

**GENILZA ERICA DA COSTA**

**REVISÃO DA LITERATURA  
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA E TRANSPLANTE  
DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL**

Trabalho de Conclusão de Curso em Pós  
Graduação ao Curso de Hematologia e Banco de  
Sangue da Academia de Ciências e Tecnologia de  
São José do Rio Preto-SP.

# SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2015

## RESUMO

O transplante de medula óssea tem sido utilizado no tratamento de um crescente número de doenças hematológicas malignas ou não, no entanto a indicação mais freqüente de transplante de medula óssea é no tratamento das leucemias. O sucesso desta abordagem terapêutica decorre da possibilidade do uso de altas doses de quimioterapia ou radioterapia, podendo eliminar células tumorais, ou levar a destruição da medula óssea. As complicações dos transplantes incluem a toxicidade precoce ou tardia dos regimes de condicionamento, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica, infecções, imunodeficiências prolongada e recidiva da doença de base. Devido ao aumento da sobre vida há uma grande preocupação com os efeitos tardios que comprometem os resultados do tratamento. As células do sangue de cordão umbilical têm sido consideradas para transplante alogênico, aparentado ou não, a flexibilidade quanto à compatibilidade HLA e a possibilidade de armazenamento em bancos de células são alguns dos fatores que têm contribuído para o desenvolvimento da técnica.

**Palavras-chave:** células-tronco, enxerto, transplante, recidiva, medula.

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea ou transplante de células-tronco hematopoiéticas consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de restabelecer a função medular e imune (Castro *et al*, 2013), pois estas células tem a capacidade de multiplicar-se e de diferenciar-se em todas as células sanguíneas maduras, sendo elas os eritrócitos, plaquetas e leucócitos (Seber, 1999).

O transplante de medula óssea é um tratamento utilizado para tratar um grande número de doenças, em resumo, o transplante de medula é utilizado para substituir células hematopoiéticas anormais em doenças como aplasia de medula, imunodeficiências, anemia de Fanconi, talassemias maior, osteoporose e para recuperar a hematopoiése após quimioterapia e/ou radioterapia em altas doses no tratamento de leucemias, mielodisplasia, linfomas, desde que quimio e/ou radiosensíveis (Saber, 1999).

As células-tronco hematopoiéticas que são utilizadas no transplante podem ser retiradas diretamente da medula óssea, podem ser coletadas da circulação sanguínea periférica e também do cordão umbilical (Verrastro, *et al.*, 2005).

O sangue de cordão umbilical e placentário é uma fonte rica em células-tronco hematopoiéticas, as quais têm sido colocadas pelas pesquisas atuais como elementos de grande importância em procedimentos terapêuticos direcionados para diversas doenças hematológicas e oncogênicas, principalmente em pacientes que não apresentam doadores compatíveis (Oliveira e Silva, 2009).

Nos últimos 20 anos os estudos relacionados ao transplante de células-tronco hematopoiéticas em várias áreas do conhecimento contribuíram para o aprimoramento dos procedimentos técnicos desta modalidade terapêutica, deixando de ser uma estratégia experimental para ser um método convencional no tratamento de diversas doenças, principalmente relacionadas a oncologia e hematologia (Rocha *et al.*, 2013).

O objetivo do presente artigo é destacar aspectos importantes relatados na literatura do transplante de medula óssea, como os tipos de transplante, indicações, fontes de células, complicações imediatas e tardias, e transplante com sangue de cordão umbilical.

## **2 Tipos de Transplante**

São três os tipos de transplante de medula óssea:

- Transplante autólogo: Neste tipo de transplante o doador é o próprio paciente. Foi empregado pela primeira vez no final da década de 70 para tratar pacientes adultos com linfoma. O paciente em uma determinada fase da doença recebe estimulação por meio de medicamentos para que as células sejam colhidas e posteriormente congeladas e armazenadas até o dia do transplante (Castro, *et al.*, 2001).
- Transplante alogênico: O paciente recebe medula de outra pessoa, podendo ser algum familiar, ou não onde o doador é uma pessoa voluntária sem nenhum grau de parentesco com o paciente. As células-tronco são retiradas e na maioria dos transplantes de medula alogênicos, exige-se a compatibilidade total de um grupo de proteínas celulares que são os HLA, pois o risco de rejeição é muito elevado se estas proteínas não forem compatíveis (Castro, *et al.*, 2001). O doador não aparentado pode ser encontrado no banco nacional de doadores presente no Registro de Doadores de Medula Óssea (REDOME), ou até mesmo de algum registro internacional de doadores (Naoum, 2012).
- Transplante singênico: O doador é um irmão gêmeo idêntico. É a modalidade mais rara de transplante devido a pouca frequência de gêmeos idênticos na população (Castro, *et al.*, 2001).

### **3 Indicações Para o Transplante**

Os fundamentos e conceitos que permitiram o desenvolvimento da técnica do transplante de medula óssea foram formulados com base em trabalhos e experimentos realizados na metade do século XX, conseqüentemente houve um crescimento da utilização da técnica, e tem sido responsável pelo aumento significativo da sobrevivência de pacientes com indicação para este procedimento (Campos, *et al.*, 2003).

No Brasil, a Universidade Federal do Paraná, em Curitiba, e o Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional do Câncer, no Rio

de Janeiro, foram pioneiros na utilização dessa técnica, a partir do final da década de 1980 (Tabak, 1991).

O transplante de medula óssea é indicado para tratamento de doenças neoplásicas, como leucemias, linfomas, síndromes de falência medular (ex: anemia aplástica) e doenças genéticas (ex: talassemia maior e anemia falciforme) (Covas, *et al.*, 2014).

É necessária a indicação correta do transplante de medula óssea, pois para algumas doenças o transplante é a primeira opção, enquanto que para outras ele pode ser a última opção (Naoum, 2012), pois o transplante só será recomendado em doenças e estádios onde ele produzirá melhores resultados quando comparados com a terapêutica convencional (Bouzas, 2000).

O transplante de medula óssea alogênico e singênico pode ser indicado para várias doenças sendo que estas podem ser não neoplásicas como a anemia aplástica grave; anemia de Fanconi; imunodeficiências (Chediaki Higashi, Wiskott-Aldrich, imunodeficiência combinada severa); osteoporose; doenças de acúmulo (adenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática infantil); talassemia maior; anemia falciforme com manifestações graves e com doadores aparentados disponível. Já nas neoplásicas a indicação de transplante de medula óssea é para a leucemia mielóide crônica; leucemia linfocítica aguda em 1º remissão com fatores de mau prognóstico ou em 2º remissão; leucemia linfocítica aguda em 1º remissão com fatores de mau prognóstico ou em remissões subseqüentes; síndromes mielodisplásticas, incluindo a monossomia do cromossomo 7 e leucemia mielomonocítica crônica; mielofibrose maligna aguda; linfomas não Hodgkin em segunda ou terceira remissão (Castro, *et al.*, 2001).

O transplante autogênico tem sido pesquisado como forma de tratamento em várias neoplasias (Castro, *et al.*, 2001). Os pacientes são preparados com altas doses de agentes quimioterápicos, associados ou não com radioterapia tendo a finalidade de eliminar células malignas ativas e residuais (Bouzas, 2000).

O transplante de medula óssea autogênico é indicado nas doenças como o linfoma de Hodgkin em 2º remissão; linfoma não-Hodgkin em 2º remissão; neuroblastoma avançado (IV); sarcoma de Ewing em 2º remissão; leucemia mielóide

aguda mesmo a medula óssea estando comprometida, a realização do transplante autogênico após a remissão teve um impacto positivo em alguns estudos; tumor de Wilms 2º remissão; tumor de células germinativas em 2º remissão; meduloblastoma de alto risco ou em 2º remissão; e mieloma múltiplo (Castro, *et al.*, 2001).

#### **4 Fontes de Células**

A matéria-prima da terapia celular são as células-tronco, sendo de origem adulta ou embriônica, podem ser definidas por sua capacidade de se auto-renovar indefinidamente por meio das divisões celulares, conservando suas características originais, assim como dar origem as células maduras mais especializadas. As células-tronco podem ser classificadas como totipotentes, pluripotentes ou multipotentes, de acordo com sua capacidade de dar origem a mais ou menos tipos de células especializadas (Ministério da Saúde, 2013).

Nas células classificadas como multipotentes estão às células-tronco hematopoiéticas sendo que estas são as mais conhecidas e usadas nessa categoria. As células-tronco hematopoiéticas podem dar origem a todos os tipos células do sangue, mas não de outros tecidos, como por exemplo, os neurônios, elas foram as primeiras células a serem isoladas e usadas para transplante (Ministério da Saúde, 2013). As células-tronco hematopoiéticas são obtidas da medula óssea, do sangue periférico mobilizado, do sangue de cordão umbilical e placentário, ou ainda uma combinação que geralmente inclui as duas primeiras fontes citadas (Barreto, *et al.*, 2011).

A medula óssea e as células-tronco periféricas podem ser usadas tanto em transplantes autólogos quanto em alogênicos, podendo ser usadas a fresco ou congeladas. Já a células de sangue de cordão umbilical são destinadas exclusivamente aos transplantes alogênicos (Azevedo e Ribeiro, 2000).

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 receptor. A medula óssea é acondicionada em bolsas coletoras de sangue, para imediata infusão endovenosa no receptor, ou para processamento futuro e estocagem apropriada (PUC-Rio, 2011). A queixa mais freqüente dos doadores é dor no local da punção que cede com analgésicos comuns a maioria recebem alta 24 horas após a coleta. A transfusão de concentrado de hemácias para o doador só é necessário quando se coleta volumes muito grandes, o que pode ocorrer quando o receptor tem massa corpórea muito superior ao doador (Castro, *et al.*, 2001).

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 (Barreto, *et al.*, 2011) ou pela utilização do fator de crescimento (G-CFS) promovendo a mobilização dessas células da medula óssea para o sangue periférico (Castro, *et al.*, 2001). A coleta de células-tronco hematopoiéticas no sangue periférico, conhecida como leucoferese, se dá pela punção de veia calibrosa, sendo o sangue passado a uma máquina capaz de separar as células-tronco e devolver o restante do sangue ao doador. 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, 2011). 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 restrita devido as limitações relacionadas à hemodiluição (Castro, *et al.*, 2001).

O sangue obtido do cordão umbilical é rico em células-tronco hematopoiéticas, porém seu volume é limitado (50 a 200 ml). A coleta e o congelamento são feitos logo após o nascimento, sem nenhum tipo de risco para o doador e a parturiente. Até o momento da sua utilização, o sangue de cordão umbilical fica armazenado nos bancos de sangue de cordão umbilical. O transplante de sangue de cordão umbilical tem sido muito utilizado principalmente em pacientes sem doador familiar que necessitam de transplante com urgência (Rodrigues, *et al.*, 2010).

Vários fatores interferem na escolha da fonte de células-tronco hematopoiéticas a ser utilizada a decisão se baseia no tipo da doença se é maligna ou não maligna, avançada ou precoce; no tipo de transplante se é autólogo ou alogênico; no grau de compatibilidade de HLA; nas características e disponibilidade do doador; e do centro transplantador (PUC-Rio, 2011).

## 5 Complicações Imediatas

O paciente transplantado encontra-se intensamente imunossuprimido, portanto, muito vulnerável a infecções oportunistas, principalmente durante o período de aplasia (Ministério da Saúde, 2013). O dia (D) da infusão da medula óssea é denominado dia zero. Os dias anteriores quando é realizado o condicionamento, procedimento este que tem a finalidade de erradicar a doença residual do paciente, assim como a de induzir uma imunossupressão que permita a “pega” das células infundidas, é denominado como negativos (-2, -1) e os posteriores como positivos (+2, +3, etc) (Castro, *et al.*, 2001).

Nesse período de aplasia o paciente permanece internado em unidades especiais por aproximadamente 2 a 3 semanas, em um ambiente controlado, e em tratamento com antibióticos e com fatores de crescimento hematopoiéticos, e freqüentemente são transfundidos com hemocomponentes (Ministério da Saúde, 2013), visto que o organismo do paciente encontra-se zerado de defesas, correndo grande risco de contrair algum tipo de infecção que neste momento do tratamento em alguns casos pode ser fatal (PUC-Rio, 2011).

Considera-se o sucesso do transplante, ou seja, “pega” da medula quando as contagens mantêm-se acima de 500 células/mm<sup>3</sup> por três dias consecutivos, o que ocorre em média entre os dias +15 a +19. A contagem de plaquetas também costuma cair, considera-se a sua recuperação quando contagens acima de 20.000 células/mm<sup>3</sup> são atingidas sem a necessidade de transfusões por mais de 7 dias, isso ocorre em torno dos dias +19 a +25. Quando as contagens de plaquetas caem abaixo de 10.000 células/mm<sup>3</sup> ou quando há sinal de sangramento,



fazem-se necessárias transfusões de plaquetas. A hemoglobina é mantida acima de 9-10 g/dl também com auxílio de transfusões. O concentrado de hemácias e plaquetas deve ser irradiado para inativar os linfócitos e filtrados para diminuir o número de leucócitos, reduzindo a incidência de doença enxerto contra o hospedeiro (DECH) transfusional, infecções por citomegalovírus (CMV) e reações anafiláticas (Castro, *et al.*, 2001).

Ocorrido à recuperação da hematopoese, outros tipos de complicações podem surgir, podendo ser resultantes da intensidade do regime de condicionamento quimioterapia/radioterapia total, que inevitavelmente provocam certo tipo de toxicidade (Bouzas, 2000). A destruição das células da medula óssea é responsável pelo risco elevado de infecções bacterianas, levando a necessidade do uso de antibióticos potentes (Naoum, 2012).

A mucosite é um problema muito comum no transplante de medula óssea e pode durar de 7 a 15 dias. Essa complicação se caracteriza pela presença de várias lesões geralmente ulceradas, na cavidade oral, e pode acometer qualquer região revestida por mucosa - como o restante do trato intestinal e a área genital. Dor é o sintoma mais comum, às vezes associada a sangramento, diarréia e vômitos. Em casos mais graves há necessidade de entubação orotraqueal para proteção das vias aéreas. Analgésia é tratamento recomendado na maioria dos casos (PUC-Rio, 2011).

A complicação hepática mais temida durante o transplante de medula óssea é a doença veno-oclusiva hepática (DVOH). As veias hepáticas podem ser danificadas devido à quimioterapia/radioterapia total, levando ao surgimento de coágulos e, finalmente, à necrose de células do fígado (PUC-Rio, 2011). Clinicamente manifestam-se nos primeiros 30 dias pós-transplante de medula óssea por ganho de peso, hepatomegalia, ascite, icterícia e dor no quadrante superior direito. O tratamento é basicamente de suporte, e as formas graves da doença são fatais na maioria das vezes (Castro, *et al.*, 2001).

A maioria dos pacientes de transplante de medula óssea apresenta febre após o período de condicionamento e são muito susceptíveis a apresentar infecções graves (Castro, *et al.*, 2001), mesmo com ótimas medidas de suporte, como

antibióticos, ambiente de isolamento e cuidados com higiene. Danos na boca, pele, intestino, o uso de cateteres e a neutropenia, ocasionado pelo regime de condicionamento, contribuem para o surgimento destas infecções. No pós-transplante imediato, principalmente nas quatro primeiras semanas, bactérias e vírus são os agentes mais comuns. Infecção por fungos também pode acontecer, e sua presença é maior na neutropenia prolongada e naqueles em uso de drogas imunossupressoras. Agentes como citomegalovírus (CMV), vírus varicela-Zoster, Epstein-Barr, *Pneumocystis carinii* e *Toxoplasma gondii* devem ser lembrados, principalmente após o primeiro mês do transplante (PUC-Rio, 2011).

Todos os pacientes que receberam células-tronco hematopoiéticas alogênicas proveniente da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical estão sujeitos a desenvolver a doença enxerto contra o hospedeiro (DECH) (Bouzas, 2000). É possível a ocorrência de DECH nos transplantes singênicos e mais raramente nos autogênicos (Castro, *et al.*, 2001). A DECH é a complicação mais importante após o transplante, é mediada por células imunocompetentes provenientes do doador particularmente os linfócitos T. Mesmo quando há a compatibilidade do HLA, a presença de antígenos menores incompatíveis e que não são detectados pelos métodos tradicionais pode ser responsável pelo aparecimento da DECH (Seber, 1999).

Os receptores de medula óssea HLA-idêntica aparentada possuem cerca de 20% de desenvolver a DECH enquanto aqueles que recebem medula HLA incompatível, aparentada ou medula não aparentada possuem cerca de 80% de desenvolver a DECH (Bouzas, 2000). Outros fatores de risco para a DECH aguda são doadores do sexo feminino, com gestações prévias, doadores idosos ou a utilização de esquemas de imunoprofilaxia inadequados. A DECH aguda manifesta-se a partir da “pega” do enxerto, podendo ocorrer até o dia +100 pós-transplante. Os órgãos mais acometidos são pele, fígado e trato gastrointestinal (Castro, *et al.*, 2001). A DECH aguda é graduada em estádios de 0 a IV, sendo os estádios III e IV os que apresentam maior gravidade. Na pele, a manifestação mais comum é o eritema maculopapular, podendo acometer palma da mão, planta dos pés, face e dorso. Já na DECH que envolve trato digestivo e fígado, os principais sintomas são náuseas, vômitos, diarreia, podendo estar associado com sangramento, inapetência e icterícia (PUC-Rio, 2011).

A DECH crônica é uma síndrome clínico-patológica que envolve vários órgãos e sistemas, expressando-se como uma doença crônica auto-imune. Os principais órgãos acometidos são a pele, fígado, olhos e mucosa oral, mas o trato gastrintestinal, pulmão e sistema neuromuscular podem estar envolvidos (Bouzas, 2000). A DECH crônica é classificada como limitada e extensa. Na DECH limitada o comprometimento é localizado podendo ser na pele e/ou fígado e na maioria das vezes não requer tratamento, enquanto na forma extensa, além maior lesão na pele, há também envolvimento de outros órgãos, como olhos glândulas salivares, pulmões, fígado e outros do trato digestivo (PUC-Rio, 2011).

Apesar do desenvolvimento da DECH representar importante causa de morbidade e mortalidade na população de transplantados, observou-se um fenômeno interessante nos pacientes em tratamento para leucemias que apresentavam DECH. Acredita-se que os linfócitos T do doador possam reconhecer e interagir contra células tumorais residuais do hospedeiro, efeito este observado nos pacientes transplantados devido à leucemia mielóide crônica e leucemia mielóide aguda, sendo denominado enxerto contra a leucemia e diminui as chances de recidiva da doença (Castro, *et al.*, 2001).

## 6 Efeitos Tardios

Os avanços nas técnicas de transplante e práticas de tratamento de suporte resultaram em melhora progressiva na sobrevivência de receptores de células-tronco hematopoiéticas. Conforme sobrevivem em longo prazo após o transplante, aumenta o risco de desenvolver complicações tardias relacionadas às exposições pré, peri e pós-transplante (Majhail, *et al.*, 2012), ou seja estão frequentemente relacionados a uma combinação de fatores como a doença de base, o condicionamento utilizado, tipo de transplante e complicações aguda (Castro, *et al.*, 2001) conforme tabela a seguir:

---

- **Efeitos Tardios do Transplante de Medula Óssea**

---

- ✓ **Relacionado ao procedimento:**

DECH crônica;  
Imunodeficiência;  
Desordens linfoproliferativas;  
Rejeição do enxerto;

---

✓ **Relacionado ao regime de condicionamento:**

Disfunção pulmonar;  
Desordens oculares;  
Desordens neuropsicológicas;  
Neoplasia secundaria;

---

✓ **Relacionado a doença de base:**

Recidiva da doença.

---

## 6.1 Disfunção imunológica

Após o transplante, o nível de linfócitos T e B ficam abaixo do normal, assim como as imunoglobulinas. Parte da imunidade do doador pode ser transferida para o receptor, processo este conhecido como imunoterapia adotiva. A recuperação do sistema imunológico ocorre gradualmente no período de 12 a 18 meses, o processo ocorre mais lentamente após o transplante alogênico, transplante não consangüíneos e quando o enxerto é depletado de linfócitos T (Tabak, 2006). A DECH crônica também é responsável pelo atraso da recuperação imunológica, recomenda-se vacinar os pacientes um ano após o transplante já que a imunidade recebida do doador costuma durar pouco tempo (Castro, *et al.*, 2001).

## 6.2 Crescimento e desenvolvimento

Os condicionamentos que incluem a radioterapia corporal total estão associados às disfunções endócrinas como hipotireoidismo e deficiência do hormônio de crescimento. Crianças que receberam regimes de condicionamento sem irradiação têm crescimento normal. A disfunção gonadal é freqüente, havendo

necessidade de reposição hormonal e podendo levar também a menopausa precoce nas meninas. A esterilidade é comum e pode estar relacionada ao regime de quimioterapia utilizado previamente ao transplante de medula óssea (Castro, *et al.*, 2001).

### **6.3 Disfunção pulmonar**

Complicações pulmonares tardias em pacientes que realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas incluem síndrome de pneumonia idiopática, síndrome de bronquiolite obliterante, pneumonia criptogênica e infecções sinopulmonares. Receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicos têm riscos mais elevados do que os autólogos. Fatores predisponentes podem incluir infecções, extensão e tipo de quimioterapia e/ou radiação pré-transplante, regime de condicionamento e desenvolvimento de DECH. As complicações pulmonares podem estar associados à mortalidade e morbidade (Majhail, *et al.*, 2012).

### **6.4 Neoplasia secundária**

Vários investigadores estão observando o desenvolvimento de neoplasias secundárias entre aqueles pacientes com sobrevida longa pós-transplante de medula óssea (Bouzas, 2000). Esses pacientes têm risco aumentado de outras neoplasias devido ao potencial carcinogênico da quimioterapia e da radioterapia utilizados previamente. A probabilidade de surgimento de uma segunda neoplasia é de aproximadamente 6% num período de 15 anos após o transplante de medula óssea (Castro, *et al.*, 2001).

### **6.5 Recidiva da doença**

A recidiva pós-transplante tem um prognóstico desfavorável e indica presença de doença resistente (Castro, *et al.*, 2001). Esses pacientes podem ser submetidos a diferentes estratégias de resgate, dependendo do tempo pós-

transplante em que ocorreu a recaída e do tipo de afecção primária (Bouzas, 2000). Para os pacientes com leucemia, uma das alternativas é a suspensão das drogas imunossupressoras, caso a recidiva ocorra precocemente, tentando levar ao efeito de enxerto contra leucemia. Outra forma de tratamento é a infusão de linfócitos do doador com a finalidade de estimular um efeito enxerto contra leucemia que poderá levar a uma nova remissão da doença. Esse tipo de tratamento tem apresentado êxito em leucemia mielóide crônica e leucemia mielóide aguda, porém pouco sucesso em leucemia linfóide aguda. Um segundo transplante pode ser possível se a recidiva ocorrer seis meses ou mais após o primeiro transplante, e se o paciente utilizou condicionamento sem radioterapia na primeira vez (Castro, *et al.*, 2001).

Quando há sinais evidentes do sucesso com o transplante da medula óssea e estão superadas as complicações agudas, o paciente pode ser liberado da unidade de internação, porém deve continuar sendo acompanhado ambulatorialmente por toda a vida com a finalidade de detecção precoce dos efeitos tardios supracitados e entre outros (14).

## **7 Transplante de Sangue de Cordão Umbilical**

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas tem sido utilizado com sucesso, no tratamento de pacientes, adultos e crianças, com doenças hematológicas malignas de alto risco ou recorrentes, síndromes de falência medular, estados selecionados de imunodeficiência e desordens metabólicas, causados por erros inatos do metabolismo, porém há grandes limitações nos transplantes de medula óssea alogênicos como a ausência de doador compatível, complicações da doença do enxerto contra o hospedeiro, ausência de doador familiar HLA-idêntico entre outras, com o propósito de aliviar tais dificuldade e encurtar o tempo para se identificar um doador de medula óssea não familiar, compatível, em 1993 foi estabelecido por Rubinstein *et al.*, o primeiro banco de sangue de cordão umbilical, no New York Bloode Center, com a colaboração do National Heart, Ling and Blood Institute (Bouzas, 2000).

O sangue de cordão umbilical, recentemente surgiu como outra fonte rica de células-tronco hematopoiéticas para utilização no transplante. O risco mínimo para o doador e a rápida disponibilidade do sangue de cordão umbilical são uma das grandes vantagens desta fonte de células-tronco (Vigorito e Souza, 2009), vários estudos demonstraram o potencial da utilização do sangue de cordão umbilical como fonte de células-tronco, podendo ser utilizado na reconstituição da hematopoese em pacientes após tratamento com altas doses de radioterapia ou quimioterapia (Pereira, 2003).

O primeiro transplante utilizando células do sangue de cordão umbilical foi realizado em 1988, pela doutora Eliane Gluckman, em Paris, Foi utilizado sangue de cordão umbilical da irmã de um paciente com anemia Fanconi, sendo que esta foi a primeira experiência bem sucedida. A partir daí, o sangue de cordão umbilical tem sido utilizado como uma excelente fonte de células-tronco hematopoiéticas para transplante em pacientes que não apresentam doadores compatíveis na família (Oliveira e Silva, 2009).

O sangue de cordão umbilical teoricamente tem muitas, vantagens em relação à medula óssea, como fonte de células-tronco hematopoiéticas, sendo uma das principais a relativa imaturidade destas células no recém-nascido. Em comparação com as células adultas, os precursores hematopoiéticos do sangue de cordão umbilical dão origem *in vivo* às células responsáveis pela repopulação hematopoiética em longo prazo (Bouzas, 2000).

O sangue de cordão umbilical é atualmente a segunda fonte de células-tronco hematopoiética entre os transplantes alogênicos não aparentados, quando comparado a outras fontes de células-tronco hematopoiéticas, o sangue de cordão umbilical apresenta várias vantagens clínicas importantes como a possibilidade de encontrar doador e transplantar mais rapidamente, pois o número de células, a sorologia e o HLA da unidade de sangue de cordão umbilical já foram previamente determinados, no momento da criopreservação. Essa vantagem é de 21 a 37 dias, em relação aos doadores de medula óssea de registro (Rodrigues, *et al.*, 2010). Menor probabilidade de induzir a DECH aguda e crônica, mesmo quando a tipagem HLA não for totalmente compatível com a do receptor, devido ao baixo número e imaturidade dos linfócitos T no sangue de cordão umbilical (Castro, *et al.*, 2001),

porém não há prejuízo quanto ao efeito enxerto contra leucemia, pela presença de precursores de células T e NK no sangue de cordão umbilical (Bouzas, 2000), pequenos risco de transmissão de infecções virais, e ausência de risco para o recém-nascido e para a mãe no momento da coleta (Rodrigues, *et al.*, 2010) .

Algumas desvantagens no transplante com sangue de cordão umbilical estão relacionadas ao limitado número de células das unidades, e conseqüentemente retardando a “pega” do enxerto, o que torna o transplante mais arriscado com maior necessidade de uso de antibióticos e suporte hemoterápicos (Castro, *et al.*, 2001), este número reduzido de células faz com que este tipo de transplante atenda preferencialmente crianças ou indivíduos com baixo peso corporal, pois raramente há células suficiente para transplantar pacientes acima de 50 kg (Pereira, 2003).

Para minimizar os riscos de baixa celularidade, os bancos de cordão devem tomar todas as medidas cabíveis para se reduzir a perda de células da unidade de sangue de cordão umbilical. Aproximadamente 20% das células são perdidas no descongelamento e na manipulação. Ao se escolher uma unidade de sangue de cordão umbilical, deve-se sempre considerar a perda e calcular a dose celular desejada (Rodrigues, *et al.*, 2010).

São considerados candidatos a doação de sangue de cordão umbilical os recém-nascidos de partos que satisfaçam pelo menos as condições mínimas de segurança a gestante deve ter idade entre 18 a 36 anos, deve ter no mínimo duas consultas de pré-natal documentadas, idade gestacional acima de 35 semanas e trabalho de parto sem anormalidades, ausência de processo infeccioso, não possuir no histórico familiar doença genética que possa afetar o receptor, preenchimento de questionário que avaliará a história pregressa e de termo de consentimento informado permitindo a inclusão da unidade de sangue de cordão umbilical no inventário do banco de sangue. Além destes cuidados a unidade somente será incorporada ao banco de sangue e liberada para transplante após a realização de exames médicos e testes laboratoriais na criança e na mãe pelo menos 3 a 6 meses após a doação (Oliveira e Silva, 2009).



No procedimento de coleta o cordão umbilical é pinçado e cortado. Em seguida com a placenta ainda aderida ao útero, o cordão é esterilizado e é inserida uma agulha conectada a uma bolsa de coleta contendo solução de anticoagulante, na veia mais calibrosa do cordão para que seja realizada a retirada de uma pequena quantidade de sangue, cerca de 70 a 200 ml que permaneceram no cordão e na placenta. Nesse processo não há contato com o ar, o que garante total proteção do material coletado contra qualquer tipo de contaminação (Oliveira & Silva). No banco de sangue é colhida da bolsa uma amostra para tipagem de HLA e ABO Rh, exames sorológicos, bacteriológicos e contagem das células (Castro, *et al.*, 2001).

Após a coleta do sangue de cordão umbilical, o material é transportado para o laboratório de criopreservação, onde será centrifugado para a retirada do plasma e o produto celular final é transferido para uma bolsa especial que resiste a temperatura de até  $-196^{\circ}\text{C}$ . Adiciona-se ao produto 25 ml de uma solução criopreservante, albumina e solução fisiológica imediatamente a bolsa é colocada em um congelador programável controlado por computador. Desse modo, as células são congeladas desde a temperatura ambiente, a um decaimento aproximado de  $-1^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ , até  $-80^{\circ}\text{C}$ , procedimento este chamado de congelamento programado, que garante a manutenção da viabilidade das células-tronco. Após este procedimento que dura aproximadamente uma hora, a bolsa é transferida para um freezer mantida em nitrogênio líquido, onde será conservada por tempo indeterminado (Oliveira e Silva, 2009).

As datas de validade dos tecidos criopreservados geralmente são de cinco anos, embora a extensão real do armazenamento para muitos tecidos não tenha sido determinada. Há relatos que células-tronco de sangue de cordão umbilical congeladas por 15 anos ao serem descongeladas apresentavam-se intactas. Células progenitoras de medula óssea têm sido estocadas por décadas em bancos de sangue de cordão umbilical internacionais, sob o mesmo regime, sem perda de viabilidade. Por isso quando são processadas corretamente, as células-tronco podem ficar preservadas por décadas (Oliveira e Silva, 2009).

## **8 Conclusão**

A velocidade da recuperação da hematopoese é influenciada caso o transplante com células-tronco seja realizado com células proveniente da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical.

No transplante alogênico em algumas situações, a sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea com doador não familiar seja semelhante a aquela com o doador HLA-idêntico familiar, a incidência de complicações decorrentes da incompatibilidade imunológica ainda é alta, tais como doença do enxerto contra o hospedeiro e a falha de enxertia.

O transplante autólogo possui uma aplicabilidade mais fácil e menor morbidade, uma vez que é mínima a chance de desenvolver a doença do enxerto contra o hospedeiro e a reconstituição da hematopoese é mais rápida, porém a recidiva da doença ainda compromete o resultado deste tipo de transplante.

As células-tronco provenientes do sangue de cordão umbilical é uma abordagem terapêutica mais recente para o transplante, ainda possui escassez de informações sobre os resultados de longo prazo em pacientes transplantados com este tipo de células em relação ao transplante de medula óssea. Os pacientes estão expostos aos mesmos riscos dos transplantes de medula óssea e sangue periférico, o risco de infecção pode ser ainda maior devido à “pega” do transplante ser mais demorada, porém há menor risco de desenvolver a doença do enxerto contra o hospedeiro.

O sucesso do tratamento é influenciado pelo longo período entre o diagnóstico, a indicação e a realização do transplante.

Várias linhas de pesquisas estão em andamento para tornar o transplante com células-tronco hematopoiéticas um procedimento mais seguro e aplicável a um maior número de pacientes. Os avanços na compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos em todo o processo vêm permitindo o desenvolvimento de novos regimes de condicionamento com menor toxicidade.

Podemos considerar, portanto, o transplante utilizando células-tronco hematopoiéticas como um dos maiores avanços da medicina moderna, apesar de não

proporcionar a todos os pacientes uma sobrevida absolutamente normal, no entanto representa uma possibilidade de maior sobrevida a pacientes que não teriam nenhuma chance com nenhum outro tipo de tratamento e com isto estariam condenados a morte.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AZEVED, W.; RIBEIRO, M. C. C.; **Fontes de células-tronco hematopoiéticas para transplantes**. Medicina, Ribeirão Preto, out/dez. 2000, v. 33, p. 381-389.

BARRETO, J. A.; et al.; **Manual de hemoterapia**. Colsan, 7º edição, 2011.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE GESTÃO DO TRABALHO E DA EDUCAÇÃO NA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE GESTÃO DO TRABALHO NA SAÚDE.; **Técnico em hemoterapia: Livro texto**. 1. ed., 1. Reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

CAMPOS, E. M. P. et al.; **Transplante de medula óssea em pediatria e transplante de cordão umbilical**. Instituto de Psicologia – Universidade de São Paulo, Psicologia: Teoria e Prática 2003, v. 5, n. 2, p. 23-36.

CASTRO jr. C. G.; et al.; **Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria**. Jornal de Pediatria - Rio de Janeiro, 2009, v.77, n.5, p.345-360.

COVAS, D. T.; et al.; **Manual de medicina transfusional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

MAJHAIL, N. S.; et al.; **Práticas recomendadas para triagem e prevenção de complicações em sobreviventes de longo prazo após transplante de células hematopoiéticas**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2012, v.34, n.2, p.109-133.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A.; **Câncer: Por que eu? : resposta de 120 perguntas formuladas por quem tem ou teve câncer**. São Paulo: All Print Editora, 2012.

OLIVEIRA, F. C. T.; SILVA, P. D. F.; **Células-tronco hematopoiéticas e seu armazenamento em bancos de sangue de cordão umbilical e placentário**. AC&T Científica, 2009.

PEREIRA, A. S.; **Transplante de células hematopoética**. AC&T Científica, 2003.

PUC – RIO.; **Visitando um centro de transplante de medula óssea**. Certificação Digital N° 0912443/CA, 2011 [www2.dbd.puc-rio.br/tesesabertas](http://www2.dbd.puc-rio.br/tesesabertas) - Acessado em: 25 de outubro de 2015 as 01:40h.

ROCHA, V.; et al.; **Transplante de medula óssea: revisão sistemática de literatura**. 2013, Seminário Nacional de Pesquisa em Enfermagem – SENPE, Natal, RN.

RODRIGUES, C. A.; et al.; **Transplante de sangue de cordão umbilical – SCU**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010, v.32 (Supl. 1), p.8-12.

SEBER, A.; **Transplante de células progenitoras em pediatria**. Rev. Bras. Med. 1999, v. 35, n. 8. [www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br)

TABAK, D.; **Efeitos tardios do transplante de medula óssea**. 2006 - [www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br) - Acessado em: 28 de outubro de 2015 as 02:20h.

TABAK, D. G.; **Transplante de medula – oncologia clínica.** 1991, Porto Alegre: Artes médica, p. 171-180.

VERRATR, T.; et al.; **Hematologia e hemoterapia – fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica.** 1. ed. 3. Reimpr. São Paulo: Atheneu, 2005.

VIGORITO, A. F.; SOUZA, C. A. **Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009, v.31, n.4, p.280-284.