

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

Emanoelli Soares Mendes de Lima
Giovanna Lima Antunes de Campos
Giovanna Rocha Santos
Karem Larissa Lima de Oliveira

**Tratamento da Doença de Krabbe com células
tronco do Cordão Umbilical**

SÃO PAULO

2023

Giovanna Rocha Santos
Giovanna Lima Antunes de Campos
Karem Larissa Lima de Oliveira
Emanoelli Soares Mendes de Lima

Tratamento da Doença de Krabbe com células tronco do Cordão Umbilical

Projeto de pesquisa apresentado como exigência para a disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, do curso de Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi, sob a orientação do Prof. Ms. Paulo Urbano e coorientação do Prof. Ms. Deny Silva.

SÃO PAULO

2023

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E BEM-ESTAR
CURSO DE BIOMEDICINA

Coordenador do Curso de Biomedicina: Profa. Ms. Priscila Ferreira Silva

Professor da Disciplina de TCC: Profa. Ms. Priscila Ferreira Silva

Emanoelli Soares Mendes de Lima
Giovanna Lima Antunes de Campos
Giovanna Rocha Santos
Karem Larissa Lima de Oliveira

Tratamento da Doença de Krabbe com células tronco do Cordão Umbilical.

Projeto de pesquisa apresentado como exigência para a disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, do curso de Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi, sob a orientação do Prof. Ms. Paulo Urbano e coorientação do Prof. Ms. Deny Silva

Aprovado por:

Paulo Urbano/ mestre/ UnicSul

Deny Silva/ mestre/ UAM

Priscila Ferreira Silva/ mestre/ UAM

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cariótipo 14.

Figura 2 –” Um menino de 13 meses com desmielinização difusa (hiperintensidade) do corpo caloso na ressonância magnética, característica da doença de Krabbe”.

Figura 3 – Transplante de Células Tronco.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cronograma.

RESUMO

A doença de Krabbe, também chamada de leucodistrofia de células globóides, é uma doença de herança autossômica recessiva, que é causada pela deficiência de uma enzima necessária para o organismo. As manifestações clínicas sem o funcionamento correto dessa enzima (galactocerebrosidase), são diversas, como: alteração motora, cognitiva, desenvolvimento retardado e na maioria dos casos, o óbito precoce infantil. O objetivo central desse projeto é abordar o impacto da doença na sociedade e analisar os tratamentos existentes. Propõe-se assim, apresentar um tratamento pouco falado e eficaz para os portadores da doença, que é o uso de células tronco do Cordão Umbilical, sendo um tratamento não agressivo, natural e eficaz para a melhoria da qualidade de vida.

Palavras-chave: leucodistrofia de células globóides, galactocerebrosidase, cordão umbilical.

ABSTRACT

Krabbe's disease, also called globoid cell leukodystrophy, is an autosomal recessive inherited disease, which is caused by a deficiency of an enzyme needed by the body. Clinical manifestations without the correct functioning of this enzyme (galactocerebrosidase) are diverse, such as: motor and cognitive alterations, delayed development and, in most cases, early infant death. The central objective of this project is to address the impact of the disease on society and analyze existing treatments. It is proposed, therefore, to present a little talked about and effective treatment for people with the disease, which is the use of stem cells from the Umbilical Cord, being a non-aggressive, natural and effective treatment for improving the quality of life.

Keywords: *globoid cell leukodystrophy, galactocerebrosidase, umbilical cord.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10 e 11
2 JUSTIFICATIVA.....	12
3 OBJETIVOS.....	13
3.1 Objetivo geral.....	13
3.2 Objetivo Específico.....	13
4 METODOLOGIA.....	14
5 DOENÇAS LISSÔMICAS.....	15
5.1 Diagnóstico Clínico.....	16, 17 e 18
6 TRATAMENTO COM CÉLULAS TRONCO.....	19
7 COLETA E TRANSPLANTE.....	20 e 21
8 TRATAMENTOS EXISTENTES X TRATAMENTO COM CÉLULAS TRONCO DO CORDÃO UMBILICAL.....	22
9 CONCLUSÃO.....	23
10 CRONOGRAMA.....	24
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25 e 26

1 INTRODUÇÃO

A doença de Krabbe, conhecida como leucodistrofia de células globóides, é uma doença genética rara e progressiva que afeta o sistema nervoso central. Ela é causada pela deficiência de uma enzima chamada galactocerebrosidase, que resulta no acúmulo de uma substância tóxica chamada galactosilceramida nas células do sistema nervoso. (MTV CAMELIER, 2016)

Essa condição geralmente se manifesta nos primeiros meses de vida, levando a sintomas como irritabilidade, dificuldades de alimentação e atraso no desenvolvimento neurológico. Infelizmente, a doença de Krabbe é progressiva e pode comprometer a qualidade de vida e levando ao óbito em idade precoce. (MTV CAMELIER, 2016)

O diagnóstico da doença de Krabbe normalmente parte de sintomas clínicos alterados relacionados ao sistema nervoso central (SNC), a partir desses sinais, uma série de exames é realizada para analisar as várias condições neurodegenerativas associadas, identificando quais os distúrbios possíveis e quais podem ser descartados, até que se for o caso, todas as informações clínicas correspondam à doença de Krabbe. (UFSCAR, 2020)

Alguns dos exames realizados para diagnóstico e para prever a evolução do paciente são: triagem neonatal, que mede a atividade da enzima GALC nos leucócitos periféricos ou fibroblastos de cultura. Atividade 5% abaixo do normal confirma o diagnóstico, porém não identifica a gravidade da doença, para isso são necessários outros testes. Nos EUA esse rastreamento é um protocolo em recém-nascidos. Tomografia computadorizada: identifica se há áreas hiperdensas no cerebelo, cérebro, tálamo, tronco cerebral, cápsula interna e coroa radiada, devido à desmielinização, característica à fase inicial da doença. Também identifica se há áreas hipodensas na corona radiata, cérebro e cerebelo, devido à atrofia característica da progressão da DK. O teste genético prevê o fenótipo com base nos genes identificados. Pode ser realizado durante a gravidez, e entre os familiares para identificar os portadores. E dentre outros exames, tais como biópsia cerebral, punção lombar e eletroencefalograma. (UFSCAR, 2020)

No entanto, nos últimos anos, um avanço terapêutico tem despertado a atenção da comunidade médica e científica: o uso de células-tronco do cordão umbilical no tratamento da doença de Krabbe. As células-tronco do cordão umbilical são células imaturas e pluripotentes, capazes de se diferenciar em diversos tipos celulares. (MANUAL MSD, 2021)

Estudos têm demonstrado que o transplante de células-tronco do cordão umbilical em pacientes com doença de Krabbe pode proporcionar benefícios significativos. As células-tronco transplantadas podem migrar para o sistema nervoso central e substituir as células defeituosas, promovendo a produção da enzima

galactocerebrosidase e reduzindo a progressão da doença. (GENÉTICA NA PRÁTICA, 2020)

Nesta perspectiva, este trabalho tem como objetivo analisar os estudos e avanços mais recentes no tratamento da doença de Krabbe com células-tronco do cordão umbilical. Serão abordados aspectos fundamentais, como a origem e características das células-tronco, os mecanismos envolvidos no transplante e os resultados obtidos em estudos clínicos.

Ao compreender a eficácia e os possíveis benefícios desse tratamento inovador, espera-se contribuir para o avanço científico nessa área e fornecer informações relevantes para a comunidade médica, pesquisadores e profissionais de saúde envolvidos no cuidado de pacientes com doença de Krabbe.

2 JUSTIFICATIVA

O tratamento da doença de Krabbe com células-tronco do cordão umbilical fundamenta-se em vários aspectos cruciais. Atualmente, não existe uma terapia curativa estabelecida para a doença de Krabbe. Os tratamentos disponíveis se concentram principalmente em aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Outro fator determinante é o potencial regenerativo e de diferenciação celular das células-tronco do cordão umbilical. Essas células têm a capacidade de migrar para regiões danificadas do sistema nervoso central e diferenciar-se em células específicas, potencialmente substituindo as células afetadas pela doença de Krabbe. Esse potencial regenerativo abre caminho para interromper ou retardar a progressão da doença.

A segurança e a compatibilidade também são aspectos cruciais desse tratamento. As células-tronco do cordão umbilical, obtidas após o parto, não apresentam riscos ao doador. Além disso, a probabilidade de compatibilidade entre o receptor e essas células é consideravelmente maior em comparação a outras fontes, como a medula óssea.

A detecção precoce da doença de Krabbe contribui para o sucesso do tratamento, e o transplante de células-tronco do cordão umbilical pode ser realizado nos estágios iniciais da doença, quando os sintomas ainda não estão completamente desenvolvidos. Essa abordagem maximiza as chances de sucesso terapêutico.

Diante desses argumentos, torna-se evidente a relevância do tratamento da doença de Krabbe com células-tronco do cordão umbilical. A busca por terapias inovadoras e efetivas para essa doença devastadora é essencial para proporcionar melhores perspectivas de tratamento e qualidade de vida aos pacientes afetados e suas famílias.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral – comprovar e informar a população sobre a eficácia do tratamento da doença com o uso de Células Tronco do cordão.

3.2 Objetivos específicos - comparar os tratamentos existentes da doença com o tratamento utilizando as células tronco, sendo assim, avaliando e estudando cada um juntamente com seus efeitos no organismo do portador.

4 METODOLOGIA

A metodologia usada será a partir de um levantamento bibliográfico, referenciando o método comparativo entre os tratamentos existentes, e a realização do estudo em campo. Como existem algumas abordagens para o tratamento da doença, serão realizadas pesquisas em sites como Google Acadêmico, Pub Med, leituras em artigos e livros que possam detalhar sobre o tema em questão. Os fatores de inclusão e exclusão utilizados para a escolha das fontes de pesquisa, foram: data de publicação (máximo 5 anos), relevância temática, rigor científico e contribuição ao conhecimento.

Nos Estados Unidos, a incidência dessa doença é de 1 em 100.000 nascidos vivos. No Brasil, foram relatados raros casos, provavelmente devido à subnotificação. (CAMELIER, M. T. V, 2016).

Um estudo relevante sobre a deficiência da enzima galactosilceramidase pode ser encontrado no artigo intitulado "Krabbe Disease: Progress in Gene Therapy for the CNS" publicado na revista "Frontiers in Molecular Neuroscience" por Yeager, A. M. e colaboradores em 2019. Este artigo discute a importância da galactosilceramidase e os avanços na terapia gênica para tratar a deficiência da enzima.

5.1 Diagnóstico Clínico

A enfermidade afeta principalmente lactentes e é classificada em três formas: infantil, com início até os 6 meses de idade (90% dos casos); juvenil, com início entre 2 e 10 anos; e adulta, que se manifesta após os 10 anos de idade.

As manifestações clínicas da doença são progressivas e inespecíficas, destacando-se a parada ou regressão no desenvolvimento neuropsicomotor como sintoma inicial. Crianças previamente saudáveis que começam a demonstrar choro sem motivo aparente, perda de interesse pelo ambiente e irritabilidade excessiva levantam suspeita da doença. Além disso, sintomas como febre de origem desconhecida, vômitos e dificuldades alimentares podem estar presentes. A movimentação da criança torna-se limitada, havendo hipotonia na parte central do corpo, hipertonia em determinadas áreas e opistótono. Inicialmente, os reflexos profundos podem estar hiperativos, mas com a progressão da doença, tendem a diminuir ou desaparecer. Muitos pacientes apresentam cegueira cortical e atrofia óptica, com casos de surdez também registrados. Embora o perímetro cefálico possa ser normal inicialmente, tende a diminuir com a evolução da doença. Convulsões são um sintoma possível.

O diagnóstico definitivo é feito por meio da dosagem da enzima GALC (galactocerebrosidase) em cultura de fibroblastos, quando há um quadro clínico compatível. Outros exames complementares podem ajudar no diagnóstico, como o estudo do líquido, que pode mostrar hiperproteínoorraquia (com valores de 70 a 450 mg/dl). Na ressonância magnética craniana, observam-se lesões características de atrofia, principalmente em áreas onde a mielinização é mais precoce. A tomografia de crânio pode revelar redução da substância branca periventricular. Além disso, a eletromiografia pode evidenciar diminuição na velocidade de condução neural. Achados de necropsia frequentemente mostram atrofia cerebral, desmielinização difusa e calcificações na substância branca (FIGURA 2).

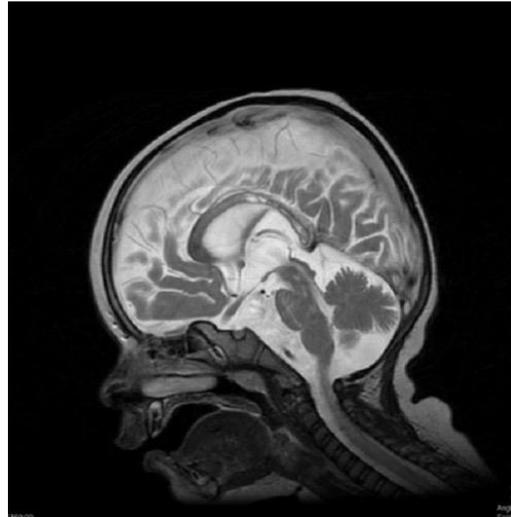


Figura 2. Fonte: Lecturio, 2021.” Um menino de 13 meses com desmielinização difusa (hiperintensidade) do corpo caloso na ressonância magnética, característica da doença de Krabbe”.

Para referenciar o diagnóstico da doença, há um caso clínico publicado da *Revista Baiana de Pediatria*, que detalha exatamente a progressão da mesma: *“Trata-se de uma criança do gênero masculino, com 10 meses de idade, mulato, natural e procedente de Salvador - Bahia. Procurou o serviço médico com queixa de choro incessante há dois dias do internamento. A história mostra que aos 6 meses de idade o paciente apresentou regressão das capacidades até então adquiridas: deixou de sentar-se sem apoio, brincar ou segurar objetos, apresentando-se, então, hipoativo e irritado. Há cerca de dois meses do atendimento, passou a cursar com episódios de choro intenso associado a automatismos labiais com hipertonia e sialorréia. Há duas semanas, o menor não mais identificava e acompanhava objetos com os olhos. Não havia relato de febre, internamentos, cirurgias, hemotransfusões, doenças infecciosas, traumatismo crânio-encefálico ou antecedentes de complicações perinatais. Os chamados “marcos do desenvolvimento neuropsicomotor” ocorreram dentro do esperado para a faixa etária até o quinto mês de vida.*

O paciente é o mais novo de uma prole de três filhos, oriundos do mesmo casal. A segunda filha apresentou parada do desenvolvimento neuropsicomotor a partir do primeiro mês de vida, indo a óbito aos 9 meses por insuficiência respiratória. Há relato de que a mesma chorava muito, mostrava-se irritada e com hipertonia de membros.

Ao exame físico o paciente apresentava-se hipoativo, irritado, reativo aos estímulos sonoros; não reagia aos estímulos visuais e não fixava o olhar. Apresentava facies atípica. Durante o exame apresentou sialorréia e automatismos orolabiais quase contínuos. Os dados vitais encontravam-se normais e a fontanela anterior estava flácida.”

Resultados da investigação diagnóstica: sorologias para infecção congênita foram negativas; líquido límpido, incolor com 2 células/campo, mononucleares, glicose: 52 mg/dl, proteínas: 200 mg/dl, globulinas: positivas. Pesquisa urinária para Erro Inato do Metabolismo, negativa. Ressonância nuclear magnética de crânio (RNM crânio) mostrou aumento da intensidade de sinal em T2 e FLAIR da substância branca periventricular, sugerindo distúrbio da mielina (figuras 1, 2 e 3). Dosagem da enzima β – galactosidase em leucócitos: 134 nmoles/h/mg prot (VR: 78 – 280) e galactocerebrosidase em leucócitos: 10 nmoles/17h/ mg prot (VR: 14 – 53).

Pacientes afetados pela condição de Krabbe enfrentam um prognóstico sombrio, especialmente na forma infantil, que se caracteriza por um rápido declínio nas habilidades motoras e, em geral, leva ao óbito em cerca de 2 anos. As formas juvenil e adulta da doença apresentam um curso mais prolongado e sintomas menos graves.

O aconselhamento genético torna-se crucial para as famílias afetadas, pois a doença é hereditária, com transmissão autossômica recessiva, implicando uma probabilidade de 25% a cada nascimento.

(OFICIAL, Ó. et al. Revista Baiana de Pediatria, 2010)

6 TRATAMENTO COM CÉLULAS TRONCO:

A terapia com células-tronco mostra cada vez mais sua relevância, visto que essas células são capazes de renovar. São subdivididas em células-troncos adultas (multipotentes) uma vez que, sua linhagem é mais delimitada, e células-tronco embrionárias (totipotentes), originam todas as linhagens celulares.

São definidas por sua capacitação em auto renovação e proliferação. Dividem-se em: células-tronco embrionárias e células-tronco adultas, dado que, a primeira provém da massa celular do embrião com quatro dias de fecundação, originando variações celulares e de tecidos. As adultas, por desenvolverem-se após a formação do zigoto (óvulo fecundado), podem gerar subtipos celulares dos tecidos dos quais derivam (exceto os embrionários).

As células embrionárias caracterizam-se pela pluripotência e especialização em tipos celulares distinguíveis. Sendo responsáveis por dar origem a células neurológicas, sanguíneas, musculares, dentre outras.

As mesenquimais, são células multipotentes, originárias da medula óssea e descendem os tecidos semelhantes aos embrionários, embora, sobressaem-se pela capacidade de dar origem a tecidos mesodérmicos ou não. (REVISTA SAÚDE EM FOCO, 2019).

As células-tronco de cordão umbilical são aquelas encontradas no sangue e no tecido do cordão umbilical, que são coletadas logo após o nascimento do bebê. Essas células são consideradas células-tronco hematopoiéticas, o que significa que têm a capacidade de se transformar em diferentes tipos de células sanguíneas, como glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. (LABVW, 2023).

Um campo promissor em que as células-tronco de cordão umbilical têm sido estudadas é a regeneração de tecidos. Essas células possuem a capacidade de se diferenciar em diferentes tipos de células, incluindo células musculares, neurais e do tecido conjuntivo. Isso abre portas para o desenvolvimento de terapias regenerativas, incluindo no tratamento de doenças lisossômicas, e até mesmo na reconstrução de órgãos danificados.

7 COLETA E TRANSPLANTE DAS CÉLULAS TRONCO DO CORDÃO UMBILICAL:

O momento do parto é a única oportunidade para a coleta das células-tronco do cordão umbilical. Na hora do nascimento, as células-tronco que dão origem ao sangue ainda não migraram completamente para a medula óssea do bebê e, por isso, ficam retidas no cordão umbilical na hora do parto.

Após o nascimento, o cordão umbilical é pinçado (lacrado com uma pinça) e separado do bebê, cortando a ligação entre o bebê e a placenta. A quantidade de sangue (cerca de 70 - 100 ml) que permanece no cordão e na placenta é drenada para uma bolsa de coleta. Em seguida, já no laboratório de processamento, as células-tronco são separadas e preparadas para o congelamento. (GOV, 2022)

Estas células podem permanecer armazenadas (congeladas) por vários anos no Banco de Sangue de Cordão Umbilical e disponíveis para serem transplantadas. Cabe ressaltar que a doação voluntária é confidencial e nenhuma troca de informação será permitida entre o doador e o receptor. (GOV, 2022)

No transplante, as células-tronco são injetadas na veia do receptor por cerca de 1 a 2 horas. As células-tronco injetadas deslocam-se em direção aos ossos do receptor, onde começam a multiplicar-se e a produzir células sanguíneas. (FIGURA 3). Após isso, medicamentos são administrados para prevenir complicações. Os receptores de células-tronco costumam permanecer no hospital por 1 ou 2 meses. (MANUAL MSD, 2022)

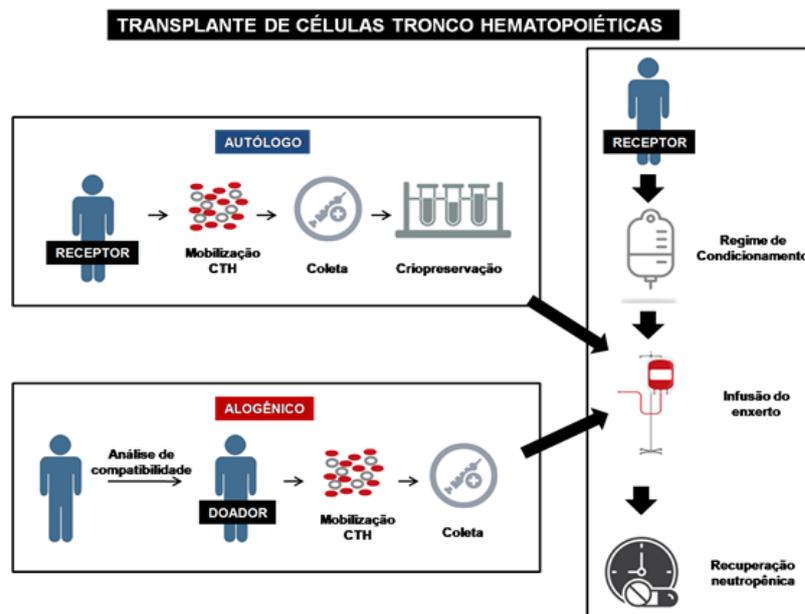


Figura 3. Fonte: Sanar, 2020.

Após ter alta hospitalar, consultas de acompanhamento são agendadas a intervalos regulares. A maioria dos indivíduos precisa de pelo menos um ano para se recuperar. (MANUAL MSD, 2022)

O transplante de células-tronco do cordão umbilical, quando bem-sucedido, tem o potencial de fornecer células saudáveis que podem substituir as células danificadas na Doença de Krabbe, retardando assim a progressão da doença. No entanto, o risco de rejeição é uma consideração crítica nesse cenário.

A rejeição ocorre quando o sistema imunológico do receptor reconhece as células-tronco transplantadas como estranhas e as ataca, comprometendo a eficácia do tratamento. A peculiaridade desse tratamento está na necessidade de compatibilidade genética entre o doador de células-tronco (geralmente um irmão) e o paciente afetado. A probabilidade de sucesso do transplante aumenta significativamente quando há uma correspondência genética próxima, minimizando o risco de rejeição e aumentando a eficácia do procedimento. (GOV, 2022)

Em um cenário ideal, o conhecimento prévio sobre a condição genética, como a Doença de Krabbe, durante a gravidez ofereceria uma oportunidade valiosa para os pais tomarem decisões informadas e estratégicas. A possibilidade de realizar testes genéticos antes do nascimento permitiria aos pais identificar a presença da condição em um feto. Nesse contexto, a coleta de células-tronco do cordão umbilical de um irmão não afetado durante a gravidez seria uma medida preventiva e potencialmente curativa para um filho afetado.

8 TRATAMENTOS EXISTENTES X TRATAMENTO COM CÉLULAS TRONCO DO CORDÃO UMBILICAL:

O tratamento existente para a doença de Krabbe é principalmente paliativo, focando na gestão dos sintomas e no suporte ao paciente. Não há uma cura para a doença por ser uma doença genética.

Tratamento Paliativo, visa aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente, uma vez que a doença de Krabbe é progressiva e incurável. Inclui o uso de medicamentos para controlar sintomas específicos, como convulsões, rigidez muscular e dor. Fisioterapia e terapia ocupacional também são frequentemente incorporadas para ajudar na manutenção da mobilidade e na promoção da independência nas atividades diárias.

À medida que a doença progride, pode ser necessário fornecer suporte respiratório e alimentar, como ventilação mecânica e alimentação por tubo.

Transplante de Células-Tronco do Cordão Umbilical, é uma opção que visa interromper ou retardar a progressão da doença, substituindo as células afetadas por células-tronco saudáveis. Envolve a infusão de células-tronco hematopoiéticas de um doador compatível (geralmente do cordão umbilical) no paciente. O objetivo é que essas células-tronco se desenvolvam em células saudáveis e substituam as células afetadas pela doença de Krabbe. A eficácia do tratamento pode variar, e é mais provável de ser bem-sucedida quando realizada em estágios iniciais da doença. O sucesso depende de vários fatores, incluindo a idade do paciente, a gravidade da doença e a compatibilidade do doador.

9 CONCLUSÃO

A doença de Krabbe representa um desafio significativo devido à sua natureza genética e aos impactos devastadores que provoca no sistema nervoso central. A abordagem terapêutica existente é predominantemente paliativa, focada na gestão dos sintomas para melhorar a qualidade de vida do paciente. No entanto, a progressão da doença e a falta de uma cura definitiva destacam a necessidade urgente de abordagens terapêuticas inovadoras.

A terapia com células-tronco do cordão umbilical emerge como uma promissora alternativa, oferecendo a possibilidade de interromper ou retardar a progressão da doença. As células-tronco, com sua capacidade de diferenciação em diversos tipos celulares, apresentam um potencial único para regenerar tecidos danificados, como é o caso da degeneração progressiva da mielina na doença de Krabbe.

O transplante de células-tronco do cordão umbilical, quando bem-sucedido, pode fornecer células saudáveis capazes de substituir as células danificadas, atuando como uma estratégia de intervenção curativa. Contudo, a compatibilidade genética entre doador e receptor é crucial para minimizar o risco de rejeição e aumentar a eficácia do procedimento.

Além disso, a coleta de células-tronco do cordão umbilical durante a gravidez, principalmente em famílias com histórico genético da doença, poderia oferecer uma oportunidade única para intervenção preventiva em irmãos não afetados. Esse enfoque proativo alinha-se com a crescente importância da medicina personalizada e do aconselhamento genético, permitindo decisões informadas e estratégicas para as famílias afetadas.

Embora a pesquisa e aplicação de terapias com células-tronco do cordão umbilical estejam em estágios iniciais, os avanços nesse campo oferecem esperança para uma abordagem mais eficaz no tratamento da doença de Krabbe e, potencialmente, de outras doenças lisossômicas. O futuro dessas terapias dependerá de mais pesquisas, desenvolvimentos tecnológicos e colaborações entre a comunidade científica e médica.

10 CRONOGRAMA

Cronograma de atividades											
Etapas	Fevereiro	Março	Abril	Maior	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
Escolha do tema	X										
Levantamento bibliográfico	X	X									
Elaboração do Projeto		X	X	X							
Escrita e apresentação					X						
Coleta de dados						X					
Análise de dados						X					
Organização dos dados							X	X			
Redação do Artigo								X	X		
Revisão e redação final										X	
Entrega do artigo científico e apresentação do pôster											X

Tabela 1: Cronograma. Fonte: Elaboração própria, 2023

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

([s.d.])

Disponível em:

<http://aude.mppr.mp.br/arquivos/File/Oncologia/CFMCRM/17_2020.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2023.

(“Doença de Krabbe”, [s.d.])

Doença de Krabbe. Disponível em:

<<https://www.geneticanapratICA.ufscar.br/temas/doenca-de-krabbe>>. Acesso em: 1 jun. 2023.

(DEMCZKO, [s.d.])

DEMCZKO, M. Doença de Krabbe. Disponível em:

<<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/dist%C3%BArbios-metab%C3%B3licos-heredit%C3%A1rios/doen%C3%A7a-de-krabbe>>. Acesso em: 1 jun. 2023.

(“Sangue do Cordão Umbilical para o Tratamento da Esclerose Múltipla”, 2021)

Sangue do Cordão Umbilical para o Tratamento da Esclerose Múltipla. Disponível em: <<https://cryopraxis.com.br/sangue-do-cordao-umbilical-para-o-tratamento-da-esclerose-multipla/>>. Acesso em: 1 jun. 2023.

(OISETH; JONES; GUIA, 2022)

OISETH, S.; JONES, L.; GUIA, E. M. Doença de Krabbe. Disponível em:

<<https://www.lecturio.com/pt/concepts/doenca-de-krabbe/>>. Acesso em: 1 jun. 2023

Disponível em: <<https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/O-USO-TERAPÊUTICO-DE-CÉLULAS-TRONCO-1291-a-1302.pdf>>.

Acesso em: 20 out. 2023.

BARTH, A. L. O TRATAMENTO DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II: TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COMO ABORDAGEM TERAPÊUTICA. Disponível em:

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/25265/anneliese_barth_iff_dout_2017.pdf?sequence=2>. Acesso em: 11 nov. 2023.

GENÉTICA NA PRÁTICA, UFSCAR. Doença de Krabbe. *In*: Doença de Krabbe. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.geneticanapratica.ufscar.br/temas/doenca-de-krabbe>. Acesso em: 13 nov. 2023.

CÉLULAS-TRONCO de Cordão Umbilical: Sua Importância para a Saúde do Bebê. Células Tronco [S. l.], p. 15, 29 abr. 2023. Disponível em:

[https://labvw.com.br/celulas-tronco-de-cordao-umbilical-sua-importancia-para-a-saude-do-](https://labvw.com.br/celulas-tronco-de-cordao-umbilical-sua-importancia-para-a-saude-do-bebe/#:~:text=Uma%20das%20principais%20vantagens%20das,leucemia%2C%20a)

[bebe/#:~:text=Uma%20das%20principais%20vantagens%20das,leucemia%2C%20a](https://labvw.com.br/celulas-tronco-de-cordao-umbilical-sua-importancia-para-a-saude-do-bebe/#:~:text=Uma%20das%20principais%20vantagens%20das,leucemia%2C%20a)
[nemia%20apl%C3%A1stica%20e%20talassemia](https://labvw.com.br/celulas-tronco-de-cordao-umbilical-sua-importancia-para-a-saude-do-bebe/#:~:text=Uma%20das%20principais%20vantagens%20das,leucemia%2C%20a). Acesso em: 5 novembro. 2023.

SANGUE de Cordão Umbilical. [S. l.], 20 jun. 2023. Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/sangue-de-cordao-umbilical>. Acesso em: 13 nov. 2023.

Uso Terapêutico de Células Tronco: <<https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/O-USO-TERAPÊUTICO-DE-CÉLULAS-TRONCO-1291-a-1302.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2023.

U

OFICIAL, Ó. et al. Revista Baiana de Pediatria. Disponível em:

<<http://www.sobape.com.br/revistas/Revista-baiana-de-pediatria-vol-3-n-1-2007.pdf#page=6>>. Acesso em: 18 out. 2023.