

Doação de sangue do cordão umbilical: público ou privado?

Umbilical cord blood donation: public or private?

Bone Marrow Transplant. 2015 Jun 1. doi: 10.1038/bmt.2015.124. [Epub ahead of print]

Ballen KK¹, Verter F², Kurtzberg J³.

1 Division of Hematology/Oncology, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA, USA.

2 Parent's Guide to Cord Blood Foundation, Houston, TX, USA.

3 Duke University Medical Center and Carolinas Cord Blood Bank, Durham, NC, USA.

Resumo

O sangue do cordão umbilical (SCU) é uma fonte de enxerto para pacientes com doenças malignas ou genéticas que podem ser curadas por transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCH), mas que não possuem um doador HLA compatível na família ou um doador adulto voluntário não aparentado. Começando na década de 1990, foram estabelecidos bancos de SCU não aparentado, aceitando doações de partos a termo e armazenando as unidades de SCU para uso público. Estima-se que 730.000 unidades de SCU foram doadas e armazenadas até o momento e aproximadamente 35.000 transplantes de SCU foram realizados em todo o mundo. Ao longo dos últimos 20 anos, os bancos privados e familiares têm crescido rapidamente, armazenando aproximadamente quatro milhões de unidades de SCU para um paciente específico ou para um familiar, geralmente cobrando uma taxa de coleta inicial e uma taxa de armazenagem anual. Esses bancos conseguem assim serem financeiramente sustentáveis, mesmo sem liberar unidades de SCU para transplantes.

Os bancos privados não são obrigados a cumprir os mesmos requisitos regulatórios dos bancos públicos. Os bancos públicos liberaram aproximadamente 30 vezes mais unidades de SCU para tratamentos. Em alguns países, o modelo de armazenamento evoluiu para um sistema integrado, com bancos híbridos (públicos e familiares). Hoje, as mulheres grávidas, as suas famílias, equipes obstétricas e pediatras se deparam com várias opções sobre o destino do sangue do cordão umbilical do recém-nascido. Nesta publicação revisamos o progresso da tecnologia de armazenamento de SCU; nós também analisamos os dados atuais sobre transplante de SCU em crianças e em adultos não aparentados, incluindo o recente crescimento do interesse em transplante de para hemoglobinopatias, e discutimos novos estudos sobre o uso de SCU autólogo para doenças neurológicas e na medicina regenerativa. Vamos rever como o mundo todo aborda o armazenamento de SCU, as considerações éticas, os critérios para o armazenamento público e privado, as ideias para o armazenamento integrado e as futuras estratégias para o armazenamento de SCU.

A formatação dos parágrafos foi adaptada para este formato de impressão. Todo o conteúdo original foi mantido.

Introdução

Desde o primeiro transplante de sangue do cordão umbilical na França, em 1988, houve um considerável crescimento do armazenamento de SCU para atender o interesse cada vez maior em transplante de sangue do cordão umbilical. Em 1991, o Dr. Pablo Rubinstein estabeleceu o primeiro banco de SCU não aparentado no New York Blood Center apoiado por um subsídio-piloto do National Heart Lung and Blood Institute. Desde aquela época, 4.160 bancos de SCU públicos foram estabelecidos em todo o mundo e há aproximadamente 730.000 unidades de SCU disponíveis para uso público. As parturientes podem doar eletivamente o SCU de seus bebês para um desses bancos públicos. Se o doador atender aos critérios de triagem e se o sangue do cordão atender às especificações técnicas, o SCU é armazenado e incluído em um registro de doadores. Nem todas as unidades de SCU doadas são utilizadas para transplante, mas se uma delas for selecionada para uso em um paciente, não há contato entre doador e receptor.

Bancos de sangue de cordão privados, que armazenam unidades de SCU para uma família particular, geralmente cobrando uma taxa de coleta e armazenamento inicial e anuidades subsequentes, estão disponíveis em todo o mundo. Estima-se que quatro milhões de unidades de SCU foram guardadas para uso particular ou familiar. Surgiram também bancos híbridos, com armazenamento para as famílias e para o público geral. Em alguns locais, as mulheres grávidas podem optar por armazenar o SCU para uso público, privado ou ambos. Para auxiliar nessa decisão, foram estabelecidas diretrizes em 2008. A Sociedade Americana de Sangue e Transplante de Medula recomenda a doação a um banco público sempre que possível, com a sugestão de rever essas recomendações a cada cinco anos. Tanto a Academia Americana de Pediatria e a Associação Americana de Obstetrícia e Ginecologia publicaram guias recomendando a doação pública, a menos que houvesse uma indicação médica para o transplante autólogo ou aparentado do sangue do cordão na família do doador.

Embora os bancos privados propagandeiem promessas de utilização futura do sangue do cordão umbilical autólogo na medicina regenerativa, a evidência para essas ações foi considerada insuficiente para sustentar endosso do armazenamento privado no momento. Recentemente, há um interesse renovado no armazenamento privado, por conta de novos dados sobre a utilização em transplante de sangue do cordão umbilical autólogo em doenças neurológicas e na medicina regenerativa. Além disso, o processo de obtenção de autorização para o armazenamento de SCU nos Estados Unidos tem aumentado os custos do sistema público de armazenamento e dos transplantes de sangue de cordão umbilical de doador não aparentado. As opções de fontes de células-tronco hematopoiéticas para transplantes com doadores alternativos aumentaram, com o aumento no TCH haploidêntico e com doadores não aparentados parcialmente compatíveis. É, portanto, adequado e oportuno rever os dados que embasam os serviços de armazenamento de SCU privados e públicos, os usos atuais de transplante de sangue de cordão umbilical para reconstituição hematopoiética, bem como o potencial uso de SCU nos campos emergentes da medicina regenerativa e da terapia celular.

Panorama da tecnologia de armazenamento

A primeira coleta de SCU para transplante ocorreu em Salisbury, Carolina do Norte. Doutor Gordon Douglas, da Universidade de Nova York, coletou o SCU em uma garrafa plástica estéril contendo heparina sem conservantes. O SCU foi transportado para o laboratório do Dr. Hal Broxmeyer, onde a unidade foi diluída com meio de cultura de tecido e DMSO, foi criopreservada e armazenada em nitrogênio líquido. O Dr. Broxmeyer transportou o SCU em um dryshipper para Paris, França, onde a Dra. Elaine Gluckman realizou o primeiro transplante de SCU. O paciente era um menino de cinco anos de idade, com falência da medula óssea secundária à anemia de Fanconi. O SCU pertencia à irmã HLA compatível, não afetada pela doença. A enxertia ocorreu 19 dias depois. O paciente nunca desenvolveu qualquer complicação séria relacionada ao transplante e não apresentou doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Agora, 26 anos depois, o paciente permanece em bom estado, com enxertia duradoura do SCU de sua irmã.

Houve enormes avanços nos aspectos técnicos da coleta e do armazenamento de SCU desde este primeiro transplante. Inicialmente, foram desenvolvidas técnicas manuais para a coleta e o processamento do SCU para o armazenamento público. A coleta com anticoagulante citrato-fosfato-dextrose rapidamente se tornou uma prática padrão nos bancos públicos e tem sido adotada pela maioria dos bancos privados. Embora a maioria dos bancos faça a redução do número de eritrócitos e do plasma como uma estratégia para a redução de volume durante o processamento, uma parcela deles purifica células mononucleares ou apenas reduz o volume de plasma. A criopreservação utilizando DMSO a 10% ou 10% de DMSO diluído em dextrano a 50%, associado ao congelamento controlado, foi adotada.

Os métodos para o descongelamento e lavagem do SCU em solução de dextrano 40 e albumina humana 5%, e posteriormente, a diluição sem a etapa de lavagem foram desenvolvidos e implantados por muitos centros de transplante. Infelizmente, estudos controlados para determinar o anticoagulante ideal para a coleta, o crioprotetor para longo prazo e os métodos ótimos para armazenamento e descongelamento nunca foram realizados. Unidades de SCU que não tiveram as células vermelhas removidas devem ser lavadas para retirar os restos celulares e para evitar reações transfusionais graves.

O estudo COBLT foi o primeiro a investigar de forma prospectiva e aberta o armazenamento e o transplante de SCU no mundo. Três bancos públicos adicionais, na Universidade Duke, no Hospital Infantil de Orange County e na Universidade da Califórnia em Los Angeles, foram criados nos Estados Unidos com este financiamento. Procedimentos operacionais padronizados para a coleta de SCU em sistema fechado, para o processamento manual para redução de células vermelhas e do volume de plasma foram criados e testes de potência e viabilidade foram validados e publicados.

Como o SCU não aparentado armazenado em bancos públicos foi adotado como uma fonte de células para reconstituição hematopoiética, práticas de armazenamento tornaram-se mais sofisticadas. Foi fabricada uma série de dispositivos para o processamento automatizado do SCU, incluindo sistemas de criopreservação robóticos.

Atualmente, qualquer método de processamento validado é aceito. Em 1997 foi criada uma rede de bancos de SCU na Europa, Ásia, Austrália e Estados Unidos chamada Netcord, que publicou as primeiras normas para o armazenamento de SCU. Estas normas foram adotadas pela Fundação para a Acreditação de Terapias Celulares (FACT) e da Comissão Mista de Acreditação da Europa (JACIE) e têm sido utilizadas para a acreditação de bancos de SCU há mais de 15 anos. Em 2004, a Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB) também publicou normas de acreditação e a Food and Drug Administration (FDA) emitiu em 2010 orientações para o armazenamento de SCU para os transplantes não aparentados. Até o momento, cinco bancos públicos nos Estados Unidos concluíram com êxito o processo de autorização para produtos biológicos da FDA. Não há dados que sugiram que este licenciamento melhorou a qualidade das unidades de SCU armazenadas. Uma taxa de 25 a 40 mil dólares é cobrada da companhia de seguros de saúde do paciente quando um SCU é selecionado para transplante. Para a maioria dos bancos esta é a maneira de reaver os custos incorridos para a coleta, a tipificação HLA, os testes laboratoriais e o armazenamento, e porque menos de 10% das unidades de SCU no inventário foram utilizados para transplante. SCUs que são coletados em bancos públicos, mas que não satisfazem os critérios para armazenamento (geralmente com base na contagem de células nucleadas), estão disponíveis para uso em estudos. Além disso, as unidades de SCU armazenadas em bancos públicos podem ser utilizadas para uma família específica se outra criança desta família tiver uma indicação médica para um transplante de sangue de cordão umbilical e a unidade de SCU ainda estiver disponível.

Transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria —

Após o primeiro transplante de SCU em uma criança com anemia de Fanconi, centros de transplante selecionados realizaram transplantes de SCU aparentado compatível em crianças com neoplasias hematológicas ou falência congênita da medula e mostraram que o enxerto era viável nestas crianças e que a incidência de DECH foi baixa. Estes resultados encorajadores alimentaram a ideia de que o SCU poderia ser utilizado no cenário de doador não aparentado, na ausência de um doador HLA totalmente compatível. Em 1993, usando uma unidade do banco-piloto de doadores não aparentados estabelecido pelo Dr. Pablo Rubinstein, o primeiro transplante de SCU foi realizado na Universidade de Duke, em um menino de quatro anos de idade com recidiva de uma leucemia de células T. Subsequentemente, o grupo da Universidade Duke publicou o primeiro relatório de uma série de pacientes pediátricos submetidos a transplante de SCU. Todos os relatórios confirmaram que, apesar da incompatibilidade HLA parcial, o sangue do cordão poderia enxertar em crianças menores (até 40 Kg), que a dose de células foi crítica, que a enxertia se correlacionava com a dose celular e que a DECH era menor em comparação com o transplante não aparentado de células de doador adulto. Taxas mais baixas de enxertia foram observadas em doenças em que a resistência ao enxerto estava presente, tais como anemia aplásica adquirida, a leucemia mieloide crônica e as hemoglobinopatias. Estes primeiros resultados foram posteriormente confirmados por relatórios do Eurocord e do Centro Internacional para Pesquisa em Sangue e Transplante de Medula (CIBMTR).

O transplante de SCU também foi aplicado para tratar crianças

com doenças metabólicas hereditárias, onde o transplante de medula óssea alogênico havia se mostrado benéfico. O transplante com SCU utilizava uma fonte doadora ideal para estes pacientes jovens, que raramente tinham um doador aparentado não afetado e indispensável para proceder ao transplante rapidamente e evitar a progressão da doença. Os melhores resultados foram demonstrados na síndrome de Hurler, na doença de Krabbe, na leucodistrofia metacromática e em uma série de raros erros inatos do metabolismo.

O transplante de SCU aparentado é curativo em crianças com hemoglobinopatias. O uso do transplante de SCU nestes pacientes tem sido mais difícil, com uma elevada incidência de falha de enxertia e da mortalidade relacionada ao transplante. Ambos os transplantes de SCU, aparentado ou não, também beneficiaram crianças com imunodeficiência congênita e síndromes congênitas de falência da medula.

Hoje, o sucesso do transplante de SCU continua a ser limitado por uma alta incidência de mortalidade relacionada ao transplante e por demora na reconstituição imune. Várias estratégias para abordar estes desafios estão em estudo. A Rede de Ensaio Clínico para Transplante de Medula Óssea realizou um estudo para determinar se as crianças com neoplasias hematológicas teriam sobrevida melhor após um duplo transplante de SCU, em comparação com o transplante de cordão único (BMT CTN-0501). Este estudo não demonstrou uma vantagem para o duplo transplante em crianças nas quais um único SCU ofereceu uma dose celular adequada.

Transplante de sangue de cordão umbilical em adultos —

Estudos iniciais com transplante de SCU único foram prejudicados por ocorrer demora na enxertia, levando a uma alta mortalidade. Os resultados se tornaram melhores com uma melhor seleção de pacientes, melhor atendimento de suporte, incluindo fatores de crescimento, profilaxia antiviral e tratamento antiviral pré-esvaziador, e escolha das unidades de SCU com maiores doses de células nucleadas por quilograma de peso do receptor. Séries de casos mais recentes nos Estados Unidos, Europa e Japão têm indicado sobrevida livre de doença de 40 a 70%, dependendo da idade do paciente e do estágio da doença. Regimes de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) têm sido empregados para permitir que os pacientes mais idosos e com comorbidades prossigam com segurança para o SCU. A sobrevida livre de doença com a abordagem RIC tem sido relatada entre 40 a 60%. Apesar das múltiplas análises retrospectivas, ainda não está claro se o transplante de SCU único ou duplo é superior em adultos.

Melhorando os resultados em transplante de sangue de cordão umbilical em adultos —

Novas estratégias para melhorar a enxertia e a sobrevida em adultos tratados com transplante de SCU incluem o uso de expansão ex vivo, as técnicas de homing e esquemas de prevenção de infecção. Os grupos espanhóis foram pioneiros na combinação de um doador aparentado incompatível ou um não aparentado com o transplante de SCU único; o doador haploidentico oferece a enxertia inicial precoce e o SCU fornece a enxertia duradoura. Abordagens elegantes para a expansão ex vivo das células do sangue do cordão umbilical estão em desenvolvimento por vários grupos acadêmicos e de biotecnologia. Estas incluem a expansão com o ligante de Notch, com nicotinamida e com células-

tronco mesenquimais de terceiros. Estratégias adicionais para favorecer o homing e a migração de células do SCU também estão em desenvolvimento utilizando prostaglandina E2, CD26/dipeptidilpeptidase (DPP-IV) e fucosilação. Todas estas abordagens estão nos seus primeiros ensaios clínicos e tem mostrado resultados promissores. Estratégias para auxiliar a reconstituição imune são mais desafiadoras, mas o surgimento de novos antivirais e o uso de linfócitos T citotóxicos de terceiros parecem trazer benefícios, conforme ensaios clínicos pilotos.

Comparação do transplante de sangue de cordão umbilical com fontes alternativas de enxerto

Vários estudos retrospectivos indicaram sobrevidas comparáveis entre o transplante de SCU único ou duplo, com doador não aparentado compatível, com doador não aparentado com um único alelo incompatível e transplantes com doadores haploidênticos, tanto com condicionamento mieloablativo ou de intensidade reduzida. Um estudo com 1593 pacientes com linfoma encontrou sobrevida global semelhante entre transplante de SCU, transplante de medula não aparentado compatível 8 em 8 e transplante de medula aparentado compatível 7 em 8. Chen et al reportaram sobrevida livre de doença similar entre os pacientes tratados com abordagem RIC que receberam tanto um duplo transplante de SCU ou transplante de células tronco de sangue periférico de doador não aparentado em um único centro. Os resultados com transplante haploidêntico continuam a melhorar com o uso de ciclofosfamida pós-transplante, iniciado pela equipe da Universidade Johns Hopkins. Os dois ensaios paralelos de fase II da Rede de Ensaios Clínicos para Transplante de Medula Óssea (BMTCTN) mostraram sobrevida livre de doença em 1 ano comparável para pacientes com neoplasia hematológica que receberam um tanto um transplante de SCU haploidêntico ou um duplo transplante. A BMTCTN está atualmente recrutando pacientes para um estudo randomizado de transplante haploidêntico versus duplo transplante de SCU usando o mesmo esquema RIC. Esta informação poderia afetar a escolha do armazenamento público ou privado de SCU, já que agora existem mais opções de fonte de enxerto para os pacientes.

Armazenamento privado de sangue de cordão umbilical

O armazenamento privado de SCU começou nos Estados Unidos em 1992. Os pais são encorajados a armazenar privadamente as células progenitoras do SCU como uma forma de seguro médico para a família do bebê, por isso também é conhecido como armazenamento familiar. O modelo de negócio de bancos familiares consiste em os pais pagarem uma taxa para armazenar o SCU do seu bebê. A instituição que presta este serviço tem uma margem de lucro sobre cada unidade armazenada, e, portanto, o banco está captando o dinheiro em tempo real e não tem que esperar anos para receber apenas quando as unidades são liberadas para um tratamento. Não é surpreendente que este modelo de negócios permitiu que os bancos familiares crescessem muito mais rapidamente que os bancos públicos.

Atualmente, nos Estados Unidos, há menor regulação governamental nos bancos familiares que nos públicos, mas em muitos países as normas operacionais aplicadas pelas autoridades nacionais de saúde são as mesmas para os bancos públicos e familiares. Além disso, vários bancos públicos e

familiares têm laços comerciais entre si, e alguns compartilham a estrutura do mesmo laboratório, criando ainda mais confusão sobre como defini-los como bancos familiares ou públicos ou híbridos ou cruzados e assim por diante.

Para efeitos desta análise, definimos um banco privado ou familiar de SCU como uma organização que comercializa o armazenamento de SCU para uso familiar e tem seu próprio laboratório para o processamento das unidades de SCU que coleta. Qualquer outra empresa que apenas anuncia e comercializa o armazenamento privado de SCU mas que não possui um laboratório próprio é chamada de afiliada.

A Fundação do Guia para Pais para o Sangue de Cordão começou a acompanhar bancos familiares de SCU em 1998. Até 2001, havia 11 bancos familiares nos Estados Unidos (dos quais oito ainda estão em operação) e seis internacionalmente: Canadá (2), Alemanha, Hong Kong, Coreia e Japão (todos ainda em funcionamento). Hoje, existem aproximadamente 215 bancos familiares de SCU localizadas em 54 países, além de pelo menos 200 afiliados, atuando em mais de 70 países. Esses números são baseados em entrevistas diretas com as empresas ao redor do mundo. Nós contamos cada laboratório que realiza o armazenamento familiar como um “banco”, embora eles também possam realizar armazenamento público. Especificamente, algumas das maiores empresas no setor de armazenamento familiar operam laboratórios em várias regiões geográficas, e cada laboratório foi contado separadamente, apesar de seus laços financeiros com uma única entidade corporativa. Contar os bancos ao nível laboratorial faz mais sentido porque a qualidade de cada unidade de SCU se baseia nos padrões do laboratório onde ela foi processada e armazenada. Além disso, nas empresas que possuem vários laboratórios, o grau de acreditação pelas organizações de normatização como AABB, FACT e ISO pode variar de um laboratório para outro.

A partir de dezembro de 2014, um número estimado de 4,03 milhões de unidades de SCU estava armazenado em bancos familiares em todo o mundo, incluindo 1,26 milhão (31%) nos Estados Unidos. O mais recente inventário da Associação Mundial de Doadores de Medula Óssea contabilizou 731.000 unidades de SCU armazenadas publicamente, incluindo 260.000 (36%) nos Estados Unidos. A Fundação do Guia para Pais para o Sangue de Cordão realizou uma pesquisa com os bancos familiares, solicitando relatos de casos de unidades de SCU liberadas para terapias. Dos que responderam à pesquisa, há 1.015 relatos de casos até o final de 2013, dos quais 530 foram usos autólogos e 485 alogênicos.

A categoria dominante de uso de SCU autólogo (82%) é “lesão cerebral”, que inclui a encefalopatia hipóxico-iscêmica, a leucomalácia periventricular, a paralisia cerebral, a ataxia, a apraxia e a lesão cerebral traumática, entre outras. A primeira utilização de SCU autólogo armazenado em banco familiar como terapia para lesão neurológica adquirida foi no Centro Médico da Universidade de Duke, em 2005. Nesta pesquisa, as crianças atendidas na Duke haviam armazenado seu SCU em 37 bancos familiares em 21 países.

Todos os anos desde 1998, algumas unidades de SCU de bancos familiares (aproximadamente 9% do total de transplantes autólogos de SCU) são usadas para tratar afecções como anemia aplásica adquirida, neuroblastoma ou meduloblastoma. Muito poucos casos foram publicados na literatura médica. É de se notar que alguns transplantes autólogos foram para

A formatação dos parágrafos foi adaptada para este formato de impressão. Todo o conteúdo original foi mantido.

leucemia, uma modalidade de tratamento que quase nunca ocorre nos Estados Unidos devido à preocupação de que não haveria nenhum efeito do enxerto contra a leucemia com células autólogas e também por causa do potencial para a contaminação do SCU com células malignas.

Os ensaios clínicos para diabetes tipo 1 somam 7% dos usos autólogos de bancos familiares, mas esta modalidade de tratamento não está ativa porque a resposta do paciente às células-tronco do SCU não manipuladas foi temporária. No entanto, foi demonstrada enxertia de células beta pancreáticas em receptores de transplante de SCU, sugerindo que precursores de células pancreáticas estejam presentes no SCU. Outras investigações sobre o uso de sangue do cordão nestes pacientes provavelmente precisará incluir terapias imunomoduladoras em combinação com infusões de SCU.

Entre os tratamentos com células alogênicas, 37% foram transplantes de SCU para tratar cânceres do sangue, do sistema imunológico e da medula óssea. O transplante de SCU alogênico armazenado privadamente para tratar hemoglobinopatias foi o dominante (39%), com 28% para a talassemia e 11% para a doença falciforme. As tendências subjacentes baseadas no período e na geografia predizem que, no futuro, na Ásia, o transplante de SCU de bancos familiares para tratar talassemia será o principal uso alogênico de unidades de SCU privadamente armazenadas. Além disso, chama a atenção que, à exceção de um caso do Reino Unido, todos os casos de armazenamento e transplante para anemia falciforme neste relatório ocorreram nos Estados Unidos. Outros 19% dos transplantes alogênicos foram para diagnósticos raros/outros. Isto inclui doenças genéticas tais como anemia de Fanconi, imunodeficiência severa combinada, desordens metabólicas, doença granulomatosa crônica e assim por diante. Esta pesquisa obteve um número desproporcional desses diagnósticos em relação à sua epidemiologia porque muitos bancos familiares ao redor do mundo operam programas de doação dirigidos, que oferecem serviços de armazenamento gratuito para famílias em que uma criança mais velha tem uma condição tratável por transplante de SCU, tal como anemia falciforme ou talassemia.

Em resumo, até o final de 2013, a quantidade unidades de SCU armazenadas em bancos privados em todo o mundo é quase 6 vezes maior do que nos bancos públicos (pelo menos 4 milhões contra 0,7 milhões), ainda que os bancos públicos liberem aproximadamente 30 vezes mais unidades para terapia (30.000 contra 1000). O SCU armazenado em bancos privados pode ser um recurso terapêutico importante para as famílias, em determinadas circunstâncias. Um exemplo são as famílias em que a criança doadora tem uma lesão cerebral e poderia usar as células progenitoras de SCU para tratamento autólogo. Outro exemplo são as famílias em que o SCU de um irmão bebê poderia ser utilizado num transplante terapêutico para um irmão mais velho. A segunda situação é particularmente importante nos países da Ásia e da África onde há uma alta incidência de hemoglobinopatias.

Terapia com sangue de cordão para lesões cerebrais adquiridas

Estudos utilizando o transplante de SCU para tratar crianças com doenças metabólicas hereditárias demonstraram que as células doadas do SCU conseguiam enxertar no sistema nervoso central após a quimioterapia mieloablativa. Além da

esperada reposição enzimática, a melhora na cognição sugeriu existirem efeitos benéficos adicionais das células do SCU. Isto levou à hipótese de que as infusões de SCU sem quimioterapia poderiam alterar favoravelmente o curso de pacientes com lesão cerebral. O Robertson Cell and Translational Therapy Program na Universidade de Duke iniciou investigações pré-clínicas e clínicas nesta área há cinco anos. Modelos pré-clínicos na Duke e em outros locais exploraram o potencial benefício de infusões de SCU em modelos de hipóxia e de lesões desmielinizantes. Foram demonstrados efeitos anti-inflamatórios, pró-neurogênicos e pró-angiogênicos. A segurança em se infundir ambulatorialmente por via intravenosa células autólogas de SCU criopreservadas foi avaliada em 184 crianças com paralisia cerebral e outras lesões cerebrais semelhantes resultantes de acidente vascular cerebral in utero, encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragia intraventricular, prematuridade, quase afogamento e outros insultos hipóxicos; e mostrou que o procedimento era seguro e bem tolerado. A qualidade variável das unidades de SCU obtidas a partir de uma série de bancos privados também foi demonstrada, destacando a necessidade de maior regulamentação e padronização da coleta, processamento, análise e procedimentos de armazenamento de unidades privadamente armazenadas para utilização clínica.

Um ensaio clínico de fase I com infusão de SCU fresco, cujo volume e o número de células vermelhas foram reduzidos, em bebês com encefalopatia hipóxico-isquêmica também tratados com terapia de redução de temperatura corporal mostrou que esta abordagem foi segura e benéfica em comparação com uma amostra de casos controle também submetida à terapia de redução de temperatura corporal. Está planejado um ensaio clínico randomizado de fase II, necessário para confirmar estes resultados de eficácia. Um ensaio clínico de fase II/III, randomizado, controlado por placebo e cruzado, testando a eficácia de infusões autólogas de SCU criopreservado em crianças com paralisia cerebral já completou a fase de recrutamento e será analisada no segundo trimestre de 2015. Um ensaio de segurança de infusões de SCU autólogo em crianças com autismo também está em andamento. Se esses estudos mostrarem benefício, eles irão modificar o paradigma do armazenamento privado ou público de SCU no futuro. Os bancos privados que desejarem liberar unidades de SCU para terapias para lesão cerebral serão obrigados a cumprir as normas de elegibilidade e triagem de doadores, assim como realizar os testes pré-criopreservação e de estabilidade, semelhante aos exigidos dos bancos públicos. Para os bancos públicos, estudos para a utilização segura e eficaz de células alogênicas SCU sem quimioterapia mieloablativa terão de ser realizados para se compreender se as células alogênicas irão exercer efeitos parácrinos e se compatibilidade parcial do HLA ou imunossupressão de curto prazo vai ser necessária para aperfeiçoar a eficácia destas células.

A medicina regenerativa

As células do SCU, quando comparadas com as de medula óssea de adultos, são mais imaturas, possuem telômeros mais longos e maior potencial proliferativo. Relatos de enxertia de células não hematopoiéticas, de linhagem específica, em receptores de transplante de SCU levantam a possibilidade de que este material contenha células embrionárias precoces ou células progenitoras não hematopoiéticas comprometidas. Propriedades adicionais de células de SCU

incluem a sinalização parácrina, produzindo efeitos tanto anti-inflamatórios como bem como efeitos pró-angiogênicos e pró-neurogênicos. O ajuste do transplante de SCU visando a minimizar a necessidade de quimioterapia pré-transplante será necessário para reduzir os riscos tradicionais do transplante. Com modificações, as infusões de SCU têm um potencial significativo para o tratamento de doenças cardíacas, neurológicas e vasculares. O acidente vascular cerebral é a terceira principal causa de morte entre adultos e uma das principais causas de morbidade e de custos de saúde. Reduzir a extensão do acidente vascular cerebral é um dos principais objetivos dos estudos em medicina regenerativa. As células de SCU produziram recuperação funcional e remodelamento vascular após o infarto cerebral. A terapia com SCU tem se mostrado promissora e está em ensaios clínicos para o tratamento de pacientes com lesão crônica da medula espinhal crônica. Infusões intravenosas de SCU humano melhoraram as sequelas da lesão hipóxica pré-natal em um modelo de encefalopatia em filhotes de coelho. Células mesenquimais estromais isoladas a partir da placenta ou do tecido do cordão mostram-se promissoras para o tratamento de pacientes com lesões cerebrais, doenças degenerativas do cérebro, doença vascular periférica e lesões da medula espinhal.

Se o transplante de SCU se provar bem sucedido como terapia de medicina regenerativa para doenças degenerativas comuns, os números de transplante de SCU podem subir abruptamente. Além disso, pode haver estímulo ao armazenamento privado de SCU, de modo a estar disponível para uso próprio. Como é altamente improvável que todos os pacientes que necessitam deste tipo de terapia tenham seu próprio SCU armazenado, devem ser desenvolvidos métodos seguros para utilizar em medicina regenerativa as centenas de milhares unidades alogênicas de SCU publicamente armazenadas e que estão totalmente qualificadas e com tipificação HLA.

Considerações éticas

Questões éticas relacionadas ao armazenamento público e privado de SCU, às práticas de marketing e recrutamento, foram detalhadamente revisadas. A educação das mães, das equipes obstétricas e dos pediatras sobre os usos atuais do SCU é essencial. Se os estudos sobre transplante de SCU autólogo para paralisia cerebral mostrarem um benefício, as gestantes em risco de parto prematuro devem ser informadas sobre o sistema de armazenamento privado, uma vez que o SCU de bebês prematuros não é coletado para uso público e estes bebês prematuros correm maior risco de sofrer paralisia cerebral e seu SCU possui maior contagem de células CD34+. Discutir o potencial uso do SCU em medicina regenerativa deve ser encarado como especulação até que mais evidências do benefício sejam demonstradas. O acesso a serviços de armazenamento privado para as famílias com uma indicação médica (por exemplo, um filho com leucemia, anemia falciforme, talassemia, falência congênita da medula ou imunodeficiência associada a doenças metabólicas hereditárias) deve estar disponível para todas as famílias, independentemente da condição financeira.

O armazenamento cruzado, uma opção de banco privado/público em que as unidades de SCU podem ser utilizadas para uso público ou privado, tem sido proposto como uma solução para promover tanto o transplante de SCU autólogo quanto o não aparentado. As regulamentações que normatizam os bancos de SCU são diferentes para os bancos

públicos e familiares, especialmente nos Estados Unidos, e foram demonstradas diferenças de qualidade (maior taxa de contaminação bacteriana, número menor de células CD34+ viáveis e menor dose de celular em bancos familiares). Foram estabelecidos bancos híbridos na Europa, Ásia e Oriente Médio. Na Itália, um estudo de com 1309 unidades de SCU coletadas possibilitou classificá-las de acordo com a contagem total de células nucleadas, sendo as unidades maiores potencialmente elegíveis para uso não aparentado e as unidades menores para uso familiar. Os autores concluem que o modelo de banco integrado aumentaria o número de transplantes de SCU armazenados publicamente, acompanhado de uma redução nos custos dos sistemas nacionais de saúde, já que capital privado estaria sendo utilizado para expandir o inventário público, e a qualidade das unidades de SCU autólogo seria melhorada. O armazenamento familiar não está disponível para todos, uma vez que é cobrada uma taxa inicial, variando entre 1350 a 2300 dólares americanos, e uma taxa anual de armazenamento com valores entre 100 a 175 dólares.

Na Espanha, por exemplo, os bancos públicos somente armazenarão um SCU para utilização autóloga se ele também for disponibilizado para outros pacientes, caso seja solicitado. Uma pesquisa com potenciais doadores suíços revelou que 49% aceitariam um modelo híbrido de armazenamento. Na Austrália, o recrutamento para ensaios clínicos sobre transplante autólogo de SCU tem sido influenciado por diferenças nas políticas entre os bancos públicos e privados. Bancos familiares também podem atuar como uma fonte de doadores de SCU aparentado, especialmente para pacientes portadores de hemoglobinopatias e que residem em países sem acesso aos grandes bancos públicos.

Conclusões

O campo do armazenamento e do transplante de SCU cresceu dramaticamente nos últimos 25 anos com a melhora nas técnicas tanto de transplante de SCU autólogo quanto não aparentado. As mulheres grávidas têm hoje uma variedade de opções, incluindo serviços de armazenamento de SCU público ou privado. O SCU é uma de várias fontes de células-tronco hematopoiéticas alogênicas disponíveis para transplante. Um estudo randomizado comparando transplante de SCU e transplante haploidêmico em adultos está em andamento. No cenário do transplante de SCU autólogo, estudos encorajadores em distúrbios neurológicos estão em andamento em pacientes com paralisia cerebral, acidente vascular cerebral e outras doenças comuns. Estamos em um momento excitante no campo, já que ambos os bancos privados e públicos podem vir a servir a um propósito importante. Bancos híbridos, nos quais as doações podem ser direcionadas para uso público caso não sejam necessárias para uma família particular, podem ser uma opção futura, mas isto exigirá que bancos privados operem com os mesmos padrões dos bancos públicos. Embora nós continuemos a recomendar a doação a um banco público sempre que possível, o armazenamento privado pode de fato servir a um propósito quando houver indicação médica e como seguro médico, se as técnicas em medicina regenerativa se revelarem úteis.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.