

Resultados: Os pacientes que receberam sangue de cordão eram mais jovens e apresentavam maiores risco de leucemia aguda em fase avançada do que os que receberam medula óssea; além disto, receberam doses menores de células nucleadas. A recuperação hematopoética foi mais lenta no transplante de medula óssea e de sangue de cordão não-compatíveis quando comparada àquela dos transplantes com medulas compatíveis. Doença aguda do enxerto versus hospedeiro (GVHD) foi mais frequente em transplantes de medula não-compatíveis, e a GVHD crônica foi mais comum após transplantes de cordão. As taxas de mortalidade pós-tratamento, fracasso do tratamento, e mortalidade em geral foram mais baixas entre pacientes que receberam transplantes de medula compatíveis. Pacientes que receberam transplantes de medula parcialmente compatíveis e aqueles que receberam transplantes de sangue de cordão parcialmente compatíveis tiveram taxas semelhantes de mortalidade relacionada ao tratamento ($P=0,96$), fracasso do tratamento ($P=0,69$) e

mortalidade em geral ($P=0,62$). Não houve diferença entre as taxas de reincidência de leucemia entre os grupos. Não houve diferenças nos resultados posteriores aos transplantes de sangue do cordão entre pacientes com um HLA não-compatível e aqueles com dois HLA não-compatíveis.

Conclusões: Sangue de cordão parcialmente compatível pode ser considerado uma fonte viável de células-tronco hematopoéticas para enxertos em adultos na ausência de um dador de medula compatível.

"Outcomes after Transplantation of CordBlood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Leukemia." Laughlin et al. New England Journal of Medicine, Nov. 2004, vol. 351: 2265-2275.
<http://content.nejm.org/cgi/content/short/351/22/2265>

III - “Transplantes de Sangue de Cordão Umbilical de doadores Não-Aparentados em Adultos com Leucemia Aguda”

Resultados promissores de transplantes de sangue de cordão de doadores não parentados para adultos estão sendo relatados pela literatura médica.

Método: Compararamos os resultados de 682 adultos com leucemia aguda que receberam transplantes de células-tronco hematopoéticas de doadores não aparentados: 98 receberam sangue de cordão e 584 receberam medula óssea. Os transplantes ocorreram entre 1998 e 2002 e foram relatados ao Eurocord e ao European Blood and Marrow Transplant Group.

Resultados: Os pacientes que receberam sangue de cordão eram mais jovens que os receptores de medula óssea (mediana, 24,5 vs. 32 anos de idade; $P<0,001$), pesavam menos (mediana 58, vs. 68 kg; $P<0,001$), e apresentavam a doença em estágio mais avançado no momento do transplante (52% vs. 33%; $P<0,001$). Todos os transplantes de medula tinham HLA compatíveis, enquanto 94% dos enxertos de sangue do cordão apresentavam HLA não-compatível ($P<0,001$). O número médio de células nucleadas que foram infundidas foi de 0,23 x 10⁸ /Kg do paciente para sangue do cordão e 2,9 x 10⁸ /Kg para medula óssea ($P<0,001$). A análise multivariada apresentou menores riscos de Grau II, III, ou IV agudos de doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD)

depois do transplante de sangue do cordão (risco relativo, 0,57; intervalo de confiança de 95%, 0,37 a 0,87; $P=0,01$), porém a recuperação leucocitária neste grupo foi significativamente tardia (risco relativo, 0,49; intervalo de confiança de 95%, 0,41 a 0,58; $P<0,001$). A incidência de GVHD crônico, a mortalidade relacionada ao transplante, a taxa de reincidência e a sobrevida sem leucemia não foram significativamente diferentes nos dois grupos.

Conclusão: Sangue do cordão de dador não-relacionado é uma fonte alternativa de células-tronco hematopoéticas para adultos com leucemia aguda que não encontram dador de medula óssea compatível.

"Transplants of Umbilical-Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Acute Leukemia." Rocha et al. New England Journal of Medicine, Nov. 2004, vol. 351: 2276-2285.
<http://content.nejm.org/cgi/content/short/351/22/2276>

Você pode nos ajudar a escolher o tema para o próximo CordVida Stem Cells Review
enviando um e-mail para cordvida@cordvida.com.br
com a sua sugestão entre as opções ao lado.

1. Células-tronco e Doenças Neuro-degenerativas
2. Células-tronco e Doenças Auto-imunes
3. Células-tronco e Cardiopatias
4. Células-tronco e Diabetes
5. Outros



CordVida

Uso de células tronco do cordão umbilical como fonte de reconstituição hematopoética no transplante de medula óssea.

Estudos publicados no *New England Journal of Medicine*, discutem o uso das células tronco do cordão umbilical como fonte para reconstituição hematopoética no tratamento de doenças hematológicas e analisam a possibilidade do transplante de células-tronco do cordão umbilical em adultos para o tratamento de leucemias.

I-“Resultados do Transplante de Sangue de Cordão de Doadores Aparentados e Não-Aparentados.”

New England Journal of Medicine, 1997, vol. 337, n. 6: 373-381.

II-“Resultados Pós-Transplante de Sangue do Cordão ou Medula Óssea de Doadores Não-Aparentados em Adultos com Leucemia.”

New England Journal of Medicine, Nov. 2004, vol. 351: 2265-2275.

III-“Transplantes de Sangue de Cordão Umbilical de Doadores Não-Aparentados em Adultos com Leucemia Aguda.”

New England Journal of Medicine, Nov. 2004, vol. 351: 2276-2285.



CordVida

Caro Colega,

Nos últimos anos temos assistido e participado de grandes avanços científicos no uso terapêutico de células-tronco em um número cada vez maior de doenças. É natural que o profissional médico encontre alguma dificuldade em acompanhar a quantidade de novas informações geradas constantemente.

A *CordVida* inicia através do *Stem Cell Review* um compromisso com a atualização da comunidade médica na área de células-tronco. Periodicamente escolheremos alguns dos mais relevantes artigos científicos sobre terapias com células-tronco para compartilhar com nossos colegas.

Neste número procuramos abordar o uso de células-tronco do cordão umbilical como fonte de reconstituição hematopoética no transplante de medula óssea.

O primeiro artigo é de extrema relevância na pesquisa clínica com células-tronco do cordão umbilical.

Este estudo multicêntrico realizado pelo Eurocord Transplant Group foi publicado no *New England Journal of Medicine* e tornou-se referência ao definir prognósticos no uso das células-tronco do cordão umbilical como fonte para reconstituição hematopoética no tratamento de doenças hematológicas.

Sua autora, Dra. Eliane Gluckman, realizou em 1989 o primeiro transplante de sangue do cordão umbilical consagrando essa fonte de células-tronco hematopoéticas. Nesse trabalho, publicado em 1997, o grupo da Dra. Gluckman faz uma revisão dos resultados obtidos em transplantes de sangue de cordão

"Além das leucemias, o uso terapêutico das células-tronco do cordão umbilical apresenta resultados surpreendentes em diversas doenças hematológicas (Anemia Falciforme, Anemia de Fanconi e outras), ampliando a terapêutica para o tratamento de um número crescente de enfermidades."

Dr. Isolmar Schetttert
Diretor Médico
da CordVida

de 45 centros de transplante (2 deles brasileiros) no período de 1988 a 1996.

O segundo e terceiro artigos, também publicados no *New England Journal of Medicine*, analisam a possibilidade e viabilidade do transplante de células-tronco do cordão umbilical em adultos para o tratamento de leucemias, ampliando a sua aplicabilidade inicialmente direcionada apenas para crianças.

Os resultados de transplantes de células-tronco do sangue do cordão ou da medula óssea realizados em centenas de pacientes com leucemia sustentam a premissa do sangue do cordão como uma fonte alternativa de células-tronco hematopoéticas para crianças e adultos. Atualmente são realizados mais de 5.000 transplantes com sangue de cordão umbilical por ano no mundo todo.

Além das leucemias, o uso terapêutico das células-tronco do cordão umbilical apresenta resultados surpreendentes em diversas doenças hematológicas (Anemia Falciforme, Anemia de Fanconi e outras), ampliando a terapêutica para o tratamento de um número crescente de enfermidades.

Esperamos que o *Stem Cell Review* cumpra seu objetivo de esclarecer e despertar o interesse de colegas médicos a respeito de um assunto de tamanha importância. A *CordVida* se coloca a disposição para quaisquer esclarecimentos e agradece seu interesse por esta primeira edição do *Stem Cell Review*.

Dr. Isolmar Schetttert
Diretor Médico CordVida



I - "Resultados do Transplante de Sangue de Cordão de Dadores Aparentados e Não-Aparentados."

Bancos de sangue de cordão aumentaram os casos de transplantes com sangue de cordão em pacientes com doenças hematológicas. Estabelecemos um banco de dados com informações sobre os resultados de transplantes de sangue de cordão.

Neste artigo ressaltamos que além da comprovação da eficácia do transplante de cordão umbilical para o tratamento de diversas doenças hematológicas, o resultado mais significativo que os autores observaram foi a superioridade da sobrevida dos pacientes que receberam um transplante aparentado em relação aos que receberam uma amostra não aparentada (63% versus 29%).

Métodos: Enviamos questionários a 45 centros de transplante para obter informações sobre pacientes recebendo transplantes de sangue do cordão entre 1988 e 1996. Os relatórios de 143 transplantes realizados em 45 centros foram estudados e as respostas analisadas separadamente, de acordo com o critério de transplante aparentado ou não.

Resultados: Entre 78 receptores de sangue de cordão de doadores aparentados, a estimativa de sobrevida no primeiro ano foi de 63%. Alguns fatores foram favoráveis no prognóstico, como a juventude, o baixo peso, a compatibilidade do HLA e resultados sorológicos negativos para citomegalovírus. Doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) Grau II ocorreu em 9% dos 60 receptores de sangue de cordão com HLA compatível e 50% dos 18 receptores com sangue de cordão não-compatível. O tempo de recuperação leucocitária foi correlacionado à idade inferior a 6 anos ($P=0,02$) e peso menor que 20 Kg ($P=0,02$),

e ocorreu em 85% dos pacientes recebendo 37 milhões ou mais de células nucleadas por quilograma de peso corporal. Dos 65 pacientes que receberam sangue do cordão de doadores não aparentados, a sobrevida estimada pela curva de Kaplan-Meier no primeiro ano foi de 29%. Resultados sorológicos negativos para citomegalovírus destes receptores foram correlacionados com melhor sobrevida ($P=0,03$) apresentando-se como o mais importante fator preditor de GVHD ($P=0,04$). A recuperação leucocitária ocorreu em 94% dos pacientes que receberam 37 milhões ou mais de células nucleadas por quilograma de doadores não aparentados.

Conclusões: O sangue do cordão é uma possível fonte alternativa de células-tronco hematopoéticas para pacientes em pediatria e para pacientes adultos com quadro hematológico grave, especialmente se o doador e o receptor forem aparentados.

*"Outcome of Cord Blood Transplantation from Related and Unrelated Donors." Gluckman et al. New England Journal of Medicine, 1997, vol. 337, n. 6: 373-381.
http://content.nejm.org/cgi/content/short/337/6/373*

Nos dois próximos artigos, discute-se uma limitação sobre o uso terapêutico do sangue do cordão umbilical: acreditava-se que a quantidade de células-tronco contidas no cordão umbilical eram consideradas suficientes apenas para o tratamento de crianças. Aqui apresentamos dois estudos retrospectivos relatando a experiência de grandes centros de armazenamento e transplante de células-tronco do sangue do cordão umbilical nos EUA e na Europa. Ambos os estudos

demonstram que, apesar da recuperação leucocitária tardia, o sangue do cordão umbilical – mesmo com HLA parcialmente compatível – pode ser utilizado para reconstituição hematopoética em adultos na ausência de um doador com HLA compatível. No momento, vários grupos de pesquisa estão trabalhando em protocolos de multiplicação destas células – alguns já em testes clínicos – mas que ainda são considerados procedimentos experimentais.

II - "Resultados Pós-Transplante de Sangue do Cordão ou Medula Óssea de Dadores Não-Aparentados em Adultos com Leucemia."

Dados relativos aos resultados de transplantes de sangue de cordão em adultos são escassos, apesar do seu uso crescente em adultos.

Métodos: Comparamos os resultados de transplantes de células-tronco hematopoéticas de doadores não aparentados com leucemia que receberam sangue do cordão umbilical -150 pacientes com 01 ou 02 marcadores HLA não-compatível (34 e 116 pacientes, respectivamente) - com transplante de medula óssea

-450 pacientes com 01 marcador HLA não-compatível (83) ou HLA compatível (367). A análise estatística foi realizada utilizando o modelo de regressão de Cox para riscos proporcionais



CordVida