



O uso do Sangue de Cordão Umbilical e Placentário em pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: Uma Revisão de Literatura

Victoria Bianca Oliveira De Lima¹, Ingrid Caroline Silva², Velieltom Tonelli³, Barbara Sackser Horvath⁴, Anderson Felipe Ferreira⁵, Grazielle Mecabo⁶



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p313-333>

Artigo recebido em 14 de Setembro e publicado em 04 de Novembro

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO: Na prática clínica, a Medula Óssea (MO) é frequentemente usada em Transplantes de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH), com seu uso em humanos iniciado em 1957. A escassez de doadores e limitações do método ressaltam a necessidade de alternativas terapêuticas, como o sangue do cordão umbilical e placentário (SCUP), que tem se mostrado uma fonte valiosa de células progenitoras hematológicas. A leucemia é caracterizada pelo acúmulo de células malignas na medula óssea, sendo a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) mais comum em crianças. O tratamento inicial é a quimioterapia, podendo incluir o TCTH em casos de risco elevado. O TCTH, especialmente com SCUP, apresenta vantagens como menor risco de doença do enxerto versus hospedeiro. Este estudo objetiva realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso de SCUP em pacientes com LLA. Foi realizada uma revisão da literatura utilizando bases de dados como PubMed, SciELO e Google Acadêmico. A revisão implica que as SCUP se destacam por não exigirem total compatibilidade dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), o que facilita sua utilização em transplantes. Elas são jovens, não expostas a agentes patogênicos, resultando em menor risco de complicações e rejeições pós-transplante. No entanto, a quantidade de células coletadas pode ser limitada, restringindo doações a indivíduos com peso inferior a 50 kg. Estudos mostram que o SCUP pode levar a melhores taxas de sobrevida em comparação à medula óssea, especialmente em pacientes sem doadores compatíveis. Apesar dos riscos associados, o SCUP é uma alternativa viável e acessível. Pesquisas continuam a investigar a eficácia do SCUP em relação a outros tipos de transplante, com resultados promissores, especialmente em crianças e jovens adultos. É importante que a escolha do tratamento seja individualizada, considerando as características de cada paciente e discutida com a equipe médica.

PALAVRAS-CHAVE: Células-Tronco; Cordão-Umbilical; Leucemia Linfoblástica Aguda; Transplante Alogênico.



The use of Umbilical Cord and Placental Blood in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Literature Review

ABSTRACT:

In clinical practice, Bone Marrow (BM) is frequently used in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT), with its use in humans beginning in 1957. The shortage of donors and limitations of the method highlight the need for therapeutic alternatives, such as umbilical cord blood (UCB), which has proven to be a valuable source of hematologic progenitor cells. Leukemia is characterized by the accumulation of malignant cells in the bone marrow, with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) being the most common in children. The initial treatment is chemotherapy, which may include HSCT in high-risk cases. HSCT, especially with UCB, has advantages such as a lower risk of graft-versus-host disease. This study aims to perform a literature review on the use of UCB in patients with ALL. A literature review was performed using databases such as PubMed, SciELO and Google Scholar. The review implies that UCB stands out because it does not require full Human Leukocyte Antigen (HLA) compatibility, which facilitates its use in transplants. They are young, not exposed to pathogens, resulting in a lower risk of complications and post-transplant rejections. However, the amount of cells collected may be limited, restricting donations to individuals weighing less than 50 kg. Studies show that UCB can lead to better survival rates compared to bone marrow, especially in patients without compatible donors. Despite the associated risks, UCB is a viable and affordable alternative. Research continues to investigate the efficacy of UCB in relation to other types of transplant, with promising results, especially in children and young adults. It is important that the choice of treatment be individualized, considering the characteristics of each patient and discussed with the medical team.

KEYWORDS: Stem Cells; Umbilical Cord; Acute Lymphoblastic Leukemia; Allogeneic Transplantation.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A falta de disponibilidade de doadores de medula óssea para terapias curativas é a grande limitação ao transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas. Uma grande porcentagem dos pacientes, entretanto, não possuem doador na família sem incompatibilidades no sistema HLA (human leukocyte antigen). Além disso, apesar do grande número de doadores inscritos nos registros internacionais de doadores, não encontra-se doador não aparentado para cerca de 40% dos pacientes com indicação de transplante alogênico. E encontram-se ainda menos doadores para pacientes provenientes de países em desenvolvimento e de minorias étnicas (Rodrigues *et al.*, 2010).

O sangue do cordão umbilical e placentário (SCUP) é amplamente reconhecido como uma fonte rica em células-tronco hematopoiéticas, e figura como potencial medida terapêutica para quadros complicados de leucemias. Esta possibilidade é concebida a partir do fato de que as células nucleadas, dentre elas as células-tronco, podem ser isoladas, quantificadas, processadas e conservadas a -196°C , o que preserva suas propriedades originais para eventual uso terapêutico (Broxmeyer *et al.*, 2003). No Brasil, os bancos de SCUP são regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob a RDC 153/04, que define as normas para todas as etapas do serviço, desde a coleta até o armazenamento (BRASIL, 2004).

As doenças onco-hematológicas agudas cursam com quadro clínico avassalador e necessita-se de estratégias de cura altamente complexas. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença clonal maligna de células linfóides imaturas (Malczewska *et al.*, 2022). Apesar de manifestar-se em indivíduos de faixas etárias distintas, demonstra uma maior prevalência dentre pacientes pediátricos (Abreu; Sousa; Gomes, 2021). Os principais sintomas da LLA são febre, sangramento, dor óssea, linfadenomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia. O hemograma evidencia leucocitose, associada a anemia e plaquetopenia (Lanzkowsky, 2016). Apesar de os protocolos atuais levarem à sobrevida em longo prazo acima de 90% nos pacientes de baixo risco, alguns subgrupos ainda apresentam um mau prognóstico (Biondi A, 2012).

Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de



literatura sobre a utilização do SCUP na terapia da LLA.

METODOLOGIA

O trabalho constituiu-se de uma revisão narrativa, elaborada a partir de artigos obtidos das bases de dados Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, Bireme e LILACS, com o emprego de filtros temporais que possibilitaram a obtenção de publicações datadas dos últimos vinte anos. As palavras-chave utilizadas na busca foram: medula óssea; células-tronco hematopoiéticas; células progenitoras hematopoiéticas; sangue de cordão umbilical e placentário; transplante de medula óssea; transplante de células-tronco hematopoiéticas e sangue do cordão umbilical. A pesquisa foi fundamentada nos princípios éticos, com base em referenciais confiáveis e informações seguras, a fim de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, à pesquisa e ao Estado.

REFERENCIAL TEÓRICO

APLICABILIDADE DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO NA PRÁTICA MÉDICA

Na prática clínica atual, a Medula Óssea (MO) é frequentemente utilizada em Transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), a aplicação desse recurso iniciou-se com Neumann e Bizzozero em 1868, a partir da reconstrução do sistema hematopoiético de coelhos. No entanto, apenas em 1957 realizou-se o primeiro TCTH na modalidade alogênica em humanos (Thomas et al.,1957 apud Xue; Milano, 2020). Contudo, a falta de doadores e as limitações do método evidenciam a necessidade de metodologias terapêuticas alternativas.

Uma possível abordagem para a reconstituição do tecido hematopoiético é o emprego do SCUP que tem se mostrado uma fonte valiosa para a obtenção e o transplante de células progenitoras hematológicas. Essa terapia, já consolidada, é utilizada no tratamento de diversas doenças hematológicas, oncológicas e imunológicas, proporcionando uma recuperação eficaz da produção de células sanguíneas (Rodrigues, A., 2011). O cordão umbilical (CU), estrutura presente no desenvolvimento embrionário dos mamíferos placentários, é uma estrutura com medida de 1 a 2 cm de circunferência e aproximadamente 40cm a 60cm de comprimento, conectado à placenta para nutrir o feto. O CU é constituído por uma camada de epitélio envolvendo



duas artérias, uma veia e também o tecido conjuntivo mucoide, conhecido como geleia de Wharton, que é rico em células-tronco (Davies, et al., 2017 apud Cardoso et al., 2021).

As células-tronco umbilicais são formadas durante o desenvolvimento embrionário, e dão origem a diversas linhagens celulares (Oliveira, F.; Silva, P, 2020; Zakrzewski et al., 2019 apud Cardoso et al., 2021), este grupo citológico possui grande capacidade de integração com medula óssea na matriz extracelular, devido às propriedades compatíveis com os receptores VLA-4\VCAM-1 e CXCR4-SDF1 (Bryder et al., 2006 apud Piazero, Flavia Zattar, 2023). Possuem o poder de diferenciação e auto renovação com vários níveis de maturação, e são identificadas por intermédio de marcadores, como o CD34+ e antígenos específicos. De acordo com a capacidade de diferenciação as células podem ser classificadas em unipotentes, que originam apenas um subtipo celular; multipotentes, que diferenciam-se em diferentes tipos celulares de um mesmo tecido; pluripotentes, que têm a capacidade de se diferenciar em quase todos os grupos teciduais, exceto nos anexos embrionários, e totipotentes, que podem originar todos os 216 tecidos que compõem o corpo humano, inclusive placenta e anexos embrionários (Dulak et al. 2015; Kolios; Moodley, 2013 apud Carvalho et al., 2022). As células-tronco umbilicais possuem a capacidade de diferenciar-se em qualquer linhagem do tecido hematopoético. (Gupta; Wargner, 2020 apud Cardoso et al., 2021)

O SCUP é considerado uma fonte rica em células-tronco e não requer de total compatibilidade dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) (proteínas distribuídas na superfície das células dos organismos), o que poderia representar uma limitação para o TCTH (Rizk et al., 2017; Peçanha et al., 2017; Petterle et al., 2018 apud Cardoso et al., 2021). Além disso, outra vantagem do CU é a alta capacidade de proliferação e regeneração. Seu uso é reconhecido internacionalmente, embora seja pouco difundido no Brasil, e postula-se que ele tenha revolucionado o tratamento de incontáveis patologias. As células do CU são jovens e nunca foram expostas ao ambiente, a vírus ou bactérias, o que resulta em uma maior taxa de compatibilidade, diminuindo assim os riscos de complicações e rejeições após o procedimento (Peçanha et al., 2017; Santos, T., 2021 apud Cardoso et al, 2021). Além da baixa contagem de células T no tecido transplantado, o que mitiga os riscos de desenvolvimento da doença enxerto-verso-hospedeiro (DECH) (Gupta; Wagner, 2020; Berglund et al., 2017 apud Cardoso et al,



2021). Quanto às limitações do método é importante listar que, devido à baixa quantidade de células coletadas, a doação é restrita a indivíduos com peso inferior a 50 Kg (Peçanha *et al.*, 2017 *apud* Cardoso *et al.*, 2021). Ademais, a recuperação imunológica gradual no pós-transplante torna o receptor propenso a infecções (Ballen, 2017 *apud* Cardoso *et al.*, 2021).

O TCTH se classifica como: singênico (doação entre gêmeos univitelino), alogênico (doação entre pessoas sem parentesco e geneticamente distintas) e autólogo (células obtidas do próprio paciente) (Calqueija; Melo; Vicentini, 2023 *apud* Oliveira, L *et al.*, 2023). O uso do SCUP teve início em 1988, com o objetivo de tratar os pacientes com anemia de Fanconi. Na atualidade, tem sido utilizado como fonte alternativa de células-tronco, pois mantém as propriedades biológicas e imunológicas, representando um recurso valioso para abordagens terapêuticas (Gluckman, *et al.*, 1989 *apud* Xue; Milano, 2020). Dentre as condições passíveis de serem tratadas por meio do transplante autólogo, pode-se listar as neoplasias, em especial as hematológicas, como o mieloma múltiplo, o linfoma não-Hodgkin e a leucemia mieloide aguda. O neuroblastoma, tumores de células germinativas e o câncer de ovário também são passíveis desta abordagem, assim como doenças autoimunes e outras patologias (Oliveira, L. *et al.*, 2023).

Após a coleta da massa celular do cordão umbilical, o componente é congelado na presença de crioprotetores, como dimetilsulfóxido e, para a infusão, será descongelado à beira do leito no processo de banho-maria para a administração (Rodrigues, A., 2011). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), quando a indicação é o TCTH alogênico, o procedimento irá depender da origem da doação, seja de um doador aparentado ou não. As neoplasias relevantes para esta abordagem incluem Leucemia Mieloide Aguda (LMA), a LLA, a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), o mieloma múltiplo, as síndromes mielodisplásicas, as doenças mieloproliferativas, os linfomas não-Hodgkin, além disso, a anemia aplásica grave e outras condições não oncológicas podem beneficiar-se deste método (Oliveira, L. *et al.*, 2023).

Até a atualidade, existem poucas evidências acerca da efetividade do TCTH em crianças com LLA. Entre 1990 e 2007, um estudo realizado no Brasil com 119 pacientes



de LLA revelou que 43% da amostra apresentou sobrevida global em três anos. Além disso, é apontado que pacientes expostos a irradiação corporal total acabaram por terem menos incidência de recidiva (Morando et al., 2010 apud Weber et al., 2023). Outros estudos apontam que em pacientes que não obtiveram o resultado esperado com quimioterapia, o TCTH alogênico pode resultar em de cura entre 50% a 60% (Morando et al., 2010; Almeida et al., 2021 apud Weber et al., 2023).

NORMATIVAS PARA O USO DO CORDÃO UMBILICAL

No que diz respeito à coleta do SCUP, sua coleta, armazenamento, transporte e conservação, é necessário que todos os procedimentos sejam realizados de maneira sistematizada e rigorosamente atenta às normativas, a fim de assegurar a eficácia e segurança do procedimento. Os doadores passam por avaliações que identificam os dados laboratoriais e a ausência de doenças transmissíveis, confirmando a qualidade e segurança da doação (Oliveira, F.; Silva, P., 2020; Aguiar; Andrade, 2017; Jomar, 2017 apud Cardoso et al, 2021). Em relação à gestante doadora, a idade mínima é de 18 anos, com a realização de pelo menos duas consultas no pré natal, idade gestacional de 35 semanas ou mais, e sem histórico de patologias hematológicas e oncológicas (BRASIL, 2024). O material coletado tem uma média de 120 ml e contém aproximadamente $0,83 \times 10^9$ de Células Nucleadas Totais (CNT). Durante o processamento, a amostra pode resultar em 10% a 20% de perda de volume inicial. Para a enxertia recomenda-se ao menos 2×10^7 CNT por kg do receptor (Rodrigues, A., 2011).

As células do CU podem ser obtidas por meio de duas técnicas: intra-útero, quando coletadas antes do parto, obtendo mais CNT em relação a técnica extra-útero, que é realizada após o parto (Perissé; Rosa; Marta; Braga, 2019 apud Oliveira, L., et al., 2023). Na técnica extra-útero, após o nascimento, o cordão é clampeado e retirado; a placenta é posicionada em um suporte estéril e o realiza-se a punção da veia umbilical com uma agulha conectada a uma bolsa, permitindo que o sangue e flua por gravidade (Rodrigues, A., 2011). O procedimento não expõe risco para o doador (Oliveira, F.; Silva, P., 2020; Aguiar; Andrade, 2017; Jomar, 2017 apud Cardoso et al, 2021).

A caracterização e quantificação das células são feitas geralmente por meio da citometria de fluxo, que possibilita a análise simultânea de várias características físicas e químicas de células, como tamanho, complexidade interna e a presença ou ausência



de antígenos específicos (Santos, T., 2021 apud Oliveira, L. et al., 2023). Exames de análises como tipagem HLA, sorologia, bacteriologia e contagem das células são realizados para atestar a viabilidade do transplante (Rodrigues, A., 2011). Algumas condições que podem desqualificar a doação incluem: feto com malformação congênita, alteração na temperatura materna no momento do parto, gestação em ambiente propenso a infecções que são transmitidas por via hematológica, ou presença de doenças infecciosas durante o parto (Brasil, 2010 apud Jomar, 2017).

Após a coleta, o material é encaminhado ao laboratório de criopreservação, onde as células são expostas a temperaturas extremamente baixas (-196°C), o que preserva as suas propriedades biológicas (Campos, 2014 apud Barcelos, 2023). Esse processo ocorre em um freezer que utiliza o nitrogênio líquido para a conservação da amostra. Antes do congelamento, é realizado um procedimento de regressão do plasma para obtenção do produto final (Oliveira, F; Silva, P., 2020; Aguiar; Andrade, 2017; Jomar, 2017 apud Cardoso et al, 2021). As unidades são liberadas para uso apenas de 3 a 6 meses após o parto, período durante o qual os exames são realizados. O tempo de congelamento do SCUP não é limitado, e algumas bolsas são armazenadas por mais de 25 anos (Brasil, 2021 apud Oliveira et al., 2023).

BANCOS DE DOAÇÕES DE CÉLULAS TRONCO UMBILICAIS

O Dr. Pablo Rubinstein inaugurou o primeiro banco de sangue de cordão umbilical e placentário (BSCUP) em 1993, em Nova York, Estados Unidos. Em 1998, a União Europeia estabeleceu um banco de pesquisa chamado Eurocord, com o objetivo de analisar os dados dos transplantes de BSCUP realizados na Europa, este é o órgão responsável pelo estabelecimento de padrões de coleta e pela garantia da qualidade do produto. O Brasil inaugurou o primeiro BSCUP, chamado BrasilCord, em 24 de setembro de 2004, o qual tinha como objetivo reunir os bancos de SCUP públicos nacionais (Peçanha et al., 2017; Ballen, 2017 apud Cardoso et al., 2021).

A legislação brasileira permite dois tipos de bancos: os BSCUP para uso alogênico, nos quais as células coletadas podem ser direcionadas a qualquer indivíduo compatível, com todas as despesas da coleta financiadas pelo sistema único de saúde [SUS] (Rodrigues, 2017; Ballen, 2017; Peçanha et al, 2017 apud Cardoso et al., 2021) e para o uso autólogo, nesta modalidade o SCUP será armazenado em bancos privados,



com legislação específica e administrados por empresas privadas (Brasil, 2024). Segundo Agência Nacional De Vigilância Sanitária (2021), o número de bancos privados de armazenamento de SCUP até 2022 era de 17, enquanto o número de bancos públicos era de 15 no território Brasileiro.

Para que o paciente receba a doação, ele deve estar cadastrado no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (Rereme), onde são caracterizadas as patologias, os resultados de teste de HLA, os dados cadastrais e o teste genético. Após a solicitação, ocorre um cruzamento de dados entre o sistema da BrasilCord e dos doadores voluntários, com finalidade de identificar possíveis doações compatíveis (Brasil, 2024).

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A leucemia se caracteriza pelo acúmulo de células de origem maligna na MO, geralmente de gênese desconhecida. Atualmente, existem mais de 12 tipos de leucemias, que são classificadas em quatro categorias principais: LMA, LMC, LLA e LLC (Abreu; Sousa; Gomes, 2021). A Leucemia Linfoblástica aguda (LLA) possui etiologia idiopática, porém existem evidências de que fatores como radiação, drogas, exposição a metais pesados e solventes, predisposição genética, fatores imunológicos e infecções virais possam contribuir para o surgimento da doença (Silva, V., 2009 apud Abreu; Sousa; Gomes, 2021). Algumas alterações cromossômicas na LLA de células B (LLA-B) são as translocações: t(12;21) TEL-AML1 (ETV6–RUNX1) que acomete 25% dos casos, a t(1;19) E2A-PBX1 (TCF3–PBX1) presente em 5% dos pacientes, a t(9;22) BCR–ABL1 que ocorre em aproximadamente 3% dos pacientes e por fim, os rearranjos envolvendo o gene MLL-r podem ocorrer em 5% dos casos diagnosticados, geralmente o gene MLL é fusionado com o gene AFF1 (AF4) no cromossomo 4q21 (Kato et al., 2014; Moorman et al., 2003; Pizzo; Poplack., 2015). A Organização Mundial da Saúde (OMS) divide a LLA em precursor de linhagem linfóide B ou T com predomínio B, que é responsável por 80% dos casos (Silva, V., 2009 apud Abreu; Sousa; Gomes, 2021).

A LLA tem como principal característica a alta proliferação celular com índice menor de diferenciação, assim, evidencia-se suspeita de leucemia por meio do hemograma com avaliação morfológica, em razão da quantidade de células imaturas. A LLA pediátrica é prevalente entre a faixa etária de 2 a 5 anos e com predomínio



no sexo masculino. Já a LLA em lactentes é mais comum no sexo feminino (Silva, V., 2009 apud Abreu; Sousa; Gomes, 2021).

No exame hematológico é observado leucocitose que ocorre em 80% dos casos, normalmente associada a plaquetopenia e anemia, normalmente normocítica, normocrômica e com baixa contagem de reticulócitos. O mielograma é realizado para análise morfológica e da produção de células sanguíneas, a fim de avaliar se houve a substituição das células normais pelas células leucêmicas imaturas denominadas blastos (Dias *et al.*, 2016; Guerra *et al.*, 2015; Santos, J. apud Weber *et al.*, 2023).

A classificação dos blastos é estabelecida com base nos critérios FAB, que os identificam de acordo com a basofilia e a proporção entre o núcleo e a massa citoplasmática. Elas são categorizadas em dois grupos distintos: o grupo L1, que abrange células pequenas, com morfologia pleomórfica, que não possuem nucléolos e apresentam alta relação núcleo-citoplasma; o grupo L2, que consiste em células de tamanhos variados e morfologia heterogênea, com grandes nucléolos visíveis e possíveis contornos irregulares. (Fadel, 2010 apud Cavalcante; Santana; Torres, 2017).

SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL NA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Assim que o diagnóstico de LLA é estabelecido, o tratamento é iniciado com quimioterapia. Em alguns casos, o tratamento indicado é o TCTH, com o objetivo de reduzir o risco de recidiva e aumentar as chances de cura do paciente. Mesmo com elevadas taxas de complicações, o TCTH é utilizado quando não há resultados satisfatórios com os tratamentos convencionais ou quando há um maior risco de recaída. Em 2017, 40.000 pessoas utilizaram o TCTH, e estudos sugerem que o transplante alogênico pode ajudar entre 50% a 60% dos receptores que não obtiveram resultado com apenas quimioterapia. No entanto, a busca pelo doador compatível acaba por dificultar e adiar o tratamento (Cavalcante *et al.*, 2017; Morando *et al.*, 2010; Almeida, *et al.*, 2021 apud Weber *et al.*, 2023).

O TCTH é realizado inicialmente com quimioterapia em altas doses, e tem o objetivo de promover a destruição medular. Em seguida, infunde-se as células-tronco; no caso do alogênico, deve-se realizar também irradiação total para contribuir com taxas menores de rejeição. O transplante tem como principal consequência a DECH, um



quadro relativamente comum, com intensidade variável e que pode ser gerenciado por meio de fármacos imunossupressores. Além disso, algumas complicações também foram notadas, como alterações pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, esqueléticas e renais, com potencial evolução letal. Outra observação é a pancitopenia que torna os pacientes suscetíveis a infecções, além da mucosite, que causa desconforto na deglutição e fala (Marques et al., 2017; Hoffbrand et al., 2018; Cigolini et al., 2011; Faria et al., 2021 apud Weber et al., 2023).

Takahashi et al, em 2004, analisou 113 pacientes com 16 anos ou mais, dos quais 68 receberam TCTH de SCU e 45 de medula óssea, todos tratados para LLA e outras malignidades hematológicas. Os receptores de SCU eram, em média, mais velhos e apresentavam menor peso corporal, com um intervalo mais curto entre o diagnóstico e o transplante. A taxa de falha primária do enxerto foi de 8% entre os pacientes que receberam SCUP. Embora a recuperação de neutrófilos e plaquetas tenha apresentado um atraso, as contagens foram adequadas em ambos os grupos. Os pacientes que receberam SCUP tiveram uma mortalidade relacionada ao transplante significativamente menor e uma incidência de DECH aguda inferior, sem mortes associadas a essa condição. As taxas de recidiva em dois anos para LLA foram melhores do que as relatadas anteriormente, mesmo com uma alta proporção de pacientes de alto risco. Em conclusão, os resultados sugerem que adultos com LLA que receberam TCTH de SCUP não relacionados apresentaram menor mortalidade e maior probabilidade de sobrevida livre de doença em comparação com aqueles que receberam TCTH de medula óssea, diante deste contexto indicam o uso de transplantes de sangue de cordão em adultos sem doadores familiares disponíveis.

Analisando a efetividade dos protocolos pediátricos (PP) em relação aos tratamentos convencionais para adultos, foi evidenciado que os PP proporcionam melhores resultados para adolescentes e jovens adultos. O estudo se concentrou em indivíduos de 15 a 39 anos e revelou que o TCTH alogênico supera a quimioterapia convencional ou o transplante autólogo em termos de sobrevida livre de doença (SLE). A escolha pelo TCTH é influenciada por dois elementos fundamentais: os fatores prognósticos, que influenciam a Sobrevida Global, a SLE, e a existência de doença residual mínima (DRM). Pacientes com DRM negativa e baixos níveis de DRM apresentam uma chance maior de sobrevivência em comparação aos que possuem DRM



positiva. Para pacientes que apresentam elevada DRM (Zanichelli et al., 2015).

Segundo Seber et al, em 2009, o transplante de medula óssea alogênico é um tratamento consolidado para a leucemia linfoblástica aguda (LLA). O sangue de cordão umbilical, rico em células-tronco hematopoiéticas, tem se destacado como uma fonte alternativa de células transplantadas, oferecendo vantagens como menor risco de doença do enxerto versus hospedeiro e maior disponibilidade de unidades compatíveis. Sua utilização é recomendada em pacientes com LLA de alto risco, como aqueles com alterações genéticas específicas (t(9;22), hipodiploidia) ou falha na resposta inicial ao tratamento, tanto em primeira quanto em segunda remissão.

Prockop e Wachter, em 2023, avaliaram duas abordagens terapêuticas para LLA: o transplante de medula óssea de um doador não relacionado (UBMT) e o TCTH do CU. A finalidade era determinar qual estratégia oferecia o melhor prognóstico para os pacientes. Os resultados apontaram que, geralmente, o UBMT apresentou resultados superiores ao CU, particularmente no que diz respeito à qualidade de vida. Contudo, o CU merece uma atenção particular, já que se apresenta como uma opção viável, particularmente em circunstâncias onde não existe um doador compatível e uma das vantagens é a possibilidade de coletar e armazenar células-tronco de maneira relativamente simples. Ademais, o CU pode diminuir a probabilidade de algumas complicações, como a DECH. Apesar da compatibilidade entre doador e receptor ser fundamental para o êxito dos transplantes, o CU pode ultrapassar algumas dessas restrições, já que as células possuem uma habilidade singular de se adaptar e se multiplicar em ambientes menos compatíveis. A pesquisa foi limitada por alguns aspectos, como a quantidade reduzida de pacientes e a dificuldade em reunir informações completas. No entanto, os achados indicam que, para pacientes com LLA em fase inicial de remissão, o transplante de medula óssea de um doador desconhecido é, geralmente, a opção mais vantajosa. Contudo, o TCTH do CU surge como uma opção promissora, particularmente quando a compatibilidade é um obstáculo. Em síntese, embora o transplante de medula óssea de um doador não relacionado possa proporcionar melhores resultados na maioria dos casos, a utilização do CU deve ser considerada, já que se trata de uma alternativa valiosa e acessível em circunstâncias particulares, assegurando a oportunidade de tratamento para um número maior de pacientes. A escolha do tratamento mais adequado deve ser individualizada,



considerando as especificidades de cada situação e debatida com a equipe médica.

Boffo, em 2014, realizou um estudo retrospectivo, que contemplou pacientes de 0 a 21 anos submetidos a TCTH entre 1995 e 2011 pelo serviço de hematologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Apenas oito dos 100 participantes receberam SCUP, o que restringe a análise comparativa. A idade média dos pacientes era de 5 a 9 anos. Os resultados evidenciaram falha na enxertia, com um índice de DECH aguda de 46,2% e crônica de 30,8%, um pouco acima da média, possivelmente por conta da idade dos pacientes. Anos depois, a sobrevida global foi de 57%, sendo 47% dos casos de leucemias agudas e 65% de outras doenças. Embora os resultados do transplante de CU sejam promissores, eles ainda não superaram as complicações e a mortalidade associadas, o que indica a necessidade de pesquisas adicionais sobre sua segurança e eficácia em comparação com outras fontes de células-tronco.

Um estudo realizado por Brunstein et al, em 2012, analisou 573 pacientes, dos quais 50 tinham LLA. As características clínicas variaram entre os grupos. O TCTH de sangue periférico foi empregado sobretudo em pacientes com LMA. No grupo de SCU, os pacientes do subgrupo "SCUP-Outros" eram mais jovens e grande parte possuía sorologia reagente para citomegalovírus, enquanto aqueles do grupo "TCTH do CU" apresentavam um desempenho melhor, com cerca de 90% em remissão contínua no momento do transplante. Em termos de sobrevida livre de leucemia, o grupo "TCTH do CU" teve uma taxa de 31% em dois anos, em comparação a 15% no grupo "SCUP-Outros". Para os doadores de sangue periférico, a taxa foi de 35% para doadores 8 de 8 HLA compatíveis e 29% para 7 de 8 HLA. Em pacientes em remissão, as taxas de sobrevida livre de leucemia foram de 34% para o grupo de SCUP e 37% para TCTH do sangue periférico compatíveis. Já em pacientes com recidiva, a sobrevida livre de leucemia foi de 43% para o grupo de TCTH do CU, comparado a 34% para TCTH periférico. A análise sugere que o SCUP, especialmente em TCTH, é uma alternativa viável às células-tronco do sangue periférico para pacientes com LLA, pois apresenta melhores taxas de sobrevida livre de leucemia. Embora o risco de DECH aguda seja maior para o SCUP, a forma crônica foi significativamente menor, o que potencializa a qualidade de vida dos pacientes. Embora a recuperação de neutrófilos tenha sido inferior nos TCTH do CU, a mortalidade por causas não relacionadas ao câncer não mostrou diferenças significativas em comparação com TCTH do sangue periférico. O



estudo ressalta a necessidade de mais pesquisas, tais como ensaios prospectivos, para avaliar a eficácia de diferentes regimes de condicionamento, s fim de validar as conclusões sobre a utilização do SCUP em pacientes com LLA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O emprego das células-tronco hematopoéticas obtidas do cordão umbilical em transplantes alogênicos como forma de tratamento das leucemias agudas ainda representa uma temática obscura no campo da oncologia e da medicina regenerativa. A literatura científica disponível até o momento carece de estudos com nível de evidência satisfatório e capazes de delimitar as condições para esta abordagem, sua efetividade em relação às medidas de tratamento convencionais, bem como os riscos deste procedimento em diferentes grupos e estadiamentos patológicos. Apesar disso, as pesquisas até aqui realizadas sugerem algumas possíveis vantagens da aplicação deste tecido vivo em quadros oncohematológicos, como a não necessidade de antígenos HLA totalmente compatíveis e a facilidade de obtenção do enxerto em detrimento de células-tronco medulares ou de sangue periférico, sobretudo frente à escassez de doadores compatíveis. Convém, portanto, que a pesquisa acerca da multipotência das células-tronco umbilicais, bem como ensaios clínicos que avaliem o prognóstico de pacientes tratados por este recurso, recebam subsídios estatais para a continuidade das descobertas tangentes a esta problemática, a fim de traçar novas diretrizes de combate aos casos de LLA refratários e resistentes ao tratamento convencional e promover o aumento da sobrevida de pacientes diagnosticados com malignidades hematológicas deste segmento clínico.

REFERÊNCIAS

ABREU, G. M.; DE SOUSA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 80666–80681, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/34429>. Acesso em: 22 de setembro de 2024

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Elaboração: Anvisa. Brasília: Anvisa,



2021. p. 3. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/relatorios-de-producao-de-bancos-de-sangue-de-cordao-umbilical-e-placentario/12deg-relatorio-de-dados-de-producao-dos-bancos-de-sangue-de-cordao-umbilical-e-placentario-2021>. Acesso em: 14 de outubro de 2024

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. Dispõe sobre o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0153_14_06_2004.html . Acesso em: 22 de setembro de 2024

AGUIAR, J.D; ANDRADE, S.P. Uso de Células-Tronco fetais no tratamento da leucemia. **Anais da 2o Jornada Científica da Biologia e do 1º Encontro Técnico-Científico da Faculdade Guarai** (IESC), 2017; 7(2): 74-82.

ALMEIDA, S. A., *et al.* Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 31: e-31209, 2021. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/3839>. Acesso em: 20 de setembro de 2024

BALLEN, K. Umbilical Cord Blood Transplantation: Challenges and Future Directions. **Stem Cells Transl Med.** 2017 May;6(5):1312-1315. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5442719/>. Acesso em: 14 de outubro de 2024

BARCELOS, J. G. Padronização da extração, cultivo e criopreservação das células-tronco mesenquimais do cordão umbilical. **Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)**, v. 9, n. 1, p. 56-74, 21 jul. 2023. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/pecibes/article/view/18369>. Acesso em: 22 de setembro de 2024

BERGLUND, S. *et al.* Advances in umbilical cord blood cell therapy: the present and the future. **Expert Opin Biol Ther.** 2017 Jun;17(6):691-699.

BIONDI, A.S.M. *et al.* Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, openlabel, intergroup study. **The lancet oncology.** 2012;13(9):936-45.

BOFFO, M.S. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas no grupo infante/juvenil no Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS: uma análise de suas características, principais complicações e desfechos. 2014. Disponível em: <https://repositorioceme.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/104125/000936394.pdf>. Acesso em: 24 de setembro de 2024

BRUNSTEIN, M. C. *et al.* Reduced-intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. **Blood.** Volume 119, Issue 23, 7 June 2012, Pages 5591-5598. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120477456>. Acesso em: 22 de setembro de 2024



BRYDER, *et al.*, Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. **Am J Pathol.** 2006 Aug;169(2):338-46.

BROXMEYER, H.E. *et al* High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2003 Jan 21;100(2):645-50.

CALQUEIJA, I.S.; MELO, F.L.F.M.; VICENTINI, V.E.P.; Leucemia mieloide aguda e o transplante de células-tronco hematopoéticas como opção terapêutica. **Revista UniRios.** 2019 Disponível em: <https://www.publicacoes.unirios.edu.br/index.php/revistarios/article/view/269/269>. Acesso em: 14 de outubro de 2024

Campos, L. L. (2014). Isolamento, cultivo, caracterização e criopreservação de células tronco mesenquimais derivadas de membrana amniótica, geléia de Wharton e sangue do cordão umbilical de fetos bovinos.

CARDOSO; G. D. B. *et al.* Transplante de células tronco do cordão umbilical: revisão bibliográfica com enfoque do uso no Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 33, p. e8212, 15 ago. 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/8212>. Acesso em: 30 de outubro de 2024

CARVALHO, L. F.; RODRIGUES, F. A.A. Inovação biomédica na cidade: estratégias para impulsionar a pesquisa em células-tronco na regeneração cerebral. **Revista Políticas Públicas & Cidades**, v. 11, n. 2, p. 01-10, 2022.

CAVALCANTE, M. S.; SANTANA ROSA, I. S.; TORRES, F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 151–164, 2017. Disponível em: <https://revista.unifaema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/578>. Acesso em: 30 de outubro de 2024

CIGOLINI, M. P.; ZAMPIERI, J. T.; FERNANDES, M. S. "40 anos de transplante de células-tronco hematopoéticas: da origem metodológica à prática clínica. **Brazilian Journal of Transplantation**, v. 14, n. 2, p. 1495-1540, 2011. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/202>. Acesso em 22 de setembro de 2024

DAVIES, J.E, *et al.* Concise Review: Wharton's Jelly: The Rich, but Enigmatic, Source of Mesenchymal Stromal Cells. **Stem Cells Transl Med.** 2017 Jul;6(7):1620-1630.

DIAS; P. A. R., *et al.* Influência do transplante de células tronco hematopoéticas na qualidade de vida de pacientes pediátricos. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 14, p. e 4618, 5 nov. 2020. Disponível em <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/4618>. Acesso em: 14 de outubro de 2024

DULAK. J.; SZADE. K.; SZADE, A.; NOWAK, W.; JÓZKOWICZ, A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. **Acta Biochim Pol.** 2015;62(3):329-37.

FADEL, A.P. Investigação Laboratorial de LLA. **AC&T Científica**, v. 1, 2010 [citado em 20 de maio de 2017]. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artapfa



del.pdf.

FARIA, M. S. *et al.*, Prevalência das complicações no transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH): uma revisão sistemática. **Brasília Med**, v. 58, p.1-15, 2021.

GLUCKMAN, E. *et al.*: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. **N Engl J Med**. 1989; 321(17): 1174–1178.

GUERRA, R. D. O. *et al.* Diagnóstico temprano de leucemia aguda em niños y adolescentes. **Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría**, La Paz, v. 54, n. 2, p. 110 –115, 2015. Disponível em http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000200010.

GUPTA, A.O.; WAGNER, J.E. Umbilical Cord Blood Transplants: Current Status and Evolving Therapies. **Front Pediatr**. 2020 Oct 2;8:570282.

HOFFBRAND, A. V. *et al.*, **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7 ed., p. 146. – Porto Alegre: Editora Artmed, 2018.**

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Sangue do Cordão Umbilical. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/sangue-decordao-umbilical-link>. Acessado em: 13 mar. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Lista de indicações de transplante de medula da Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, do Ministério da Saúde. Disponível em: <https://redome.inca.gov.br/sobre-transplante/indicacoes/>

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Perguntas frequentes: Sangue de cordão umbilical. 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/sangue-de-cordaoumbilical?page=1>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Perguntas e respostas sobre sangue de cordão umbilical. REDOME. Disponível em:<https://redome.inca.gov.br/cordao-umbilical/perguntas-e-respostas-cordao-umbilical/>

. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Sangue de cordão umbilical. Publicado em: 20 jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/sangue-de-cordao-umbilical>. Acesso em: 18 de março de 2024

JOMAR, R. T. Obtenção de células-tronco hematopoiéticas do sangue de cordão umbilical e placentário: papel do enfermeiro. **Enfermagem Brasil**, v. 16, n. 2, p. 125-128, 2017. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/10370>. Acesso em: 30 de outubro de 2024

KATO, M. *et al.* Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study. **Br J Haematol**. 2014 Jul;166(2):295-8.

KOLIOS, G.; MOODLEY, Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. **Respiration**. 2013;85(1):3-10.



LANZKOWSKY, P. L.J.; FISH, J.D. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. In: Lanzkowsky P LJMFD, editor.: Academic Press;; 2016

MALCZEWSKA, M. et al. Recent advances in treatment options for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancers**, v. 14, n. 8, p. 2021, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14082021>.

MARQUES, A. C. *et al.* Qualidade de vida nos primeiros seis meses pós-Transplante de células tronco hematopoiéticas. **Texto Contexto Enferm**, v. 26, n. 3, 2017. Disponível em <https://www.scielo.br/j/tce/a/sVPWmK6szS6YLqTqm79SD8w/?lang=pt#ModalArticles>. Acesso em: 22 de setembro de 2024.

Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº 56 de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas. Disponível em URL: <http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=17/12/2010&jornal=1&pagina=113&totalArquivos=220>. Acesso em: 12 de setembro de 2024

MOORMAN, A.V. *et al.* Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, Berlin, v. 102, n. 8, p. 2756-2762, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12829593/>. Acesso em: 12 de setembro de 2024

MORANDO, J. *et al.* Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições Brasileiras. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n.5, 2010. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/hfBXV6cJnkcyVz4dxrcQQk/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 14 de março de 2024.

OLIVEIRA, F.C.T.; SILVA, P.D.F. Células-tronco Hematopoiéticas e seu Armazenamento em Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário. **ACET científica**, 2020.

OLIVEIRA, L. A. *et al.* Transplante de células-tronco por meio do cordão umbilical: breve revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 19421–19434, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62640>. Acesso em: 30 de outubro de 2024.

PIAZERA, F. Z. Caracterização e avaliação da viabilidade, dos marcadores imunitários e diferenciação de células-tronco hematopoéticas humanas criopreservadas. 2023. 84 f., il. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) — Universidade de Brasília, Brasília, 2023

PERISSÉ, L.; ROSA, P.A.N.; MARTA, C.B.; BRAGA, E.S. Fatores interferentes da qualidade do sangue de cordão umbilical/placentário para transplante autólogo: revisão integrativa. **Rev Enferm Atual In Derme**.2019[acesso em: 12 mar 2023]; 87.

PETTERLE, R.R. *et al.* Fatores associados ao tempo de sobrevida de crianças e adolescentes pos transplante de sangue de cordão umbilical. **Rev.Bras.Biom.**, 2018; 36(1): 20-25.

PEÇANHA, D.M., *et al.* Importância do conhecimento sobre células tronco de cordão umbilical para a saúde. **Revista Eletronica Multivix**, 2017.

PIZZO, P. A. *et al.*, "Princípios e Prática de Oncologia Pediátrica (7ª ed.)" (2015). Himmelfarb



Health Sciences Library. Disponível em em: <https://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/books/2>. Acesso em: 11 de outubro de 2024.

PROCKOP, S.; WACHTER, F. The current landscape: Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute lymphoblastic leukemia. **Best Pract Res Clin Haematol.** 2023 Sep;36(3):101485. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37611999/>. Acesso em: 14 de março de 2024.

RIZK, M. *et al.* Cell-Based Therapy Using Umbilical Cord Blood for Novel. Indications in Regenerative Therapy and Immune Modulation: An Updated Systematic Scoping Review of the Literature. **BiolBloodMarrowTransplant**, 2017; 23(10):1607-1613.21.

RODRIGUES, A. A. Transplantes de Células Progenitoras Hematopoiéticas de Sangue de Cordão.2011. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hemoterapia/transplante-medula-ossea/11-Transplantes-de-Celulas-Progenitoras-Hematopoiéticas-de-Sangue-de-Cordao-Umbilical.pdf>. Acesso em: 22 de setembro de 2024

RODRIGUES, C. A. *et al.* Transplante de sangue de cordão umbilical. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 32 (suppl 1), 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/z3zZWqzQHbLMD8k7RgKvWnc/#> Acesso em: 30 de outubro 2024

SANTOS, T. R. Impacto do armazenamento prolongado de amostras fixadas de sangue de cordão umbilical na quantificação de células-tronco hematopoiéticas por citometria de fluxo. **ACET científica**, 2021. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hemoterapia/transplante-medula-ossea/3-impacto-do-amarzenamento.pdf>. Acesso em: 30 de outubro de 2024

SANTOS, J. S. *et al.* Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda em crianças. **Research, Society and Development**, [S. l.] , v. 11, n. 9, e39411919078, 2022. Acesso em: 22 de setembro de 2024

SEBER, A. *et al.* Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas em pediatria: consenso apresentado no I Encontro de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas - Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2009. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [online]. 2010, v. 32, n. 3, pp. 225-239. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/CHQG7dcBm6nNvhNCyPMg58J/?lang=pt>. Acesso em: 22 de setembro de 2024

SILVA, V.F. Revisão das abordagens de tratamento da Leucemia Mielóide Aguda com Células Tronco Hematopoiéticas. 2015.35f. Monografia para graduação em Biomedicina. Faculdade São Lucas, Porto Velho, 2015.

TAKAHASHI, S. *et al.* Análise comparativa de um único instituto de transplante de medula óssea não relacionada e transplante de sangue do cordão umbilical para pacientes adultos com malignidades hematológicas. **Blood** 2004; 104 (12): 3813–3820. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1001>. Acesso em: 11 de outubro de 2024

THOMAS, E.D., LOCHTE, H.L. JR.; LU, W.C. *et al.*: Infusão intravenosa de medula óssea em pacientes recebendo radiação e quimioterapia. **N Engl J Med.** 1957; 257 (11): 491–496.



WEBER, F. *et al.* Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 13353–13369, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/58864>. Acesso em: 22 de setembro de 2024

XUE, E.; MILANO, F. Estamos subutilizando a medula óssea e o sangue do cordão umbilical? Revisão de seu papel e potencial na era das terapias celulares [versão 1; revisão por pares: 2 aprovados]. *F1000Research* 2020, 9 (F1000 Faculty Rev):26. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/9-26/v1>. Acesso em: 30 de outubro de 2024

ZAKRZEWSKI, W. *et al.* Stem cells: past, present, and future. **Stem Cell Res Ther**, 2019;10:68.

ZANICHELLI, M. A.; COLTURATO, V. R.; SOBRINHO, J. Indicações em transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 54–60, maio 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/XKPBKLwDkG39m4WTsSWkgFF/>. Acesso em: 23 de outubro de 2024