

Atualização / Update

Transplante de sangue de cordão umbilical – SCU

Umbilical cord blood transplantation

Celso A. Rodrigues¹

Noemi F. Pereira²

Danielli C. M. Oliveira³

Margareth Torres⁴

Tracema S. B. Alencar⁵

Isabella Salomão⁶

Marcos A. Mauad⁷

Vergílio A. R. Colturato⁸

Luis Fernando S. Bouzas⁹

Maria Elisa de Moraes¹⁰

A frequente utilização de sangue de cordão umbilical - SCU como fonte de células-tronco hematopoéticas – CTH, tanto em crianças, como em adultos, que não dispõem de doador na família, tem levado ao estabelecimento da padronização de critérios em sua seleção, objetivando a obtenção de melhores resultados. A escolha da unidade de SCU deve basear-se no número total de células nucleadas e no número de diferenças de antígenos leucocitários humanos (HLA). Diante de uma unidade com celularidade mínima, deve-se considerar a possibilidade da utilização de duplo cordão. Frente a mais de uma unidade com características semelhantes, a realização da contagem de células CD34 e da compatibilidade ABO, assim como a qualidade e a rapidez para obtenção da unidade, podem definir a escolha. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(Supl. 1):8-12.

Palavras-chave: Sangue de cordão umbilical; células-tronco hematopoéticas; duplo cordão.

Introdução

A falta de disponibilidade de doadores é a grande limitação ao transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TCPH). Mais de 60% 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 (mais de 10 milhões), não encontramos doador não aparentado para cerca de 40% dos pacientes com indicação de transplante alogênico.¹ E encontram-se ainda menos doadores para pacientes provenientes de países em desenvolvimento e de minorias étnicas. No Brasil, o Redome (Registro Brasileiro de Doadores Voluntários

de Medula Óssea), com cerca de 1.100.000 doadores cadastrados, identifica doadores idênticos com compatibilidade 6/6 para apenas 54% dos pacientes.

As células do sangue de cordão umbilical (SCU) são fonte alternativa e eficaz de células progenitoras hematopoéticas (CPH) e têm sido usadas com frequência crescente tanto para crianças como para adultos com doenças hematológicas malignas ou benignas e que não possuem doadores aparentados ou não aparentados HLA idênticos.^{2,3,4}

Atualmente, observamos importante desenvolvimento do transplante de sangue de cordão umbilical (TSCU). Mais de 10 mil transplantes já foram realizados no mundo, tanto em crianças como em adultos, principalmente nos últimos quatro anos. Estima-se que haja mais de 350 mil unidades de SCU

¹ Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês, São Paulo – SP.

² Laboratório de Imunogenética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR.

³ Laboratório de Imunogenética do Instituto Nacional do Câncer (Inca), Rio de Janeiro – RJ.

⁴ Departamento de Patologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo – SP.

⁵ Médica. Coordenadora do Rereme/Redome – Instituto Nacional do Câncer (Inca) – Rio de Janeiro-RJ.

⁶ Laboratório de Imunogenética do Instituto Nacional do Câncer (Inca), Rio de Janeiro – RJ.

⁷ Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hemonúcleo Regional de Jaú, Hospital Amaral Carvalho, Jaú – SP.

⁸ Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hemonúcleo Regional de Jaú, Hospital Amaral Carvalho, Jaú – SP.

⁹ Instituto Nacional do Câncer (Inca), Rio de Janeiro – RJ.

¹⁰ JRM Investigações Imunológicas, Rio de Janeiro – RJ.

Correspondência: Celso Arrais Rodrigues

Rua Dona Adma Jafet, 91 - Centro de Oncologia – Bela Vista
01308-050 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (55 11)3155-0964 – Fax: (55 11)3155-0991

E-mail: celsoarrais@uol.com.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000019

congeladas no mundo, em mais de 40 bancos (Fonte: Bone Marrow Donor Worldwide; <http://bmdw.org>). No Brasil, a rede BrasilCord possui, em seus quatro bancos participantes, cerca de 5 mil unidades de SCUP armazenadas (Fonte: www.inca.gov.br).

O SCU é atualmente a segunda fonte de CTH entre os transplantes alogênicos não aparentados realizados após 1998 em crianças e adultos jovens (Fonte: International Bone Marrow Transplant Registry - IBMTR).

Quando comparado a outras fontes de CTH, o SCU apresenta logística mais simples e várias vantagens clínicas importantes:

1) Possibilidade de encontrar doador e transplantar mais rapidamente, uma vez que o número de células, as sorologias e o HLA da unidade de SCU já foram previamente determinados, no momento da criopreservação. Essa vantagem é de 21 a 37 dias, em relação aos doadores de medula óssea de registro;

2) Expansão do número de possíveis doadores, devido à possibilidade de realizar transplantes com incompatibilidade(s) de HLA. Atualmente, é possível encontrar uma unidade de SCU para praticamente todo paciente com indicação de transplante alogênico de CTH, incluindo pacientes com haplótipos raros;

3) Menor risco da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), apesar das diferenças de HLA, devido ao baixo número e imaturidade dos linfócitos T no SCU;

4) Pequeno volume do enxerto, o que diminui a exposição ao dimetil-sulfóxido (DMSO) e facilita o transporte;

5) Pequeno risco de transmissão de infecções virais; e

6) Ausência de risco para o recém-nascido e para a mãe no momento da coleta.^{5,6,7}

Por outro lado, o sangue de cordão umbilical possui aproximadamente um log a menos de células progenitoras hematopoéticas do que as outras fontes.⁸ O uso dessa fonte de CPH está associado a maior risco de falha de enxertia e maior lentidão na reconstituição hematopoética e imune, com consequente maior período de neutropenia, maior necessidade de suporte transfusional, e maior duração da hospitalização.^{9,10} Dessa forma, a perda de qualquer volume pode comprometer o número de células e prejudicar a função do enxerto e o resultado do transplante. Além disso, as unidades de cordão possuem número fixo de células nucleadas totais (CNT) e CD34 positivas em cada unidade, não sendo possível adaptá-las ao peso do receptor, bem como reutilizá-las posteriormente para imunoterapia (infusão de linfócitos do doador - DLI).

Escolha do cordão

Os estudos clínicos mais recentes demonstraram resultados muito convincentes do TSCU para neoplasias hematológicas de alto risco, permitindo estabelecer os principais fatores de risco para os resultados do transplante.

A questão a ser resolvida é como aplicar essas observações à escolha do doador e da unidade de SCU, especialmente quando existem variáveis que competem entre si, como alta celularidade e baixa compatibilidade HLA, por exemplo.

A escolha da unidade de SCU deve-se basear inicialmente em dois critérios: 1) Número total de CNT e de células CD34+; e 2) Número de diferenças de HLA.

Dose celular

No contexto de TSCU, o produto é geralmente a coleta bem sucedida de, em média, 120 ml (variação de 60 a 300 ml) e contém de 0,8 a 3 x 10⁹ CNT. O processamento e a coleta de amostras geralmente resultam em perda de 10% a 20% do volume inicialmente coletado. A dose celular registrada nos registros geralmente refere-se àquela antes do congelamento, após o processamento.

A regra geral é que quanto mais células melhor. Para a enxertia sustentada e consistente, recomenda-se pelo menos 2 x 10⁷ CNT por kg do paciente, sendo que o número de CNT se correlaciona diretamente com a probabilidade e a velocidade de enxertia.^{2,11} Desse modo, a maioria dos centros de transplante pediátrico busca como alvo valores mais altos como 5 x 10⁷. Para adultos, entretanto, raramente uma única unidade terá mais do que 3 x 10⁷ CNT/kg.

O número de CNT é semelhante entre os bancos de cordão para produtos semelhantes. Entretanto o número de subpopulações celulares como as células CD34 positivas (CD34+) pode variar muito, em função de variações na remoção de neutrófilos durante o processamento, o que torna a comparação da quantidade de células CD34+ entre os bancos difícil de interpretar.^{12,13}

Apesar das contagens de células CD34+ e de unidades formadoras de colônia (*colony forming units* - CFU) serem realizadas no momento da criopreservação na maioria dos bancos de cordão, a contagem de CNT é a mais utilizada na escolha da unidade por ser mais facilmente padronizada. A contagem de CD34+ só deve ser valorizada na escolha do enxerto para as unidades mais recentes e procedentes de bancos acreditados. Finalmente, quando disponível, a contagem de células CD3 positivas pode ser utilizada para a triagem de unidades provenientes de crianças portadoras de síndromes de imunodeficiências graves.

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

Não existe correlação entre o tempo de estocagem do SCU e os resultados do transplante. Unidades estocadas há mais de dez anos estão sendo usadas com sucesso atualmente.

Compatibilidade HLA

As unidades de SCU representam uma pequena parte dos cerca de 9 milhões de doadores de CPH registrados em todo o mundo.

No contexto de transplante não aparentado, a compatibilidade HLA é a principal limitação para se encontrar um doador adequado. A recomendação atual é compatibilidade de pelo menos 7 em 8 loci de HLA-A, HLA-B, HLA-C e HLA-DRB1 em alta resolução (alélica).^{14,15}

Para o SCU, define-se a compatibilidade HLA por meio da determinação de HLA-A e -B de baixa resolução e HLA-DRB1 de alta resolução, exigindo-se, no mínimo, uma compatibilidade 4/6 (4 em 6). Ressalta-se a necessidade de se aplicarem as regras de equivalência sorológica nos grupos de alelos HLA-B*14, -B*15, -B*40, -B*50 determinados por métodos moleculares. Para esses grupos, a análise da compatibilidade não se restringe aos dois primeiros dígitos e sim ao equivalente sorológico. Por exemplo, B*1401 codifica a proteína HLA-B64, enquanto B*1402 codifica a proteína HLA-B65. Portanto, a diferença HLA-B*1401 e HLA-B*1402 não é alélica e sim antigênica, diferente, por exemplo, do HLA-A*0201 e -A*0202 que codificam o mesmo antígeno HLA-A2.

Até o momento não existe consenso em relação a quais incompatibilidades HLA seriam mais bem toleradas. Mais da metade dos TSCU é realizada com compatibilidade 4/6, não tendo sido possível se isolar o impacto de cada locus nos resultados do transplante.¹⁶ Entretanto, a coexistência de incompatibilidade em classe I e II e as duplas incompatibilidades em classe II parecem estar associadas ao aumento no risco de DECH grave e falha de enxertia, devendo dessa forma ser evitada quando possível.^{2,17}

Apesar de vários trabalhos publicados, as análises do impacto da compatibilidade alélica nos loci HLA-A e -B e inclusão dos loci -C e -DQ são contraditórias. Nas análises de incompatibilidades alélicas HLA-A, -B, -C, -DR e -DQ em TSCU observou-se que aproximadamente 75% das unidades possuem no mínimo três incompatibilidades. Entretanto, não houve benefício em se utilizarem unidades 10/10 em crianças com leucemias em comparação a unidades com até três incompatibilidades, quando respeitada a dose celular mínima.^{10,18}

É muito importante sempre considerar a associação entre a incompatibilidade HLA e a dose celular. Estudos recentes mostraram que aumentando-se a dose celular, diminui-se e, em alguns casos, anula-se o impacto negativo da incompatibilidade.^{2,11,17,20} Além disso, apesar de unidades de SCU com maior incompatibilidade estarem associadas a maior risco de falha de enxertia e DECH, concomitante elas induzem mais efeito enxerto contra leucemia/linfoma (*graft-versus-leukemia/lymphoma* – GVL), reduzindo o risco de recaída de leucemias agudas em crianças, por exemplo.²¹

Doença de base

Entre os fatores de maior impacto nos resultados do transplante estão a doença de base e o *status* da doença no momento do transplante. Desse modo, esse parâmetro clínico deve ser considerado na seleção da unidade de SCU.^{19,22} TSCU para doenças malignas, por exemplo, podem ser realizados com sucesso com doses celulares mais baixas (acima de 2×10^7) e a incompatibilidade HLA se correlaciona inversamente com o risco de recaída.

Já no contexto de doenças benignas, não há benefício do efeito GVL e a DECH é ainda mais indesejável, esperando-se, portanto, maior impacto da incompatibilidade HLA nos resultados do transplante.²³ O efeito da incompatibilidade HLA tem sido parcialmente abolido pelo aumento da dose celular e as doses celulares menores que $4,9 \times 10^7$ e duas incompatibilidades DRB1 parecem ter maior efeito adverso.²²

Procedência da Unidade

O passo seguinte para a escolha de uma unidade de SCU deve ser a avaliação da procedência da unidade de SCU. Deve-se checar se o banco de cordão tem acreditação das principais agências regulatórias, como o FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy), e se respeita as recomendações de processamento, estocagem e controle sorológico. Além disso, os principais registros de dados clínicos de TSCU (Eurocord e CIBMTR) realizam periodicamente análises dos resultados dos transplantes realizados com unidades provenientes de cada banco de cordão e informa esses resultados ao banco para auxiliar no controle de qualidade.²⁴ No Brasil, os bancos registrados no BrasilCord seguem os protocolos preconizados pelo FACT, possuindo bioarquivos, processamento com sistema fechado e rigoroso controle de qualidade.

Outros fatores

Como apenas na minoria dos TSCU utilizam-se unidades HLA-compatíveis, é difícil avaliar o impacto real de outros fatores que convencionalmente interferem nos resultados do transplante, tais como sexo do doador, positividade da sorologia para CMV do receptor, a compatibilidade ABO e diferenças étnicas entre doador e receptor.²⁵

Na maioria dos casos, os SCU são negativos para CMV, devido à barreira placentária. Dessa forma, receptores de TSCU que são CMV positivos terão maior risco de reativação desse vírus e suas complicações, assim como ocorre em receptores de doadores adultos CMV negativos.^{10,23,26}

A incompatibilidade ABO tem sido associada a maior tempo de dependência transfusional. Efetivamente, foi observado que a presença de incompatibilidade maior está associada a menor taxa de enxertia plaquetária e maior tempo e intensidade de necessidade transfusional.²⁷

Duplo cordão

Para sobrepor a limitação da dose celular, o uso simultâneo de duas unidades de SCU tem sido utilizado nos últimos anos com resultados interessantes e encorajadores.²⁸⁻³¹ A ação sinérgica das duas unidades permite não apenas atingir o número mínimo de células para se realizar o transplante, mas também parece facilitar e acelerar a enxertia e possivelmente gerar uma maior resposta aloimune e maior efeito GVL.³¹

Apesar das duas unidades serem usadas concomitantemente, apenas uma contribui para a hematopoese após o primeiro mês pós-transplante na maioria dos casos. Não foram identificados até o momento, entretanto, os fatores de risco para determinar qual unidade será a "vencedora". Nenhum dos fatores estudados (contagem de CNT, CD34+, CD3+, compatibilidade HLA, viabilidade, compatibilidade ABO, sexo e ordem de infusão) parece contribuir para o predomínio de uma unidade sobre a outra.³¹

Para se selecionar as duas unidades, devem-se respeitar os mesmo critérios de compatibilidade HLA, não sendo permitidas mais que duas incompatibilidades em HLA-A e -B de baixa resolução e HLA-DRB1 de alta resolução entre o doador e o receptor e entre as duas unidades de SCU. O duplo TSCU, entretanto, está associado a um maior risco de DECH aguda e possivelmente DECH crônica.³²

Recomendações para escolha da(s) Unidade(s)

1. *CNT e HLA*: O início da procura do cordão deve se basear concomitantemente no número de CNT e de incompatibilidades HLA, seguindo a tabela abaixo:

Doenças Malignas	
Compatibilidade HLA*	Dose celular (CNT/kg peso do receptor)
6/6	>3 X 10e7
5/6**	>4 X 10e7
4/6**	>5 X 10e7***
Doenças Benignas	
Compatibilidade HLA*	Dose celular (CNT/kg peso do receptor)
6/6	>3 X 10e7
5/6**	>5 X 10e7
4/6**	>8 X 10e7***

CNT: Células nucleadas totais pré-congelamento

* Compatibilidade HLA: HLA-A e -B em baixa resolução e -DRB1 em alta resolução

** Dar preferência para incompatibilidades em classe I.

Atenção aos equivalentes sorológicos das determinações moleculares dos alelos HLA-B*14, -B*15, -B*40 e -B*50

***Não existe limite superior para a dose celular

2. *Duplo Transplante*: Na ausência de uma unidade com a celularidade mínima conforme descrito acima, considerar duplo transplante, respeitando-se as mesmas exigências de celularidade e compatibilidade HLA e a exigência de não haver mais de duas incompatibilidades entre as duas unidades de cordão.

3. *Contagem de CD34+*: Quando mais de uma unidade com características semelhantes de celularidade e compatibilidade HLA, deve-se dar preferência àquela com maior contagem de células CD34+.

4. *Compatibilidade ABO*: dar preferência para ABO compatível ou incompatibilidade menor, quando possível.

5. *Banco de Cordão*: a qualidade da SCU e a rapidez para a obtenção da unidade e a confiabilidade das informações podem variar entre os bancos. Dessa forma, recomenda-se escolher unidades provenientes de bancos acreditados pelo FACT, pelo Eurocord ou, no caso dos bancos nacionais, pelo BrasilCord (Rede Pública de Bancos de SCUP, coordenada pelo Inca/MS).

6. *Sexo do doador*: não há evidência que o sexo do doador do SCU influencie nos resultados do transplante, não devendo ser considerado para a escolha do SCU.

7. *Soropositividade para CMV do receptor*: como na maioria dos casos os SCU são negativos para CMV, a soropositividade para CMV do receptor não deve ser considerada para a escolha do SCU.

Abstract

The frequent use of umbilical cord blood as the source of hematopoietic stem cells, both in children and adults who do not have related donors, has led to the establishment of a better standardization of selection criteria aiming at improving the results. The choice of the umbilical cord blood unit should be based on the total number of nucleated cells and the number of differences in the human leukocyte antigen (HLA) system. When a unit has minimal cellularity, the use of a double cord blood transplant should be considered. When two or more units have similar characteristics, the choice may be determined by the CD34 count, ABO compatibility and the quality and speed to obtain the unit. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):8-12.

Key words: Umbilical cord blood; hematopoietic stem cells; double cord blood transplant.

Referências Bibliográficas

- Mullally A, Ritz J. Beyond HLA: the significance of genomic variation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(4):1355-62.
- Gluckman E, Rocha V, Arcese W, Michel G, Sanz G, Chan KW, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. *Exp Hematol*. 2004;32(4):397-407.
- Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood

- or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351(22):2265-75.
4. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, *et al.* Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351(22):2276-85.
 5. Roncarolo MG, Bigler M, Martino S, *et al.* Immune functions of cord blood cells before and after transplantation. *J Hematother.* 1996;5(2):157-60.
 6. Nomura A, Takada H, Jin CH, *et al.* Functional analyses of cord blood natural killer cells and T cells: a distinctive interleukin-18 response. *Exp Hematol.* 2001;29(10):1169-76.
 7. Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation: state of the art. *Haematologica.* 2009;94(4):451-4.
 8. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;101(11):4233-44.
 9. Cornetta K, Laughlin M, Carter S, Wall D, Weinthal J, Delaney C, Wagner J, *et al.* Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective Cord Blood Transplantation (COBLT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(2):149-60.
 10. Kernan NL, Carter SA, Wagner J, *et al.* Umbilical cord blood transplantation in pediatric patients: results of the prospective, multi-institutional cord blood transplantation study (COBLT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (Suppl 1): 14 (abstract 33).
 11. Rubinstein P, Stevens CE. Placental blood for bone marrow replacement: the New York Blood Center's program and clinical results. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000;13(4): 565-84.
 12. Migliaccio AR, Adamson JW, Stevens CE, Dobrila NL, Carrier CM, Rubinstein P. Cell dose and speed of engraftment in placental/umbilical cord blood transplantation: graft progenitor cell content is a better predictor than nucleated cell quantity. *Blood* 2000; 96(8):2717-22.
 13. Stevens CE, Gladstone J, Taylor PE, Scaradavou A, Migliaccio AR, Visser J, *et al.* Placental/umbilical cord blood for unrelated-donor bone marrow reconstitution: relevance of nucleated red blood cells. *Blood.* 2002;100(7):2662-4.
 14. Hurley CK, Baxter Lowe LA, Logan B, Karanes C, Anasetti C, Weisdorf D, *et al.* National Marrow Donor Program HLA-matching guidelines for unrelated marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(1):610-5.
 15. Lee SJ, Kamani N, Confer DL. Principles and tools for selection of umbilical cord blood and unrelated adult donor grafts. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(1 Suppl 1):112-9.
 16. Barker J, Scaradavou A, Stevens C, Rubinstein P. Analysis of 608 umbilical cord blood transplants: HLA-match is a critical determinant of transplant-related mortality in the postengraftment period even in the absence of acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2005;106 (abstract 303).
 17. van Heeckeren WJ, Fanning LR, Meyerson HJ, Fu P, Lazarus HM, Cooper BW, *et al.* Influence of human leucocyte antigen disparity and graft lymphocytes on allogeneic engraftment and survival after umbilical cord blood transplant in adults. *Brit J Haematol.* 2007;139(3):464-74.
 18. Kögler G, Enczmann J, Rocha V, Gluckman E, Wernet P. High-resolution HLA typing by sequencing for HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ in 122 unrelated cord blood/patient pair transplants hardly improves long-term clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(12):1033-41.
 19. Gluckman E, Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Curr Opin Immunol* 2006;18(5):565-70.
 20. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, *et al.* Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002;100(5):1611-8.
 21. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, *et al.* Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet.* 2007;369(9577):1947-54.
 22. Gluckman E. Cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(8):808-12.
 23. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, *et al.* Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(9):1073-82.
 24. Goodwin HS, Grunzinger LM, Regan DM, McCormick KA, Johnson CE, Oliver DA, Mueckl KA, *et al.* Long term cryostorage of UC blood units: ability of the integral segment to confirm both identity and hematopoietic potential. *Cytherapy.* 2003;5(1):80-6.
 25. Serna DS, Lee SJ, Zhang MJ, Baker S, Eapen M, Horowitz MM, *et al.* Trends in survival rates after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute and chronic leukemia by ethnicity in the United States and Canada. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3754-60.
 26. Rocha V, Chastang C, Souillet G, *et al.* Related cord blood transplants: the Eurocord experience from 78 transplants. *Eurocord Transplant group.* *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(Suppl 3):S59-S62.
 27. Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Tsukada N, Konuma T, Kobayashi T, *et al.* Impact of ABO incompatibility on engraftment and transfusion requirement after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(6):523-8.
 28. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, *et al.* Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood.* 2005;105(3):1343-7.
 29. Majhail N, Brunstein C, Wagner J. Double umbilical cord blood transplantation. *Curr Opin Immunol.* 2006;18(5):571-5.
 30. Ballen KK, Spitzer TR, Yeap BY, McAfee S, Dey BR, Attar E, *et al.* Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(1):82-9.
 31. Brunstein CG, Setubal DC, Wagner JE. Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol.* 2007;137 (1):20-35.
 32. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, *et al.* Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. *Blood.* 2009;113(11): 2410-5.
- Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlag, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.
- Conflito de interesse: sem conflito de interesse
- Recebido: 09/11/2009
Aceito: 23/11/2009