento da sobrevida e diminuição da morbidade dos pacientes. O sangue de cordão umbilical e placentário apresenta um enorme potencial, por ser uma rica fonte de células-tronco, de viabilizar o transplante em indivíduos que não contam com um doador totalmente compatível e que precisam de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Ao longo dos últimos anos houve uma evolução considerável no aumento de indicações de tratamento com SCUP para diversas doenças em crianças, além do uso de duplo cordão para doenças em adultos. Pois, o sangue de cordão umbilical e placentário é fonte de células-tronco hematopoiéticas e mesenquimais, porém o potencial presente na biologia dessas células-tronco e na medicina regenerativa ainda não é totalmente elucidado devido à falta de conhecimento.

Dessa forma é preciso ampliar as informações a respeito do sangue de cordão umbilical e placentário e, além disso, tornar tais informações acessíveis a população visando uma maior disseminação do assunto. Uma vez que essas ações podem gerar um aumento no número de doadores e de unidades de SCUP disponíveis em bancos de armazenamento garantindo que mais pessoas enfermas possam ser tratadas e curadas.

Por fim, o uso de células-tronco hematopoiéticas do sangue de cordão umbilical e placentário, mesmo diante dos obstáculos, demonstra ser uma alternativa terapêutica de enorme valor que se encontra em crescimento no Brasil e no mundo. Com isso, é notório que existe uma grande necessidade de se buscar maneiras de contornar os problemas apresentados por essa potencial fonte de tratamento, com a finalidade de melhorar a atuação do sangue de cordão umbilical e placentário possibilitando que cada vez mais pessoas possam alcançar a cura de suas doenças garantindo uma melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

ABDELHAY, E. S., PARAGUAÇÚ-BRAGA, F. H., BINATO, R., BOUZAS, L. F. S. Células-tronco de origem hematopoética: expansão e perspectivas de uso terapêutico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 31, n. 1, p. 2-8, 2009.

AKIMOV, S. S.; RAMEZANI, A.; HAWLEY, T. S.; HAWLEY, R. G. Bypass of senescence, immortalization, and transformation of human hematopoietic progenitor cells. **Stem Cells**, v. 23, n. 9, p. 1423-1433, 2005.

AMOS, T. A. S.; GORDON, M. Y. Sources of human hematopoietic stem cells for transplantation—a review. **Cell transplantation**, v.4, n. 6, p. 547-569, 1995.

ANNAS, G. J. (1999). Waste and longing—the legal status of placental-blood banking. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 19, p. 1521-1524, 1999.

ANVISA, **Relatório de Avaliação dos Dados de Produção dos Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário**. Brasília, 2018.

ANVISA, **Resolução da diretoria colegiada – rdc nº 214, de 7 de fevereiro de 2018**. Ministério da Saúde.

ARAGÃO, M. A. C; BEZERRA, F. T. G. Brasil e as pesquisas com células-tronco: visão geral. **Revista da Biologia**, v. 9, n. 1, p. 12-15, 2012.

ASSOCIAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA (AMEO), **Compatibilidade HLA**. Disponível em: <<https://ameo.org.br/compatibilidade-hla/>> Acesso em: 29 de agosto de 2019.

AZEVEDO, W.; RIBEIRO, M. C. C. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. **Medicina** (Ribeirao Preto. Online), v. 33, n. 4, p. 381-389, 2000.

BALLEN, K. K.; GLUCKMAN, E.; BROXMEYER, H. E. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 122, n. 4, p. 491-498, 2013.

BALLEN, K. K.; VERTER, F.; KURTZBERG, J. Umbilical cord blood donation: public or private?. **Bone marrow transplantation**, v. 50, n. 10, p. 1271, 2015.

BARKER, J. N.; WEISDORF, D. J.; DEFOR, T. E.; BLAZAR, B. R.; MCGLAVE, P. B.; MILLER, J. S.; VERFAILLIE, C. M.; WAGNER, J. E. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. **Blood**, v. 105, n. 3, p. 1343-1347, 2005.

BAYRAKTAR, U. D.; LIMA, M. D.; CIUREA, S. O. Advances in haploidentical stem cell transplantation. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 33, n. 3, p. 237-241, 2011.

BIANCO, P.; ROBEY, P. G.; SIMMONS, P. J. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. **Cell stem cell**, v. 2, n. 4, p. 313-319, 2008.

BIOMETRIX, **Histocompatibilidade, você sabeo que é e para que serve?**. Disponível em: <<https://www.biometrix.com.br/histocompatibilidade-o-que-e/>>. Acesso em: 03 de novembro de 2019.

BOUZAS, L. F. S. **Análise da capacidade do REDOME/RENACORD em suprir as necessidades dos pacientes registrados no REREME**. Tese (Doutorado em Oncologia). Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2011.

BOUZAS, L. F. S. Transplante de medula óssea em pediatria e transplante de cordão umbilical. **Medicina** (Ribeirão Preto. Online), v. 33, n. 3, p. 241-263, 2000.

BRASIL, **Portaria N° 2.381, de 29 de setembro de 2004**. Ministério da Saúde.

BRUNSTEIN, C. G., & WAGNER, J. E. Cord blood transplantation for adults. **Vox sanguinis**, v. 91, n. 3, p. 195-205, 2006.

BRUNSTEIN, C. G.; SETUBAL, D. C.; WAGNER, J. E. Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. **British journal of haematology**, v. 137, n. 1, p. 20-35, 2007.

BUCKNER, C. D.; CLIFT, R. A.; FEFER, A.; NEIMAN, P.; STORB, R.; THOMAS, E. D. Human marrow transplantation--current status. **Progress in hematology**, v.8, p.299-324, 1973.

BYDLOWSKI, S. P.; DEBES, A. A.; MASELLI, L. M.; JANZ, F. L. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 1, p. 25-35, 2009.

CAPLAN, A. I. Mesenchymal stem cells. **Journal of orthopaedic research**, v. 9, n. 5, p. 641-650, 1991.

CAPLAN, A. I. Mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. **Tissue engineering**, v. 11, n. 7-8, p. 1198-1211, 2005.

CAPLAN, A. I. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 217, n. 2, p. 318-324, 2009.

CASTRO JUNIOR, C. G. D.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de pediatria**, v. 77, n. 5, p. 345-360, 2001.

CENTER FOR INTERNATIONAL BLOOD AND MARROW TRANSPLANT RESEARCH (CIBMTR). **Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation**. Summary Slides, 2018.

COPELAN, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 17, p. 1813-1826, 2006.

CORD BLOOD: THE BASICS, **The World Marrow Donor Association (WMDA)**.

Disponível em: <<https://wmda.info/cord-blood/basics-cord-blood/>>. Acesso em: 26 de agosto de 2019.

CRIOBANCO, **Células-tronco – Conceitos, principais fontes e potenciais terapêuticos**.

Disponível em: <<http://celulastronco.criobanco.com.br/celulas-tronco-do-cordao-umbilical.php>>. Acesso em: 03 de novembro de 2019.

CRUZ, I. B. M. D.; SEVERO, A. L.; AZZOLIN, V. F.; GARCIA, L. F. M.; KUHN, A., LECH, O. Regenerative potential of the cartilaginous tissue in mesenchymal stem cells: update, limitations, and challenges. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 52, n. 1, p. 2-10, 2017.

CRUZ, K. R. P.; SANTOS, A. C. F. Assistência de Enfermagem ao paciente submetido a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH). **Revista uningá**, v. 37, n. 1, p. 133-144, 2013.

CRUZ, L. E.; JORGE, M. C.; MACHADO, J. J.; JUNIOR, H.; AMERICO, N.; INVITTI, A. L.; BALDUINO, A.; VIANNA, V.; ELLOVITCH, S. R. S.; URAGO, K. P. T.; MENESES-COSTA, A. P.; RIBEIRO, M. G.; NICOLA, M. H. A.; SANBERG, P. R. Sangue de cordão umbilical para uso autólogo ou grupo de pacientes especiais. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 31, n. 1, p. 36-44, 2009.

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

DENIER, C.; BOURHIS, J. H.; LACROIX, C.; KOSCIELNY, S.; BOSQ, J.; SIGAL, R.; SAID, G.; ADAMS, D. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. **Neurology**, v. 67, n. 11, p. 1990-1997, 2006.

DESSELS, C.; ALESSANDRINI, M.; PEPPER, M. S. Factors influencing the umbilical cord blood stem cell industry: an evolving treatment landscape. **Stem cells translational medicine**, v. 7, n. 9, p. 643-650, 2018.

DESSEN, E. M. B.; MINGRONI-NETTO, R. C. **Desvendando as células-tronco: dos sonhos à realidade**. Centro de Estudo do Genoma Humano. Universidade de São Paulo, 2007.

DONOVAN, P. J.; GEARHART, J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. **Nature**, v. 414, n. 6859, p. 92, 2001.

DUARTE, S.; MIYADAHIRA, S.; ZUGAIB, M. Armazenamento de sangue de cordão umbilical e placenta: público, privado ou ambos?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 1, p. 4-5, 2009.

EBBESON, P.; GRATWOHL, A.; HOWS, J.; TEN HAVE, H. A. M. J. Autologous cord blood transplantation. A procedure with potential beyond bone marrow replacement?. **Bone marrow transplantation**, v. 26, n. 10, p. 1129, 2000.

ERICES, A.; CONGET, P.; MINGUELL, J. J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. **British journal of haematology**, v. 109, n. 1, p. 235-242, 2000.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES (EDQM) HealthCare. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application**. Council of Europe S, ISSN, 2015.

FISK, N. M.; ROBERTS, I. A.; MARKWALD, R.; MIRONOV, V. Can routine commercial cord blood banking be scientifically and ethically justified?. **PLoS medicine**, v. 2, n. 2, e44, 2005.

FREITAS, S. C.; LIMA, N. A.; BEZERRA, M. P.; BEZERRA, V. T.; FIRMINO, L. C.; SAMPAIO, B. S.; FILHO, F. W. P. A.; CHAVES, K. R.; MACHADO, I. F. S.; MORAIS, R. A. B. B. **Análise epidemiológica dos transplantes alogênicos de células-tronco hematopoéticas no Brasil**. XX Congresso da sociedade brasileira de transplante de medula óssea. Fortaleza, 2016.

FRIEDENSTEIN, A. J.; PIATETZKY-SHAPIRO, I. I.; PETRAKOVA, K. V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. **Development**, v. 16, n. 3, p. 381-390, 1966.

GARCIA, C. D.; PEREIRA, J. D.; GARCIA, V. D. **Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos**. São Paulo, Segmento Farma, 2015.

GLUCKMAN, E.; BROXMEYER, H. E.; AUERBACH, A. D.; FRIEDMAN, H. S.; DOUGLAS, G. W.; DEVERGIE, A.; COOPER, S. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. **New England Journal of Medicine**, v. 321, n. 17, p. 1174-1178, 1989.

GLUCKMAN, E.; ROCHA, V. History of the clinical use of umbilical cord blood hematopoietic cells. **Cytotherapy**, v. 7, n. 3, p. 219-227, 2005.

GLUCKMAN, E.; ROCHA, V.; ARCESE, W.; MICHEL, G.; SANZ, G.; CHAN, K. W.; ASANO, S. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. **Experimental hematology**, v. 32, n. 4, p. 397-407, 2004.

GLUCKSBERG, H. R.; STORB, R.; FEFER, A.; BUCKNER, C. D.; NEIMAN, P. E.; CLIFT, R. A.; THOMAS, E. D. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donor, S. **Transplantation**, v. 18, n. 4, p. 295-304, 1974.



GOMES, I. M. **Cuidado domiciliar familiar: vivência no pós transplante de células-tronco hematopoiéticas pediátrico**. Tese (Doutorado em Enfermagem). Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

GREWAL, S. S.; BARKER, J. N.; DAVIES, S. M.; WAGNER, J. E. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood?. **Blood**, v. 101, n. 11, p. 4233-4244, 2003.

GROTTO, H. Z.; NORONHA, J. F. Identificação de células tronco hematopoiéticas: citometria de fluxo convencional versus contador hematológico automatizado. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 3, p. 169-172, 2003.

HEECKEREN, W. J. V.; FANNING, L. R.; MEYERSON, H. J.; FU, P.; LAZARUS, H. M.; COOPER, B. W.; FINNEY, M. Influence of HLA Disparity and Graft Lymphocytes on Allogeneic Engraftment and Survival after Umbilical Cord Blood Transplant in Adults. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 13, n. 11, p. 1394, 2007.

HOROWITZ, M. M. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. **Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation**, v. 1, p. 8-15, 2015.

HORWITZ, M. E.; SULLIVAN, K. M. Chronic graft-versus-host disease. **Blood reviews**, v. 20, n. 1, p. 15-27, 2006.

Instituto Nacional de Câncer (INCA), **Perguntas frequentes: Sangue de cordão umbilical**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/sangue-de-cordao-umbilical>> Acesso em: 11 de setembro de 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Tópicos em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas**. Rio de Janeiro, 2012.

KERN, S.; EICHLER, H.; STOEVE, J.; KLÜTER, H.; BIEBACK, K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. **Stem cells**, v. 24, n. 5, p. 1294-1301, 2006.

KLEEN, T. O., KADEREIT, S., FANNING, L. R., JAROSCAK, J., FU, P., MEYERSON, H. J., KULCHYCKI, L.; SLIVKA, L. F.; KOZIK, M; TARY-LEHMANN, M.; LAUGHLIN, M. J. Recipient-specific tolerance after HLA-mismatched umbilical cord blood stem cell transplantation. **Transplantation**, v. 80, n. 9, p. 1316-1322, 2005.

LEE, M. W.; CHOI, J.; YANG, M. S.; MOON, Y. J.; PARK, J. S.; KIM, H. C.; KIM, Y. J. Mesenchymal stem cells from cryopreserved human umbilical cord blood. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 320, n. 1, p. 273-278, 2004.

MACHADO, C. A. M. **Alterações na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no período de hospitalização**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

MAITRA, B.; SZEKELY, E.; GJINI, K.; LAUGHLIN, M. J.; DENNIS, J.; HAYNESWORTH, S. E.; KOC, O. N. Human mesenchymal stem cells support unrelated

donor hematopoietic stem cells and suppress T-cell activation. **Bone marrow transplantation**, v. 33, n. 6, p. 597, 2004.

MENDES, M. L.; BITTENCOURT, H. N. D. S.; DUSSE, L. M. S. Fontes de células no transplante de células-tronco hematopoéticas. **Rev. bras. anal. clin.**, v. 42, n. 1, p. 3-7, 2010.

MENDES-TAKAO, M. R.; DIAZ-BERMÚDEZ, X.; DEFFUNE, E.; SANTIS, G. D. Bancos de sangue de cordão umbilical e placentário para uso familiar, de caráter privado, no Brasil—subsídios técnicos, legais e éticos para uma análise de implementação. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 32, n. 4, p. 317-328, 2010.

MIDDLETON, D.; WILLIAMS, F.; MEENAGH, A.; DAAR, A. S.; GORODEZKY, C.; HAMMOND, M.; NASCIMENTO, E.; BRICENO, I.; PEREZ, M. P. Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. **Human immunology**, v. 61, n. 10, p. 1048-1052, 2000.

MINGUELL, J. J.; CONGET, P.; ERICES, A. Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 8, p. 881-887, 2000.

MONTEIRO, B. S.; NETO, N. M. A.; DEL CARLO, R. J. Células-tronco mesenquimais. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, 2010.

MUNOZ, J.; SHAH, N.; REZVANI, K.; HOSING, C.; BOLLARD, C. M.; ORAN, B.; OLSON, A.; POPAT, U.; MOLLIDREM, J.; MCNIECE, I. K.; SHPALL, E. J. Concise review: umbilical cord blood transplantation: past, present, and future. **Stem cells translational medicine**, v.3, n.12, p.1435-1443, 2014.

NEVES, S. A. **Banco de sangue de cordão umbilical e placentário: Proposta de sistema híbrido brasileiro**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica e Informática Industrial) Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

NHI (National Institutes of Health). Stem cells: scientific progress and future research directions. **Department of Health and Human Services**, 2001.

O'BRIEN, T. A.; TIEDEMANN, K.; VOWELS, M. R. No longer a biological waste product: umbilical cord blood. **Medical journal of Australia**, v. 184, n. 8, p. 407-410, 2006.

Pallottino, E. R. C. N. **Discursos do silêncio: Crianças doentes falam sobre a dor, a morte e a vida**. Dissertação (Mestrado em Psicologia). Pontifícia Universidade Católica, Rio de Janeiro, 2011.

PEREIRA, N. F.; OLIVEIRA, D. C.; TORRES, M.; RODRIGUES, C. A.; ALENCAR, I. S.; SALOMÃO, I.; MAUAD, M. A.; COLTURATO, V. A. R.; BOUZAS, L. F.; MORAES, M. E. Seleção de doador de medula óssea ou sangue periférico. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, p. 3-5, 2010.

PIMENTEL, B. G. **Células tronco do sangue de cordão umbilical (scu) e suas aplicações**. Monografia (Especialização em Biologia Celular e Cecidual). Universidade federal do Paraná, Curitiba, 2010.

PITTENGER, M. F.; MACKAY, A. M.; BECK, S. C.; JAISWAL, R. K.; DOUGLAS, R.; MOSCA, J. D.; MOORMAN, M. A.; SIMONETTI, D. W.; CRAING, S.; MARSHAK, D. R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science**, v. 284, n. 5411, p. 143-147, 1999.

PUC, **Aspectos clínicos do transplante de medula óssea**. Rio de Janeiro.

REDOME, **Rede BrasilCord**, Disponível em: <<http://redome.inca.gov.br/cordao-umbilical/rede-brasilcord/>>. Acesso em: 02 de setembro de 2019.

RICH, I. N. Improving quality and potency testing for umbilical cord blood: a new perspective. **Stem cells translational medicine**, v.4, n.9, p.967-973, 2015.

ROCHA, V.; GLUCKMAN, E.; EUROCORD- NETCORD REGISTRY AND EUROPEAN BLOOD AND MARROW TRANSPLANT GROUP. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation- related factors. **British journal of haematology**, v. 147, n. 2, p. 262-274, 2009.

RODRIGUES, C. A.; PEREIRA, N. F.; OLIVEIRA, D.; TORRES, M.; ALENCAR, I. S.; SALOMÃO, I.; MAUAD, M. A.; COLTURATO, V. A. R.; BOUZAS, L. F. S.; MORAES, M. E. D. Transplante de sangue de cordão umbilical-SCU. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 1, p. 8-12, 2010.

RUBINSTEIN, P.; ADAMSON, J. W.; STEVENS, C. The Placental/Umbilical Cord Blood Program of the New York Blood Center A Progress Report. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 872, n. 1, p. 328-335, 1999.

SANDERS, J. E. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. **Pediatric clinics of North America**, v. 44, n. 4, p. 1005-1020, 1997.

SCUDELLARI, M. A decade of iPS cells. **Nature**, v. 534, n. 7607, p. 310-313, 2016.

SILVA JR, F. C. D.; ODONGO, F. C.; DULLEY, F. L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 31, n. 1, p. 53-58, 2009.

SOUZA, C. F. D.; NAPOLI, P. D.; HAN, S. W.; LIMA, V. C. D.; CARVALHO, A. C. D. C. Células-tronco mesenquimais: células ideais para a regeneração cardíaca?. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 18, n. 3, p. 344-353, 2010.

SOUZA, V. F.; LIMA, L. M. C.; DE ALMEIDA REIS, S. R.; RAMALHO, L. M. P.; SANTOS, J. N. Células-tronco: uma breve revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 2, n. 2, p. 251-256, 2003.

THOMAS, E. D. Bone marrow transplantation: a historical review. **Medicina**, v. 33, n. 3, p. 209-218, 2000.

TOGEL, F.; HU, Z.; WEISS, K.; ISAAC, J.; LANGE, C.; WESTENFELDER, C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through

differentiation-independent mechanisms. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 289, n. 1, p. F31-F42, 2005.

VIGORITO, A. C.; SOUZA, C. A. D. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 4, p. 280-284, 2009.

WAGNER, W.; RODERBURG, C.; WEIN, F.; DIEHLMANN, A.; FRANKHAUSER, M.; SCHUBERT, R.; ECKSTEIN, V.; HO, A. D. Molecular and secretory profiles of human mesenchymal stromal cells and their abilities to maintain primitive hematopoietic progenitors. **Stem cells**, v. 25, n. 10, p. 2638-2647, 2007.

WANG, L.; GU, Z. Y.; LIU, S. F.; MA, D. X.; ZHANG, C.; LIU, C. J.; GAO, R.; GUAN, L.; ZHU, C.; WANG, F.; GAO, C. J. Single-versus double-unit umbilical cord blood transplantation for hematologic diseases: a systematic review. **Transfusion medicine reviews**, 2018.

WEISSMAN, I. L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 157-168, 2000.

YAHATA, T.; ANDO, K.; SATO, T.; MIYATAKE, H.; NAKAMURA, Y.; MUGURUMA, Y.; KATO, S.; HOTTA, T. A highly sensitive strategy for SCID-repopulating cell assay by direct injection of primitive human hematopoietic cells into NOD/SCID mice bone marrow. **Blood**, v. 101, n. 8, p. 2905-2913, 2003.

ZATONI, D. C. P. **Orientações para alta hospitalar de crianças no pós- transplante imediato de células-tronco hematopoéticas**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

## AGRADECIMENTOS

A Deus e Iemanjá, que por meio da minha fé me deram forças para encarar as batalhas mesmo quando o cansaço parecia me vencer.

A minha mãe, mulher de garra, meu maior exemplo e inspiração. O teu amor me alimenta e me renova todos os dias, é ele o meu combustível para enfrentar o mundo. Que eu seja tão corajoso quanto a senhora, e que eu lembre todos os dias que eu posso ir mais longe. Todo o meu amor e gratidão.

Aos meus irmãos, que me fazem sentir vontade de ser uma pessoa melhor todos os dias. Estarei aqui por vocês sempre!

Aos meus avós, tios e primos, por todo carinho e afeto. Vocês são responsáveis pelas melhores histórias da minha vida, vocês são a minha casa.

Aos meus padrinhos, que me apoiaram e me estimularam a crescer e alcançar meus objetivos.

A minha orientadora, Valéria Morgiana, por ter sido não só uma professora, mas uma amiga, uma mãe.

A César Dantas, por toda ajuda, apoio, dedicação. Que eu possa aprender cada vez mais com você, você é um exemplo de ser humano incrível.

As minhas amigas Kammila, Geórgia, Jamilly, Karol, Bia e Paloma, que durante todo o curso estiveram ao meu lado em todos os momentos. Vocês tornaram essa jornada leve e bonita. Guardo vocês no coração.

A tia Maria e a minha bisa Juracy (*in memorian*), que estão sempre comigo me protegendo e guiando.