



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**GEÓRGIA PERPÉTUA DE GUSMÃO MENEZES**

**ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO SOBRE TRANSPLANTE DE CÉLULA-TRONCO  
HEMATOPOIÉTICA**

**CAMPINA GRANDE  
2019**

GEÓRGIA PERPÉTUA DE GUSMÃO MENEZES

**ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO SOBRE TRANSPLANTE DE CÉLULA-TRONCO  
HEMATOPOIÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento do Curso Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Farmácia

**Orientador:** Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima

**CAMPINA GRANDE  
2019**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M543a Menezes, Geórgia Perpétua de Gusmão.  
Artigo de atualização sobre transplante de Célula-tronco hematopoiética [manuscrito] / Geórgia Perpetua de Gusmão Menezes. - 2019.  
40 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.  
"Orientação : Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moréira Lima, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."  
1. Célula-tronco. 2. Células-Tronco Hematopoiéticas. 3. Transplante de Medula Óssea. I. Título  
21. ed. CDD 615.1

GEÓRGIA PERPÉTUA DE GUSMÃO MENEZES

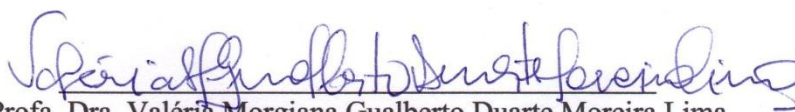
ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO SOBRE TRANSPLANTE DE CÉLULA-TRONCO  
HEMATOPOIÉTICA

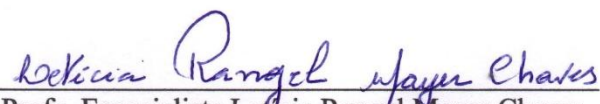
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Departamento do Curso Farmácia da  
Universidade Estadual da Paraíba, como  
requisito à obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.


**Área de concentração:** Farmácia

Aprovada em: 21/11/2019

**BANCA EXAMINADORA**

  
Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Profa. Especialista Letícia Rangel Mayer Chaves  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Profa. Dra. Narlize Silva Lira Cavalcante  
Faculdade Rebouças

A Deus, a Nossa Senhora do Perpétuo Socorro, a minha mãe, minhas filhas, meus irmãos, meus avós, minha família e amigos, por terem acreditado em mim e dividido comigo os dias com zelo, dedicação, companheirismo, amizade e amor, DEDICO.

“Doe vida em vida, doe Medula óssea.” (Autor desconhecido)

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Capacidade da célula tronco de se diferenciar em outros tipos celulares.....	13
Figura 2 –	Classificação das células tronco.....	14
Figura 3 –	Hierarquia hematopoiética partindo da célula pluripotente.....	15
Figura 4 –	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas da Medula Óssea...	18
Figura 5 –	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas do Sangue Periférico.....	19
Figura 6 –	TCTH do Cordão Umbilical e Placentário.....	19
Figura 7 –	Estrutura gênica do MHC humano, identificado os genes HLA de classe I, de classe II e classe II.....	22
Figura 8 –	Etapas do TCTH.....	24

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Comparação entre o número de cadastrados no REDOME e pacientes transplantados.....	30
Gráfico 2 – Número de Transplantes realizados no Brasil de 2009 à setembro de 2019.....	31
Gráfico 3 – Proporção entre número de doadores e de receptores na lista de espera....	31



## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Esquema da organização do Sistema Nacional de Transplante (SNT).....	28
Quadro 2 – Colaboradores do REDOME por estado da Federação.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Células Apresentadoras de Antígenos
CD	Células Dentríticas
CGSNT	Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes
CIHDOTT	Comissão Intra-Hospitalar de Captação de Doadores de Órgãos e Tecidos
CHDOTTS	Coordenação Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes
CMV	Citomegalovírus
CPE	Células Progenitoras Endoteliais
CTA	Célula-Tronco Adulta
CT	Célula-Tronco
CT-CTH	Célula-Tronco Hematopoiética a Curto Termo
CTE	Célula-Tronco Embrionárias
CTH	Célula-Tronco Hematopoiética
CTM	Célula-Tronco Mesenquimal
DECH	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FGTS	Fundo de Garantia por Tempo de Serviço
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LT-CTH	Célula-Tronco Hematopoiética a Longo Termo
MHC	Major Histocompatibility Complex
MO	Medula Óssea
NK	Natural Killer
NMDP	National Marrow Donor Program
OPO	Organização de Procura de Órgãos
PIS	Programa de Integração Social
REDOME	Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea
RENACORD	Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical
REREME	Registro Brasileiro de Receptores de Medula Óssea
TCTH	Transplante de Célula-Tronco Hematopoiética
TMO	Transplante de Medula Óssea

SCUP	Sangue de Cordão Umbilical e Placentário
SP	Sangue Periférico
SNT	Sistema Nacional de Transplante
SUS	Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO LITERÁRIA SOBRE TRANSPLANTE DE CÉLULA- TRONCO HEMATOPOIÉTICA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Conceitos gerais sobre célula-tronco e célula-tronco hematopoiética.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Tipos de transplantes.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Histórico do Transplante de Célula-Tronco Hematopoiética.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4</b>	<b>Transplante de Célula-Tronco Hematopoiética.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4.1</b>	<i>Fonte de células-tronco hematopoiéticas.....</i>	<b>17</b>
<b>2.4.2</b>	<i>Indicação para os transplantes.....</i>	<b>20</b>
<b>2.4.3</b>	<i>Procedimentos para a realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas.....</i>	<b>21</b>
<b>2.4.4</b>	<i>Sistema de Histocompatibilidade e o transplante de célula-tronco hematopoiética.....</i>	<b>21</b>
<b>2.4.5</b>	<i>Etapas do transplante de células-tronco hematopoiéticas.....</i>	<b>22</b>
<b>2.4.6</b>	<i>Complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas.....</i>	<b>24</b>
<b>2.4.7</b>	<i>Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH).....</i>	<b>25</b>
<b>2.4.8</b>	<i>Documentos que regulam a realização do TMO no Brasil.....</i>	<b>26</b>
<b>2.4.9</b>	<i>Registro de doadores e receptores.....</i>	<b>28</b>
<b>2.4.10</b>	<i>Panorama do transplante no Brasil.....</i>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>Tipo do estudo.....</b>	<b>33</b>
<b>3.2</b>	<b>Universo da pesquisa.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3</b>	<b>Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>34</b>

# ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO SOBRE TRANSPLANTE DE CÉLULA-TRONCO HEMATOPOIÉTICA

Geórgia Perpétua de Gusmão Menezes\*

## RESUMO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), também conhecido como transplante de medula óssea (TMO) é indicado para uma série de patologias, não restritas ao campo da hematologia. Este procedimento terapêutico representa uma possibilidade não só de cura, mas de reconstituição da hematopoiese, reestabelecimento do sistema imunológico e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Portanto, considerando a relevância do tema, o objetivo do presente artigo científico foi ampliar o conhecimento e a compreensão na sua complexidade, com tópicos sobre conceitos, indicações, etapas da realização, legislação, banco de cadastro de doadores e receptores e números no Brasil. Para tanto, buscou-se trabalhos que mencionassem essa temática para embasar a fundamentação teórica em artigos, assim como em trabalhos de conclusão, seja de graduação, mestrado e doutorado que abordaram o tema com mais detalhes. Deste modo, por meio dos avanços da ciência e tecnologia na área da imunologia, Histocompatibilidade e terapia celular, as indicações do TCTH foram ampliadas possibilitando o transplante alogênico não aparentado tornando a terapia celular uma realidade de tratamento ainda mais próximo. Os números no Brasil demonstram o aumento no número de doadores, de receptores e da realização do transplante, assim como da sobrevivência dos pacientes que se submetem a esse tratamento e por esse motivo são realizadas campanhas educativas que conscientizam pessoas a se cadastrarem nos bancos de registro. Portanto, é preciso ter uma legislação que garanta a equidade e transparência nas ações relacionadas a realização do transplante.

**Palavras chaves:** “Célula-tronco”, “Células-Tronco Hematopoiéticas”, “Transplante de medula óssea”.

## UPDATE ARTICLE ON HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

## ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), also known as bone marrow transplantation (BMT) is indicated for a number of conditions, not restricted to the field of hematology. This therapeutic procedure represents a possibility not only of cure, but of reconstitution of hematopoiesis, reestablishment of the immune system and improvement of patients' quality of life. Therefore, considering the relevance of the theme, the objective of this scientific article was to expand knowledge and understanding in its complexity, with topics on concepts,

---

\* Aluna de Graduação em Farmácia Generalista na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.  
E-mail: gusmaog12@gmail.com

indications, stages of implementation, legislation, donor and recipient registration database and numbers in Brazil. Therefore, we sought papers that mentioned this theme to support the theoretical foundation in articles, as well as in conclusion works, be it undergraduate, master and doctorate that addressed the subject in more detail. Thus, through advances in science and technology in the field of immunology, histocompatibility, and cell therapy, HSCT indications have been expanded to enable unrelated allogeneic transplantation making cell therapy an even closer treatment reality. The numbers in Brazil show the increase in the number of donors, recipients and transplantation, as well as the survival of patients who undergo this treatment and for this reason educational campaigns are conducted that make people aware of enrolling in the registry. . Therefore, legislation is needed to ensure fairness and transparency in actions related to transplantation.

**Keywords:** “Stem cell”, “Hematopoietic Stem Cell”, “Bone marrow transplant”.

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), também conhecido como transplante de medula óssea (TMO) é um tratamento de alto custo e complexidade indicado para uma série de patologias, não restritas ao campo da hematologia, representando uma possibilidade não só de cura (BURIN, 2018; SOUZA et al., 2018), mas de reconstituição da hematopoeise, reestabelecimento do sistema imunológico e melhoria da qualidade de vida dos pacientes (MACHADO, 2017).

Nos últimos 20 anos, os estudos relacionados ao TCTH em várias áreas do conhecimento contribuíram para o aprimoramento dos procedimentos técnicos desta modalidade terapêutica, deixando de ser uma estratégia experimental para ser um método convencional no tratamento de diversas doenças, principalmente relacionadas a oncologia e hematologia (BURIN, 2018).

É importante ressaltar descobertas recentes de obtenção de células-tronco hematopoiéticas (CTH), como o sangue periférico mobilizado com fatores de crescimento celular e o sangue proveniente do cordão umbilical (SILVA JUNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009). Além do desenvolvimento de técnicas de identificação molecular de doadores compatíveis, dentre outros ganhos científicos ao longo dos últimos anos (PEREIRA, 2010).

Assim, considerando a relevância do tema, a complexidade de sua compreensão, o aumento no número dos procedimentos e o sucesso crescente que vem sendo obtido juntamente com o avanço médico, foi possível realizar uma revisão literária abrangente sobre o tema proposto.

Portanto, o objetivo do presente artigo é destacar aspectos importantes relatados na literatura desde os conceitos gerais de medula óssea, hematopoeise e células-tronco, particularmente sobre as células-tronco hematopoiéticas. Sequencialmente, abordar considerações relevantes sobre o transplante de células-tronco hematopoiéticas, incluindo evolução histórica, fontes de células-tronco, as indicações, procedimentos e etapas do TCTH, complicações pós transplantes, sistema de Histocompatibilidade. Por fim, apresentar informações concernentes aos cadastros de doadores e receptores e dados da realização desse procedimento no Brasil ao longo dos últimos anos, mostrando o quanto tem se obtido avanço tantos em termos numéricos quanto científicos.

## 2 REVISÃO LITERÁRIA SOBRE TRANSPLANTE DE CÉLULA-TRONCO HEMATOPOIÉTICA

## 2.1 Conceitos gerais sobre célula-tronco e célula-tronco hematopoiética

A literatura científica descreve a célula-tronco (CT) como uma célula indiferenciada, autoreprodutora, capaz de se duplicar, gerando duas novas células de iguais características (REDOME, 2019) e/ou diferenciar-se dando origem a outras células específicas, quando exposta a certas condições fisiológicas (figura 1) (ZAMBONATO, 2016; MATTOS, 2017) produzindo células filhas maduras, como de auto-renovação, que irá sustentar e repopular o reservatório de células-tronco. Essas células maduras podem atuar em sistemas nos quais as células têm vida curta, bem como na regeneração de tecidos que foram danificados por injúria ou degeneração (ABDELHAY et al., 2009).

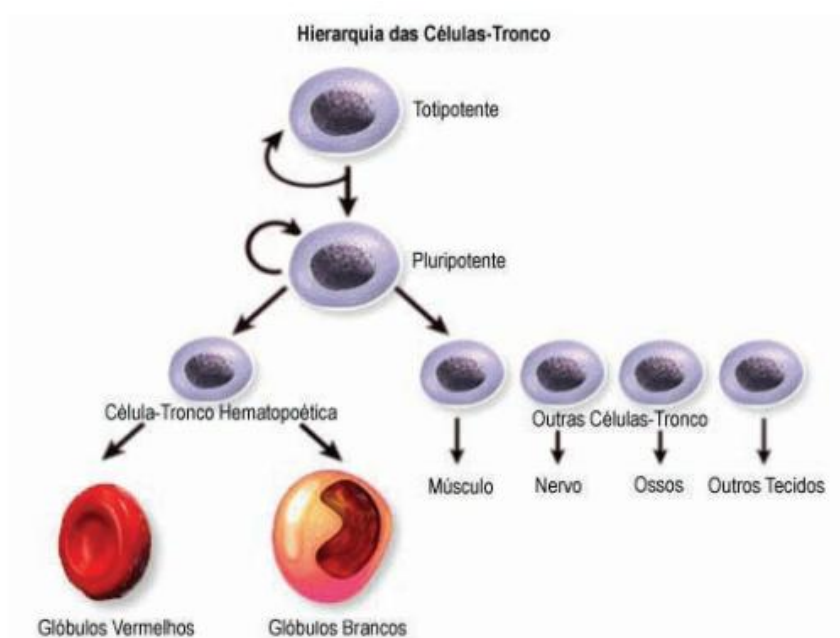


Figura 1: Capacidade da célula-tronco de se diferenciar em outros tipos celulares (SILVA JUNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009).

As CTs são classificadas em embrionárias (CTEs) ou adultas (CTAs) e quanto ao seu potencial de diferenciação em totipotentes, pluripotentes, multipotentes ou unipotentes (RODRIGUES, 2015; VALIM, 2017). As CTEs originam-se no mesoderma e são pluripotentes, sendo obtidas do embrião no estágio de blastocisto, enquanto que as CTAs podem ser uni ou multipotente, a exemplo da CT mesenquimal (CTM) que tem capacidade de auto-renovação e compõem o estroma de diversos órgãos e tecidos e a CT hematopoiética (CTH) (Figura 2) (GONÇALVES, 2017).

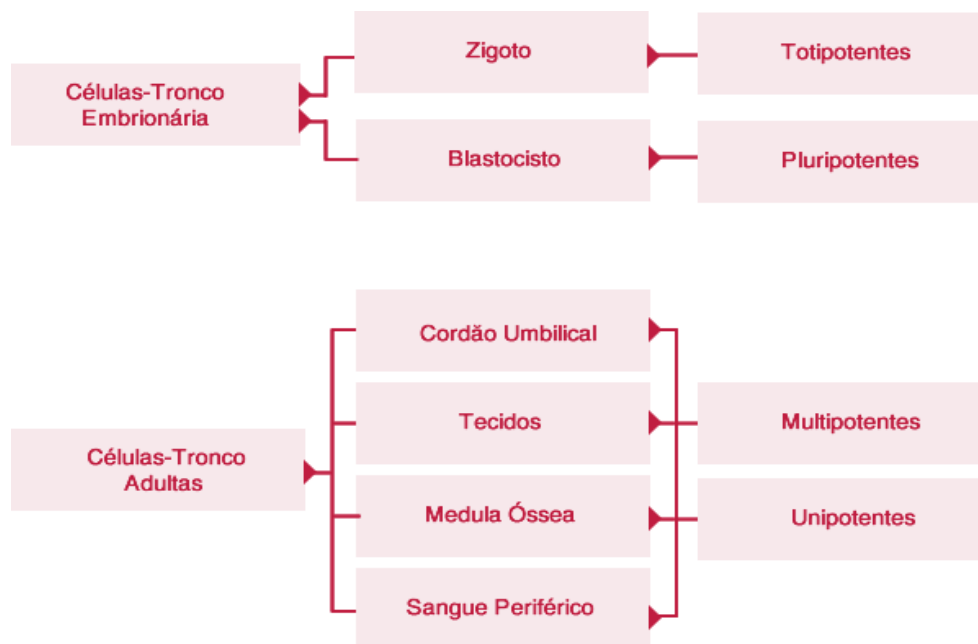


Figura 2: Classificação das células-tronco. Disponível em: <http://celulastronco.criobanco.com.br/celulas-tronco-do-cordao-umbilical.php>

As CTAs constituem pelo menos três grupos diferentes: as células-tronco derivadas da medula óssea (MO), a reserva circulante das células-tronco ou progenitoras, que em parte são provenientes da MO, e as células-tronco residentes nos tecidos. Podemos isolar vários tipos de células-tronco da MO, como as células-tronco hematopoiéticas (CTH), as células progenitoras endoteliais (CPE) e as células-tronco mesenquimais (CTM) (WESTPHAL, 2013).

As CTHs localizam-se no sangue periférico, bem como no interior da MO, tecido líquido estritamente organizado, encontrado no interior dos ossos (GONÇALVES, 2017). Estas células possuem a capacidade de se diferenciar em células imuno-hematológicas, participando da gênese da produção de linhagens hematopoiéticas funcionais (MATTOS, 2017).

Este tipo celular se diferencia em linhagens linfóide (linfócitos B e T e as células natural killer - NK), mielóide (eritrócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e células dendríticas (CD) (GONÇALVES, 2017) e, independente da linhagem, devem expressar em sua membrana o antígeno CD34 (VALIM, 2017).

Adicionalmente, o processo de renovação da CTH passa por uma divisão assimétrica, originando uma CTH que repõe o estoque inicial e seguida por uma divisão simétrica progredindo na hierarquia hematopoiética (GONÇALVES, 2017). Essas células ainda se dividem em três tipos: de auto-renovação a longo termo/prazo (LT-CTH), auto-renovação a curto termo/prazo (CT-CTH) e progenitores multilinhagem (PM) que, aparentemente, são incapazes de se autorrenovar (ABDELHAY et al., 2009).

A LT-CTH, que tem a capacidade de se renovar indefinidamente, é o alvo de escolha em terapias celulares, principalmente no desenvolvimento de estratégias de transplantes pelo seu potencial de reconstrução do sistema hematopoiético (ABDELHAY et al., 2009). Enquanto que as CT-CTH se diferenciam porque sua capacidade de se autorrenovar é limitada, levando-as a ter uma meia vida de somente poucos meses mas, no entanto, geram os progenitores multipotentes, que vão dar origem aos progenitores comuns das linhagens mielóide e linfóide (Figura 3) (SILVA JÚNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009).



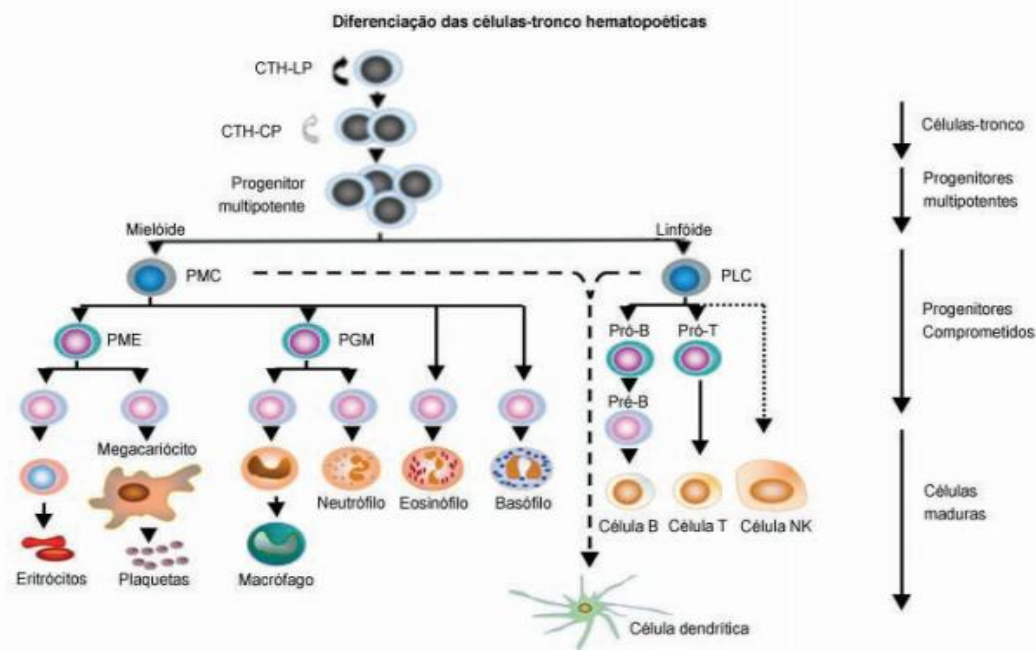


Figura 3: Hierarquia hematopoiética partindo da célula pluripotente (SILVA JUNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009).

A medula óssea tem a função de hematopoeise, ou seja, a formação de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas do sangue periférico. Processo no qual, células-mãe se auto-renovam ou se diferenciam e passam por diversos estágios de maturação antes de passarem para o sangue (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012). Desta forma, são responsáveis pela produção diária, em humanos, de 200 bilhões de hemácias, 10 bilhões de leucócitos e 400 bilhões de plaquetas (GONÇALVES, 2017).

Com o objetivo de reestabelecer a hematopoeise, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) está sendo indicado com mais frequência para a cura e melhoria na qualidade de vida dos pacientes com diversas doenças. As CTH estão disponíveis no SP, MO e SCUP. A escolha da fonte de CTH depende de alguns fatores como o tipo de patologia e disponibilidade de células compatíveis com o receptor (FURLAN, 2016).

## 2.2 Tipos de transplantes

Ao longo do tempo, foram descritos três tipos de transplante de medula óssea, que são descritos a seguir, conforme relatos de Silva Junior, Odongo, Dulley (2009) e Mattos, 2017.

➤ **Transplante autólogo:** Neste tipo de transplante o doador é o próprio paciente. Foi empregado pela primeira vez no final da década de 70 para tratar pacientes adultos com linfoma. O paciente em uma determinada fase da doença hematológica recebe estimulação por meio de medicamentos para que as células sejam colhidas e posteriormente congeladas e armazenadas até o dia do transplante;

➤ **Transplante alogênico:** O paciente recebe medula de outra pessoa, podendo ser algum familiar, ou não onde o doador é uma pessoa voluntária sem nenhum grau de parentesco com o paciente. As células-tronco são retiradas e na maioria dos transplantes de medula alogênicos, exige-se a compatibilidade total de um grupo de proteínas celulares que são os HLA (Human leukocyte antigen), pois o risco de rejeição é muito elevado se estas proteínas na forem compatíveis. O doador não aparentado pode ser encontrado no banco nacional de

doadores presente no Registro de Doadores de Medula Óssea (REDOME), ou até mesmo de algum registro internacional de doadores;

➤ Transplante singênico: O doador é um irmão gêmeo idêntico. É a modalidade mais rara de transplante devido a pouca frequência de gêmeos idênticos na população.

### **2.3 Histórico dos Transplante de Célula-Tronco Hematopoiética (TCTH)**

Os fundamentos e conceitos que permitiram o desenvolvimento da técnica do transplante de medula óssea foram formulados com base em trabalhos e experimentos realizados na metade do século XX, conseqüentemente houve um crescimento da utilização da técnica, e tem sido responsável pelo aumento significativo da sobrevida de pacientes com indicação para este procedimento (PEREIRA, 2008; SILVA JUNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009).

O primeiro relato de infusão intravenosa de MO ocorreu em 1939 em animais, embora sem nenhum resultado (CASTRO JR, GREGIANIN, BRUNETTO, 2001; PAZ, 2015). A década de 40 foi marcada pelo início dos programas de transplantes de órgãos, apesar de não se ter conhecimento de aspectos extremamente importantes para o êxito dos transplantes, relacionados à imunologia e histocompatibilidade (ABTO, 2009).

Em 1954, foram feitos estudos com infusão de MO singênica e alogênica em ratos, com uma sobrevida de 100 e 30 dias, respectivamente, com a morte secundária ao desenvolvimento de uma doença ainda desconhecida. Em 1957, Thomas e Ferreb iniciaram estudos clínicos com pacientes portadores de neoplasias hematológicas em fases terminais (PAZ, 2015). O ano de 1958 marca o primeiro transplante de MO singênico que obteve êxito em humanos como tratamento para leucemia (BURIN, 2018).

Em 1959, Thomas reportou o caso de um paciente portador de leucemia em fase terminal que foi tratado com irradiação e infusão de MO do irmão gêmeo idêntico saudável. O TCTH então poderia ser uma opção terapêutica não somente para resgate dos efeitos da irradiação, mas também em patologias como aplasias, leucemias e outras doenças da medula óssea e do sistema linfóide, pois era capaz de reconstituir o sistema hematopoiético (SILVA JUNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009; PAZ, 2015).

Com a descoberta do sistema HLA na década de 60 foi possível a obtenção de sucesso nos procedimentos (MACHADO, 2017; BURIN, 2018). O primeiro TMO bem sucedido foi realizado em 1968, nos Estados Unidos, pelo médico Robert Good numa criança portadora de imunodeficiência combinada (MOREIRA CORGOZINHO; GOMES; GARRAFA, 2012). Já em 1969, foi a vez do Dr. Donnal Thomas e seu grupo, realizar o primeiro TCTH alogênico, com a utilização de radioterapia como condicionamento, obtendo sucesso no procedimento, tendo como referência um modelo utilizado até hoje (MARINHO, 2013).

O final da década de 70 foi marcado pelo primeiro transplante de MO autogênico (CASTRO JR, GREGIANIN, BRUNETTO, 2001). O primeiro transplante alogênico não aparentado aconteceu em 1973. No entanto, esta modalidade do procedimento só apresentou melhora nos seus desfechos após a década de noventa, quando métodos de identificação do HLA complementares ao sorológico começaram a ser usados. A grande dificuldade na correta avaliação de doadores e receptores, se dá pelo fato do MHC ser o sistema mais polimórfico na espécie humana (BURIN, 2018).

O Transplante de Medula Óssea no Brasil teve seu início em 1979, através do Serviço de Transplante do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mas foi em 1981, em Curitiba, que um paciente com anemia aplástica, tornou-se o primeiro a receber o TMO com sucesso no Brasil e na América Latina (MARINHO, 2013). No ano de 1983 foi inaugurada uma unidade de transplantes no Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Rio de

Janeiro. E o programa de TMO da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi implantado em 1988 (MOREIRA CORGOZINHO; GOMES; GARRAFA, 2012).

No ano de 1993, no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPA foi realizado o primeiro transplante de células de cordão umbilical da América Latina e, em 1995 o primeiro TCTH não aparentado da América Latina (MARINHO, 2013).

No contexto atual, é crescente o número de doações levando ao aumento progressivo do número de pacientes transplantados, especialmente em países desenvolvidos. Estima-se que 30 a 50 mil transplantes sejam realizados anualmente por todo o mundo (SOUZA et al., 2018).

Particularmente, o Brasil, na área de transplantes é referência mundial, possuindo o maior sistema público de transplantes do mundo. Apesar de ser considerado um procedimento de alta complexidade e alto custo (SOUZA et al., 2018), 96% dos procedimentos de todo o país são financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) que também oferece assistência integral e gratuita, incluindo exames preparatórios, cirurgia, acompanhamento e medicamentos pós-transplante, pela rede pública de saúde aos seus pacientes. Desse modo, o Brasil conquistou o título de 2º maior transplantador do mundo, ficando atrás apenas dos EUA (BRASIL, 2019).

Com o crescente avanço médico, tecnológico e científico na área de transplantes, a busca por um doador compatível para o TCTH possibilitou o aumento significativo do número de pessoas voluntárias nos bancos de cadastro de doadores de MO no Brasil e no mundo. O TCTH é a terapia que possibilita aos pacientes a esperança na cura e melhoria na qualidade de vida (BOUZAS, 2011).

## **2.4 Transplante de Célula-Tronco Hematopoiética (TCTH)**

### **2.4.1 Fonte de células-tronco hematopoiéticas**

O TCTH se diferencia dos demais transplantes, pois consiste numa terapia celular onde o órgão transplantado não é sólido (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012), podendo essas células ser retiradas da MO, sangue periférico (SP) ou sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) (FURLAN, 2016; GONÇALVES, 2017; SOUZA et al., 2018).

É importante mencionar que este procedimento compreende um tratamento promissor para uma série de enfermidades graves e potencialmente fatais (OLIVEIRA et al., 2007), a exemplo de malignidades hematológicas de alto risco, como leucemias, linfomas e mielomas (GONÇALVES, 2017; MACHADO, 2017). Além disso, ainda é indicado para outras doenças de origem hematológica (anemia aplásica e talassemia), condições hereditárias/genética/congênita como a síndrome de Wiskott-Aldrich e imunológicas como esclerose múltipla (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012; FERMO et al., 2016; MACHADO, 2017), além de alguns tumores sólidos (SOUZA et al., 2018).

A MO é composta de uma matriz diversificada de células como CTMs ou pericitos, células endoteliais vasculares, osteoblastos, adipócitos, macrófagos e muitos subconjuntos de células estromais que são contribuintes funcionais durante a homeostase, fornecendo sinais reguladores positivos e negativos para as CTHs. Essas células residem em microambientes especializados, denominados nichos, constituídos por células de suporte que promovem a manutenção das CTH por meio da produção de fatores que regulam a auto-renovação e a diferenciação celulares (GONÇALVES, 2017).

Na MO, as células são coletadas da crista ilíaca posterior e o volume coletado deve ser ajustado para o peso do doador e do receptor, não devendo exceder a quantidade de 10-20 ml/Kg do doador e o valor mínimo de células nucleadas que deve ser coletado é de  $2 \times 10^8$  /Kg

do receptor (Figura 4). Para evitar a diluição da MO com sangue periférico, não deve ser aspirado um volume superior a 5 ml por vez, evitando a diluição da MO em SP. Após a coleta, a MO é filtrada, a fim de remover gordura, espículas ósseas e debris celulares e, posteriormente, infundida diretamente no receptor por via intravenosa (AMARAL, 2015). A MO permaneceu durante muitos anos como a única fonte para a realização do TCTH, mesmo quando já se tinha conhecimento da presença de células-tronco circulantes no SP (PAZ, 2015).

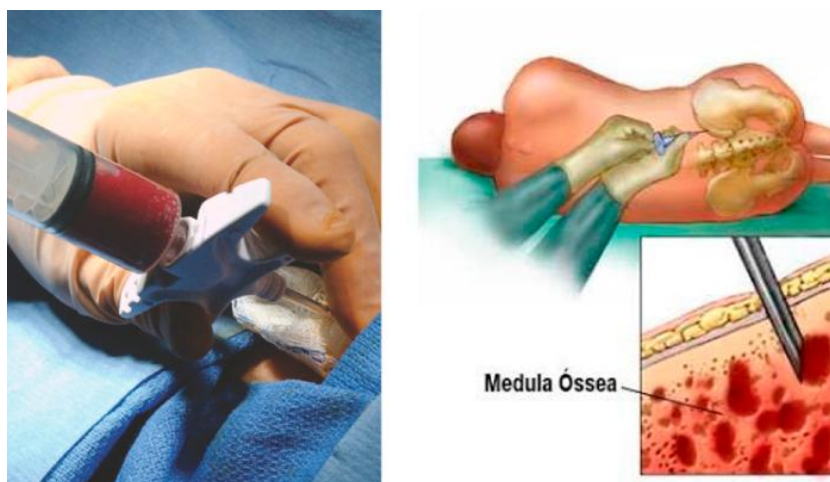


Figura 4: Coleta de Células-Tronco Hematopoiéticas da Medula Óssea. Disponível em: <https://ingoh.com.br/ingoh-explica/o-que-e-medula-ossea-e-aplasia-de-medula-ssea/>

O SP também contém CT, embora que em menor quantidade, proporciona um restabelecimento mais rápido de neutrófilos e plaquetas, uma maior incidência de doença enxerto versus hospedeiro (SILVA JUNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009) (Figura 5). Sua coleta é feita por aférese e é possível com o uso de fatores estimuladores das colônias de granulócitos (G-CSF), apresentando superioridade em relação à MO e por esse motivo passou a ser fonte de escolha para a realização do TCTH autólogo, devido à rápida enxertia ou pega e mais rápida reconstituição hematopoiética (AMARAL, 2015; MATTOS, 2017). Entretanto, no contexto do TCTH alogênico o seu uso ocorreu mais lentamente e, apesar de amplamente aceita como fonte para a realização do procedimento, devido a efeitos adversos como a rejeição, os resultados são controversos (PAZ, 2015).

No transplante com CTSP o número de linfócitos infundido, com maior quantidade de linfócitos maduro, é maior que no de MO, o que teoricamente poderia melhorar o desempenho da recuperação mas, em contrapartida, pode ocorrer um aumento na incidência e na gravidade da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) (BELTRAME, 2013).

### Transplante Autólogo de Células Progenitoras de Sangue Periférico

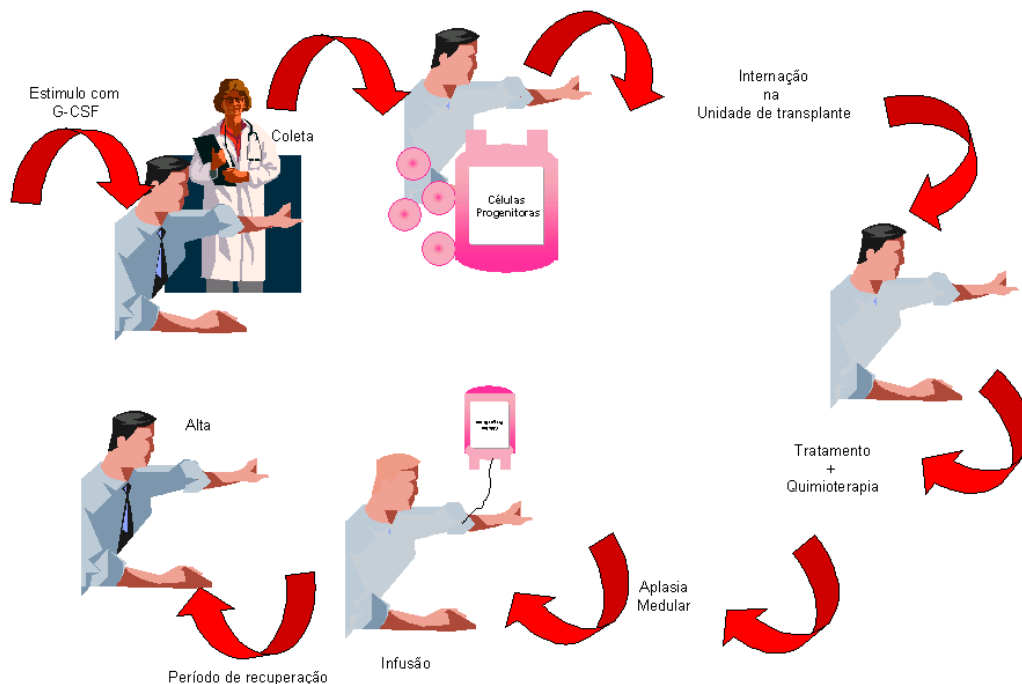


Figura 5: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas do Sangue Periférico. Disponível em: <http://www.comciencia.br/dossies-1-72/reportagens/celulas/14.shtml>

O cordão umbilical, outra fonte de CT, está interligado com a placenta, origina-se da vesícula vitelínica, sendo recoberto pelo âmnion, membrana mais interna dos tecidos que compõe a placenta. Apresenta aspecto espiralado com aparência esbranquiçada e seu tamanho pode variar 30-100 cm de comprimento e 0,8 - 2 cm de diâmetro. O seu interior é composto por tecido conjuntivo mucóide, presente entre as duas artérias e a veia do cordão umbilical sendo uma eficiente fonte de CTM, com grande capacidade proliferativa e de diferenciação multipotente (Figura 6) (FURLAN, 2016).



Figura 6: Diferentes regiões do cordão umbilical humano (FURLAN, 2016)

As CT presentes no CUP, coletadas e criopreservadas no nascimento, são uma estratégia amplamente utilizada em crianças e, aparentemente, permite a realização do TCTH com altos graus de disparidade antígeno leucocitário humano (HLA) (PAZ, 2015).

As vantagens das CT do CUP são: método não invasivo, disponibilidade imediata de células, obtenção de células mais jovens, maior tolerância imunitária, não oferece riscos às mães e aos doadores, baixa probabilidade de transmissão de infecções, maior capacidade de proliferação e expansão, além dos progenitores hematopoiéticos, contém progenitores endoteliais e mesenquimais (CRUZ et al., 2009).

Por outro lado, é limitado seu uso pelo número de CTHs que podem ser coletadas e infundidas, tornando esta fonte quase limitada a transplantes pediátricos (ABDELHAY et al., 2009), apresenta risco aumentado de falha de pega do enxerto e aumento do risco de recaída (PAZ, 2015), além de necessitar de um maior tempo para recuperação hematológica e para reconstituição imune pós TCTH (AMARAL, 2015).

Nas últimas décadas, o uso de cordão umbilical humano foi estendido para pacientes adultos, principalmente pelo uso da técnica de infusão de duplo cordão desenvolvido em Minnesota que também tem permitido uma redução no tempo de pega, com melhoria nas taxas de sobrevida, porém, ainda com taxas de recaída elevadas. Outra inovação nessa modalidade é a realização da expansão *in vitro* de células do cordão, levando a um aumento da celularidade da unidade de cordão, também promovendo redução no tempo de pega (PAZ, 2015).

#### **2.4.2 Indicações para os transplantes**

O transplante de medula óssea é indicado para tratamento de diversas doenças, incluindo doenças neoplásicas, como leucemias, linfomas, síndromes de falência medular (ex: anemia aplástica) e doenças genéticas (ex: talassemia maior e anemia falciforme) (SILVA JUNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009).

É necessária a indicação correta do transplante de MO, pois para algumas doenças o transplante é a primeira opção, enquanto que para outras ele pode ser a última opção, pois o transplante só será recomendado em doenças e estádios onde ele produzirá melhores resultados quando comparados com a terapêutica convencional (VOLTARELLI et al., 2010; WESTPHAL, 2013).

Neste contexto, o transplante de medula óssea alogênico e singênico pode ser indicado para várias doenças sendo que estas podem ser não neoplásicas como a anemia aplástica grave; anemia de Fanconi; imunodeficiências (Chediaki Higashi, Wiskott-Aldrich, imunodeficiência combinada severa); osteoporose; doenças de acúmulo (adenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática infantil); talassemia maior; anemia falciforme com manifestações graves e com doadores aparentados disponíveis (RUIZ et al., 2009; MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012; FERMO et al., 2016; MACHADO, 2017).

Particularmente, nas doenças neoplásicas a indicação de transplante de MO é para casos de leucemia mielóide crônica; leucemia linfocítica aguda em 1º remissão com fatores de mau prognóstico ou em 2º remissão; síndromes mielodisplásticas, incluindo a monossomia do cromossomo 7 e mielofibrose maligna aguda; linfomas não Hodgkin em segunda ou terceira remissão (FERMO et al., 2016; MACHADO, 2017).

O transplante autogênico tem sido pesquisado como forma de tratamento em várias neoplasias. Os pacientes são preparados com altas doses de agentes quimioterápicos, associados ou não com radioterapia tendo a finalidade de eliminar células malignas ativas e residuais (MATTOS, 2017).

O transplante de medula óssea alogênico é indicado nas doenças como o linfoma de Hodgkin em 2º remissão; linfoma não-Hodgkin em 2º remissão; neuroblastoma avançado (IV); sarcoma de Ewing em 2º remissão; leucemia mielóide aguda; tumor de Wilms 2º remissão; tumor de células germinativas em 2º remissão; meduloblastoma de alto risco ou em 2º remissão; e mieloma múltiplo (SILVA JÚNIOR, ODONGO, DULLEY, 2009; BONFIM, 2014; PAZ, 2015).

Assim, a indicação do transplante depende, em geral, da doença e da fase da doença em que os pacientes se encontram. Em alguns casos, quando não há como controlar a doença somente com a quimioterapia e radioterapia convencional, a realização do transplante pode ser o melhor recurso terapêutico para alcançar a cura (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012). A escolha da fonte de células e a modalidade de transplante levam em consideração: a doença, a condição do paciente e a disponibilidade do doador (MACHADO, 2017).

#### **2.4.3 Procedimentos para a realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Uma vez feita a opção pelo transplante, inicia-se a busca pelo doador de medula, seguido pela escolha de um regime adequado de condicionamento, composto por quimio/radioterapia e/ou imunossupressores e, por fim, a escolha da medicação imunossupressora profilática, levando em consideração a doença do receptor e o tipo de doador e células-tronco a serem utilizados (MARINHO, 2013).

Na infusão, as CTHs de um doador são transfundidas em um receptor na tentativa de corrigir um defeito quanti ou qualitativo da MO (MARINHO, 2013) destruindo as células doentes e substituindo-as por células normais/sadias, permitindo a reconstituição do sistema hematopoiético e imunológico do paciente (SOUZA et al., 2018).

A técnica de transfusão permite ao receptor receber a MO que contém as células mãe ou progenitoras hematopoiéticas que circulam pelo sangue e se instalam no interior dos ossos, dentro da medula óssea (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

No início da história dos transplantes alogênicos, apenas era possível a doação entre familiares para a realização com segurança dos transplantes de MO, pelas limitações das técnicas no conhecimento do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) (BURIN, 2018).

O HLA está presente em todos os mamíferos e trata-se de diversas proteínas do "Complexo Principal de Histocompatibilidade" (CPH ou MHC - Major Histocompatibility Complex), que representam os antígenos de histocompatibilidade e correspondem a uma região de genes localizados no braço curto do cromossomo 6, que são responsáveis por diversas funções imunológicas. E sua função mais importante é a apresentação de antígenos a células T (VIDOTTO, 2015).

#### **2.4.4 Sistema de Histocompatibilidade e o transplante de célula-tronco hematopoiéticas**

O HLA determina a histocompatibilidade da medula óssea entre doador e receptor e tem impacto na evolução clínica pós TCTH de vital importância principalmente nos transplantes com doadores não aparentados (BOUZAS, 2011) e é herdado dos ancestrais sendo, portanto, mais facilmente compartilhado entre indivíduos da mesma cor de pele (SOUZA et al., 2018). Uma vez havendo incompatibilidade, resulta em falha pega do enxerto, diminuição da sobrevida global e sobrevida livre de doença (MARINHO, 2013).

O HLA é uma classe de proteínas presente na superfície das células com grande papel na identificação de "self" e "non self" pelo sistema imune. Os genes responsáveis por codificar as moléculas do HLA estão presentes no cromossomo 6, fazendo parte de um segmento gênico denominado major histocompatibility complex (MHC). O segmento gênico

que envolve o MHC abrange os antígenos de classe I, com três loci envolvidos no transplante, HLA-A, HLA-B e HLA-C, assim como os de classe II, HLA-DQ e HLA-DR (Figura 7) (BURIN, 2018). Os principais tipos de transplantes que necessitam de compatibilidade HLA são os de medula óssea e rim (VIDOTTO, 2015).

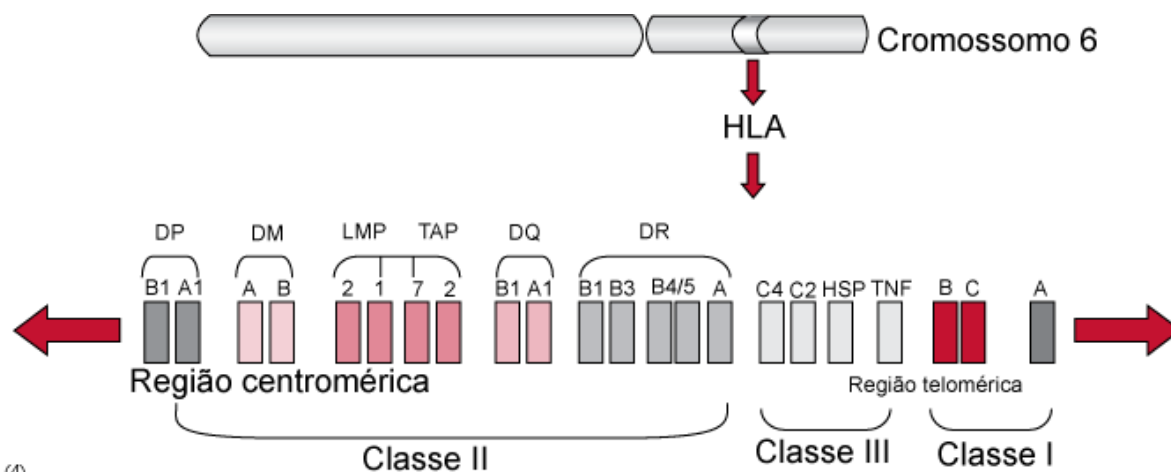


Figura 7: Estrutura gênica do MHC humano, identificando os genes HLA de classe I, de classe II e classe II (SILVA, MORY, DAVINI, 2008).

O MHC de Classe I está presente em todas as células nucleadas e ligam-se aos peptídeos para os apresentarem aos linfócitos T CD8+ já o MHC de Classe II está presente nos Linfócitos B, macrófagos e células dendríticas (APCs), ligando-se aos peptídeos para os apresentarem aos linfócitos T CD4+. No processo da resposta imune, as células do sistema imune interagem através do reconhecimento de moléculas da superfície celular codificadas por genes do MHC humano. E para que ocorra o reconhecimento de um antígeno, este deve ser processado por células apresentadoras de antígenos (APC), ligados às moléculas do próprio MHC, e transportadas para a superfície celular (BOUZAS, 2011).

As moléculas de MHC possuem alta importância nos transplantes em geral, pois desenvolvem o papel de exercer a ativação de células T pela seleção de antígenos que podem ser ligados e apresentados para o seu reconhecimento, e iniciação da resposta alógena. O polimorfismo genético é a variabilidade em um locus gênico, sendo o MHC o sistema genético mais polimórfico no organismo, tornando-se a base para a rejeição rápida de enxerto entre indivíduos geneticamente diferentes (BOUZAS, 2011).

No início da história dos transplantes, apenas era possível a doação entre familiares para a realização com segurança dos transplantes de medula óssea, pelas limitações das técnicas no conhecimento do HLA. No entanto, a necessidade de pacientes sem doadores aparentados realizarem o procedimento levou a avanços na área até se tornarem viáveis as doações de enxertos não aparentados (BURIN, 2018).

Com a grande dificuldade encontrada para a realização do TMO devido a incompatibilidade doador/receptor, onde a chance de encontrar uma medula compatível chega a ser de 1 em 100 mil doadores (VIDOTTO, 2015) se fez imprescindível a formação de cadastros mundiais de doadores voluntários com histocompatibilidade para a realização do procedimento (BURIN, 2018).

#### 2.4.5 Etapas do transplante de células-tronco hematopoiéticas

Uma vez tomada a decisão da realização do transplante, o paciente passa pelas seguintes etapas: ambulatorial pré-hospitalização, condicionamento, infusão (transplante),



pós-transplante (pega medular). A etapa ambulatorial pré-hospitalização é o período de avaliação do paciente pela equipe multidisciplinar, sendo realizada uma análise global das condições de saúde do paciente e ainda nesse período discute-se com o paciente e família sobre o procedimento (prognóstico, benefícios e riscos) e após todos os esclarecimentos, realiza-se o consentimento em submeter-se ou não ao procedimento (MACHADO, 2017).

A etapa do condicionamento que compreende em média 7 a 10 dias pré-TCTH, tem como objetivo erradicar a doença, induzir a imunossupressão para receber o enxerto e possibilitar a “pega”. Na fase inicial do condicionamento o paciente é encaminhado para a colocação do cateter venoso central e posteriormente inicia a hiper-hidratação, administração de altas doses de quimioterapia, profilaxia antibacteriana, viral e fúngica e imunoprofilaxia. A radioterapia nesta etapa pode estar ou não associada, dependendo da doença e protocolo utilizado para tratamento (MACHADO, 2017).

O período de hospitalização para a realização do TCTH, que corresponde à infusão medular (contado como dia zero) normalmente é longo, em torno de quatro a seis semanas (SOUZA et al., 2018). Após o TCTH, as CTHs migram para a MO, ou seja, a partir da periferia, circulam pelo organismo até, finalmente, encontrar um leito endotelial com moléculas afins e adentrar no microambiente hematopoiético com o intuito de reconstituição do sistema hematopoiético após a re-colonização da MO que foi suprimida pelo regime condicionamento do paciente (GONÇALVES, 2017).

Logo após a infusão, ocorre a fase de pós-TCTH podendo ocorrer um quadro de toxicidade hematológica, uma das complicações que acomete os pacientes que se submetem ao TCTH, na qual há supressão dos elementos sanguíneos circulantes, ocorrendo a leucopenia, anemia e trombocitopenia, quadro esse conhecido por pancitopenia, causada pelas drogas utilizadas no condicionamento. Nesse estágio, o paciente fica suscetível a infecções, sendo considerada uma das fases críticas e, quando não tratada acertadamente, podem levar a consequências graves como infecções, sangramentos, hipóxia e até fatais para o paciente. Portanto, para garantir o sucesso do tratamento, é necessário a prevenção destas complicações e medidas de suporte (MACHADO, 2017).

Neste período ocorre a pega medular, que consiste na ocupação dos espaços vazios pelas células-tronco hematopoiéticas, repovoando a MO e restabelecendo a hematopoese (MACHADO, 2017; SOUZA et al., 2018), ocorrendo em geral entre 10 e 28 dias após a infusão (MACHADO, 2017). A pega medular é bem sucedida quando a contagem dos neutrófilos supera  $500/\text{mm}^3$  e se mantém por dois dias seguidos (SOUZA et al., 2018) e dependendo do tipo de TCTH, do número de células infundidas e da presença de complicações sendo, em geral, mais lento quando se trata de alogênico e com origem em sangue periférico (MACHADO, 2017).

Logo após o TCTH inicia-se um esquema terapêutico de quimioterapia e/ou radioterapia que tem por finalidade destruir a medula comprometida. A partir da alta hospitalar o pós-transplante subdivide-se em imediato, contados até 100 dias da infusão, e tardio a contar desse marco (SOUZA et al., 2018), quando o paciente permanece sob acompanhamento periódico semanal, mensal ou anual (Figura 8) (MACHADO, 2017).

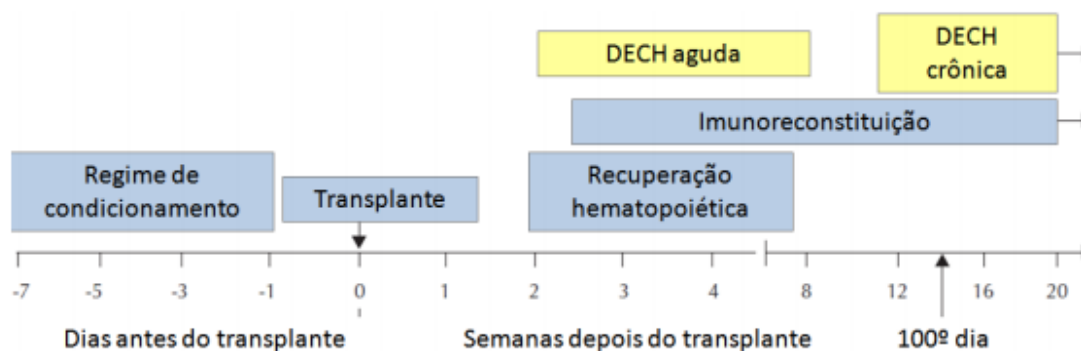


Figura 8: Etapas do TCTH adaptado de (LÉNGER & NEVILL, 2004).

Os resultados do transplante dependem tanto da doença de base e do estado clínico do paciente quanto do número de células de cada tipo que são infundidas, uma vez que a recuperação de neutrófilos e plaquetas está correlacionada ao número de precursores granulocíticos-mielóides infundidos, enquanto que a recuperação imunológica depende das células T maduras infundidas (ABDELHAY et al., 2009).

#### 2.4.6 Complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas

A realização do TCTH representa uma medida terapêutica em geral bem sucedida, mas gera complicações que, por vezes, deixam lesões ou têm consequências fatais, além dos efeitos colaterais decorrentes da quimioterapia/radioterapia que acarreta comprometimento múltiplo de órgãos e tecidos e depressão imunológica, assim como da vivência de experiências muito dolorosas, tanto de ordem física quanto psicológica (ANDRES, LIMA, ROCHA, 2005; PONTES, GUIRADERLLO, CAMPOS, 2007).

Durante o processo terapêutico, o paciente passa por algumas etapas críticas em que complicações, além de colocar em risco sua vida, podem afetar negativamente sua qualidade de vida, pois afloram sintomatologias que possuem potencial incapacitante resultante da imunossupressão, com maior vulnerabilidade à infecção e com efeitos colaterais que acarretam comprometimento múltiplo de órgãos e tecidos. Além das complicações físicas, o paciente pode sofrer com alterações emocionais e sociais durante o tratamento (FERMO et al., 2016; MARQUES et al., 2018).

Por ser considerado um procedimento complexo e agressivo, exige demanda de cuidados específicos com profissionais de diferentes áreas inseridos no mesmo contexto terapêutico uma vez que o tratamento é relativamente longo e envolve riscos que predispõem o paciente a um amplo espectro de complicações que necessitam ser manejadas a fim de que não ameacem sua vida ou afetem sua sobrevivência e qualidade de vida (MARQUES et al., 2018) pois exige assistência de alta complexidade, com a finalidade de garantir a segurança do procedimento e a viabilidade do enxerto (MACHADO, 2017).

No entanto, esse procedimento traz consigo efeitos colaterais, além de ser um recurso agressivo devido às sessões de quimioterapia, radioterapia, transfusões de componentes do sangue entre outros tratamentos (MACHADO, 2017), assim como obstáculos significativos ainda limitam a eficácia deste procedimento, a exemplo da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), a susceptibilidade dos pacientes a infecções oportunistas durante o período de imunodeficiência após o transplante e a recorrência da doença de base (GONÇALVES, 2017).

Um das implicações mais importantes decorrentes do TCTH é a DECH, circunstância que as células do doador transplantadas reconhecem as células do organismo do paciente como “estranhas”, atacando o hospedeiro e desencadeando uma resposta imunológica contra o organismo do paciente, podendo ocorrer a partir de alguns dias até muitos meses após a "pega" (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012; MACHADO, 2017).

Uma vez realizada a infusão, as células transfundidas proliferam-se no receptor permanentemente para que ocorra a pega do enxerto com sucesso, desde que o sistema imunológico do receptor aceite as células do doador, mas também o sistema imunológico do doador tem que tolerar os tecidos do receptor a fim de evitar o desenvolvimento da DECH (MARINHO, 2013).

No transplante alogênico, após a infusão, as células do doador e do receptor convivem na MO com a ocorrência de agressões recíprocas entre estas células, que quando de intensidade controlada permite a instalação lenta e progressiva com tolerância imunológica bidirecional entre doador e receptor. Entretanto quando ocorre um desequilíbrio destas reações e células aloreativas do doador reagem contra células do receptor, surge a DECH. Em contrapartida, se o sistema imunológico do receptor for exageradamente estimulado ou pouco suprimido, resulta a falha do enxerto (GONÇALVES, 2017).

A DECH aguda ocorre devido a fatores como o enxerto tem células imunocompetentes, o receptor tem antígenos de HLA que são ausentes no doador e o sistema imunológico do receptor tem de ser incapaz de gerar uma resposta imune contra o enxerto, pelo menos em tempo suficiente (VOLTARELLI et al., 2010). O processo geralmente ocorre nas primeiras semanas após o transplante. As manifestações podem ser restritas a um órgão ou disseminadas com consequências debilitantes devido a contraturas articulares, perda da visão, insuficiência respiratória e mortalidade associada à imunossupressão crônica e infecções resultantes. A DECH aguda atinge pele, fígado, pulmões e intestino (BELTRAME, 2013).

As complicações tardias mais frequentes são: DECH crônica, infecções bacterianas e virais, implicações pulmonares (DPOC e bronquiolite obliterante), endócrinas (como disfunção gonadal e retardo do crescimento e desenvolvimento), musculoesqueléticas, problemas psicoemocionais, perda do enxerto e neoplasia secundária. A rejeição do enxerto, quando ocorre é devido a inúmeras falhas, dentre elas, o número reduzido de CTH infundidas, incompatibilidade HLA, recaída, infecções (MACHADO, 2017).

#### **2.4.7 Doença do Enxerto contra o hospedeiro (DECH)**

A DECH é um transtorno imunológico que afeta diversos sistemas e órgãos, afetando predominantemente pele, trato intestinal alto e baixo e fígado, e ocasionalmente olhos e mucosa oral (MARINHO, 2013), sendo considerada a principal complicação do TCTH alogênicos, causando morbidade e mortalidade significativas, mesmo quando há completa compatibilidade HLA entre doador e receptor e consiste numa reação das células aloreativas do doador contra complexos HLA-peptídeos presentes na superfície das células apresentadoras de antígeno (APCs) ou de tecidos alvos do doador, o que induz uma resposta imunológica citotóxica e inflamatória (GONÇALVES, 2017).

Essa condição pode ser classificada, de acordo com a sintomatologia e não com o tempo em: aguda, crônica ou a sobreposição delas (chamada de overlap syndrome). A forma aguda está relacionada à lesão tissular ocasionada, muitas vezes, pelo regime de condicionamento que libera várias citocinas inflamatórias e induz as células imunitárias do doador a atacar as células do receptor, reconhecendo-a como não próprias enquanto que a crônica se assemelha às doenças autoimunes e fibróticas, podendo acometer apenas um órgão ou, de forma extensa, acometer múltiplos órgãos (MACHADO, 2017).

Os fatores causais da DECH são as diferenças no HLA entre doador e receptor, idade elevada do receptor, intensidade do condicionamento, diferença de sexo entre doador e receptor, idade do doador, fonte e dose de células, grau de paridade da doadora (aloimunizações), sorologia positiva para CMV, conteúdo de células T do enxerto e profilaxia para DECH (MARINHO, 2013).

Na tentativa de redução desse quadro, o paciente precisa submeter-se ao uso contínuo de drogas imunossupressoras que, em contrapartida, favorece possíveis infecções graves e outras complicações (GONÇALVES, 2017). A ciclofosfamida é um agente antineoplásico com alto poder imunossupressor, sendo uma droga usada tradicionalmente no regime de condicionamento do receptor, com papel na prevenção de rejeição do enxerto e também na prevenção da aloreatividade em suas duas vias: impedindo a rejeição por depleção dos linfócitos do receptor e diminuindo a incidência de DECH pelo seu efeito nos linfócitos T do doador (BURIN, 2018).

A DECHa pode ser prevenida pela remoção das células T maduras do enxerto, entretanto, o benefício gerado pela diminuição do risco é, em grande parte, invalidado pelo risco aumentando de rejeição ao enxerto, recaída da doença de base e retardamento da reconstituição imunológica o que aumenta os riscos de infecção (GONÇALVES, 2017).

DECH na maioria das vezes é diagnosticada entre 3 a 4 meses após o transplante, e sua incidência varia de 30 a 50%. A incidência da DECH aguda de intensidade moderada a grave (graus II a IV) varia de 20 a 50% enquanto que na crônica sua incidência varia de 30 a 50% e representa a maior causa de mortalidade não associada a recaída e morbidade em pacientes que sobrevivem mais tempo (MARINHO, 2013). O transplante seria simples e fácil se não fosse o problema da compatibilidade entre as medulas do doador e do receptor (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES E GARRAFA, 2012).

#### **2.4.8 Documentos que regulam a realização do TMO no Brasil**

A Constituição Brasileira de 1988 no seu artigo 196 é clara quando afirma que “a saúde é direito de todos e dever do Estado” e garante, mediante políticas sociais e econômicas, ações que visem à redução do risco à doença e de outros agravos, bem como o acesso universal e igualitário às ações e serviços. Esse documento, no artigo 199 parágrafo 4º, também determina a necessidade de regulamentação quanto aos transplantes de órgãos, sangue e seus derivados, vedando qualquer tipo de comercialização (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

A política Nacional de Transplantes de Órgãos e Tecidos está fundamentada nas Leis nº 9.434/1997 e Lei nº 10.211/2001, em sintonia com as Leis nº 8.080/1990 e nº 8.142/1990, que regem o funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS), tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos, estabelecendo garantias e direitos aos pacientes que necessitam destes procedimentos e regulando toda a rede assistencial através de autorizações para funcionamento de instituições (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

Considerando os desequilíbrios mundiais verificados entre a oferta, a demanda e o acesso dos usuários aos serviços públicos de saúde, bem como a insaciável sede de lucro por parte de algumas pessoas e instituições, a possibilidade de doadores não aparentados, abre espaço para o possível mercado de órgãos e tecidos (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

O Sistema Nacional de Transplante (SNT), é um órgão integrante do Ministério da Saúde, foi criado pela Lei nº 9.934 e regulamentado pelo Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997 que detalhou a organização e o funcionamento do Sistema e das Centrais Nacional e

Estaduais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos que estão espalhadas em 24 Estados e no Distrito Federal (PAULI, 2019).

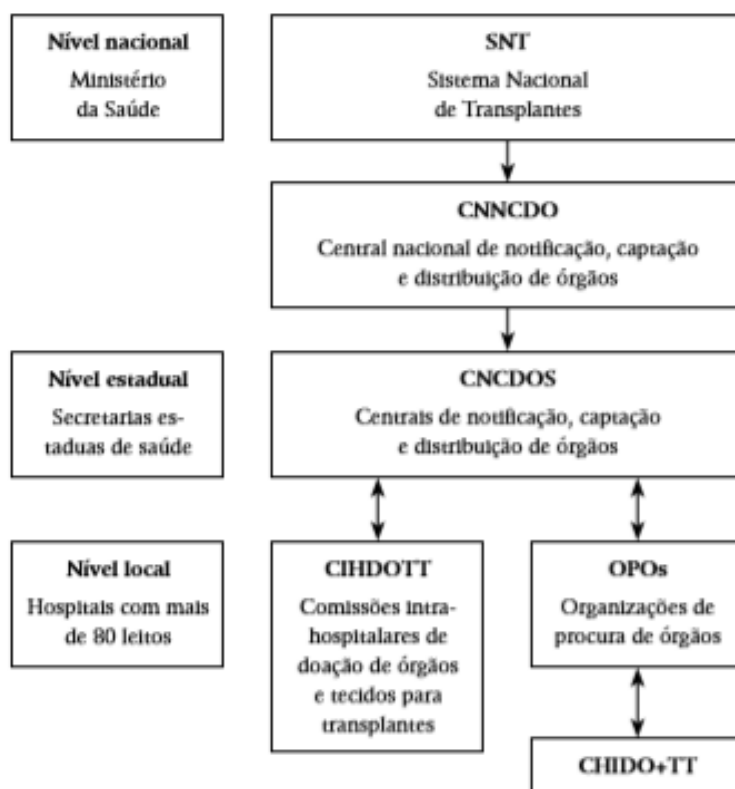
Esse órgão foi criado objetivando o desenvolvimento do processo de captação e distribuição de órgãos e tecidos a serem transplantados e está integrado ao SUS e suas ações incluem gestão política, propagandas de doação de órgãos, cadastro de equipes e hospitais capacitados para realização, entre outras, porém no que a SNT mais se concentra é na diminuição do tempo na fila de espera dos pacientes que estão na lista de transplante além de buscar auxiliar os pacientes, para que tenham uma boa qualidade de vida (VIDOTTO, 2015).

Em se tratando de indicação do TCTH por condições malignas hematológicas ou doenças degenerativas graves, a Previdência Social assegura alguns direitos especiais: auxílio à doença, carteirinha de isenção de pagamento de transporte, aposentadoria por invalidez, levantamento do FGTS e PIS, fornecimento de medicamentos pelo SUS, isenção de pagamento de imposto de renda incidente na aposentadoria, andamento prioritário de processo judicial, e em alguns casos, até mesmo a quitação de casa financiada, levantamento de seguro e previdência privada (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

Dentre as normas vigentes mais importantes para a atividade de transplante de CTH, é a Portaria do MS nº 931 de 2006, que aprova o regulamento técnico e trata dos aspectos relativos às indicações para a realização do procedimento, da seleção de doadores, dos critérios para a seleção e busca de doadores não aparentados no registro nacional e nos internacionais, das normas para autorização de equipes e serviços e das responsabilidades dos diferentes órgãos envolvidos no sistema, dentre outros aspectos. De acordo com essa Portaria, o seu artigo nº7, determina que a busca nacional ou internacional de doador não aparentado de CTH seja atribuição do (SNT) (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

Em 2009, o MS aprovou o Regulamento Técnico, através da Portaria nº 2.00 de 1 de outubro com o intuito de aperfeiçoar as normas e o processo de supervisão, gerenciamento e controle das listas de potenciais receptores estaduais, regionais e nacionais, e de garantir a equidade e a transparência na distribuição de órgãos e tecidos para transplantes e enxertos (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

No mesmo ano, uma outra Portaria, Nº 2.600, de 21 de outubro foi criada com objetivo de aprimorar o funcionamento e o gerenciamento do SNT, das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos e dos demais integrantes do sistema, estabelecendo mecanismos que permitam uma melhor articulação entre essas instâncias, além de estabelecer regras para a doação intervivos, a criação das Comissões Intra-Hospitalares de Captação de Doadores de Órgãos e Tecidos (CIHDOTTs) e as Organizações de Procura de Órgãos (OPOs). As funções de órgão central do SNT são exercidas pelo MS por meio da Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT) sendo assistida por um grupo de assessoramento estratégico (GAE) (Quadro 1) (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012; (PAULI, 2019).



Quadro 1: Esquema da Organização do Sistema Nacional de Transplante (SNT) de Medina-Pestana et al., 2011 adaptado de Pauli, 2019.

#### 2.4.9 Registro de doadores e receptores

A necessidade de pacientes sem doadores aparentados realizarem o procedimento levou a avanços na área até se tornarem viáveis as doações de enxertos não aparentados e formação de cadastros mundiais de doadores a fim de encontrar um doador compatível (BURIN, 2018).

Em 1993 foi criado o REDOME (Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea) e instalado em 1998 no Instituto Nacional de Câncer (INCA), que passou a receber grande auxílio do MS e grandes redes que implantaram hemocentros, centros de transplantes e laboratórios de histocompatibilidade. O sistema passou por restauração para ordenar o Sistema Nacional de Transplante (SNT) de Células-Tronco Hematopoiéticas, dando à mesma, mais agilidade e confiabilidade (VIDOTO, 2015) e foi incorporado em 2010 ao banco de registros dos EUA, o National Marrow Donor Program (NMDP).

Atualmente o NMDP conta com cerca de 10 milhões de doadores voluntários de MO e essa parceria entre os bancos de cadastros trouxe um aumento importante na diversidade genética na busca por doadores (MACHADO, 2017) o que aumenta a possibilidade de encontrar um indivíduo compatível.

O INCA inaugurou em 2001 o Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário, com o intuito de aumentar as chances de localização de doadores para os pacientes que necessitam de transplante de MO. Esse órgão mantém os respectivos cadastros do REDOME, do Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical (RENACORD) e do Registro Brasileiro de Receptores de Medula Óssea (REREME) atualizados com as informações dos doadores, e da situação clínica dos receptores, enviadas por meio do sistema informatizado pelos médicos que assistem esses pacientes (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012). O REDOME é um cadastro mundial de doadores voluntários e foi criado devido à grande

dificuldade de indivíduos necessitados de um transplante de MO não encontrarem doador compatível entre seus familiares (VIDOTO, 2015).

O REREME é o cadastro para pacientes candidatos a TCTH alogênico e esse registro conta com vários objetivos, sendo os principais: determinar a frequência de alelos HLA-A, B, C, DRB1 e DQB1 e a frequência de haplótipos constituídos por estes genes na amostra total do cadastro, tanto no REDOME como no REREME; comparar os dados de frequência alélica entre doadores do REDOME e receptores inscritos no REREME, calculando assim a probabilidade de haver compatibilidade; atualização periódica de cadastros, evitando resultados ambíguos nas tipagens de HLA (VIDOTO, 2015).

Em 2005, foi implantado o REDOME-NET, onde o cadastro de novos doadores é feito pela conexão direta com Hemocentros e Laboratórios de Imunogenética de todo o país. Este novo modo de inclusão de doadores aumentou de 45.000 em 2003, para 2 milhões em 2010. Mesmo com a grande quantidade de doadores, ainda há uma grande dificuldade para encontrar um doador com HLA compatível em nosso país, o que é parcialmente devido à grande miscigenação de nossa população (VIDOTO, 2015).

Com a finalidade de auxiliar os pacientes de outros países que necessitam de TCTHs, e autorizar o envio ao exterior de amostras de células deste tipo de doadores, o REDOME através do seu cadastrado e por meio dos registros internacionais de doadores voluntários possibilita essa prática (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

Diversos países, dentre eles o Brasil, vêm desenvolvendo uma estrutura para atendimento à demanda de CTH, via estabelecimento dos chamados bancos de MO, sendo que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece critérios para seu funcionamento, segurança do usuário, autorização de funcionamento, e exerce desta forma o papel de principal fiscalizador de toda a prática (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

Porém, mesmo com a disponibilidade dos registros de doadores e mais recentemente dos bancos de cordões umbilicais, parte dos pacientes ainda seguem sem doador disponível, sendo o transplante haploidêntico uma alternativa para esses casos (MACHADO, 2017; BURIN, 2018). No entanto, a indicação deve ser racional por se tratar de uma terapia complexa, com regimes terapêuticos específicos, controle diferenciado da doença do enxerto e requer a utilização de antimicrobianos de última geração, além de uma equipe de hemoterapia envolvida, bem como equipe multidisciplinar treinada (MACHADO, 2017).

Observa-se que o Brasil conta com ampla regulamentação específica relativa aos transplantes de órgãos e tecidos, e com uma logística muito bem planejada quanto aos transplantes de medula óssea. Contudo, ressalta-se que a proscrição se faz necessária quando emergirem interesses que visem beneficiar o particular, bem como quando a equidade se mostrar ameaçada. Assim, cresce a importância no que diz respeito à análise das responsabilidades do Estado na interpretação social da realidade concreta, bem como na determinação das formas de intervenção a serem programadas e priorizadas (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012)

O Brasil possui hoje um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo. Nos mais de 5 mil municípios brasileiros há 555 estabelecimentos credenciados como aptos a realizar transplantes, envolvendo mais de 1.376 equipes médicas. Além disso, o Sistema registra o funcionamento de 626 Coordenações Intra-Hospitalares de Doações de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTTS) e 43 Organizações de Procura de Órgãos (OPO), que são compostas por profissionais que atuam nos hospitais à procura de órgãos (PAULI, 2019).

Com relação aos transplantes, um dos principais compromissos éticos que se deve esperar do Estado é o estabelecimento de leis que estimulem, facilitem e controlem as doações

voluntárias de órgãos e tecidos de pessoas vivas ou mortas (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

#### 2.4.10 Panorama do transplante no Brasil

É importante enfatizar campanhas educativas que estimulem as doações voluntárias e altruísticas, sendo indispensável a implantação de programas permanentes de esclarecimento e incentivo a tais iniciativas (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012). Esse pode ser um dos motivos que tem levado ao aumento do número de cadastros nos bancos de doadores e receptores de medula óssea, conforme pode ser visto abaixo no gráfico 1. Os dados apresentados pelo REDOME observados no gráfico em verde, evidenciam um aumento considerável desde 2009 no número de cadastro de doadores, chegando a 4.989.082 até setembro deste ano, assim como também é possível perceber um aumento no número de cadastro de receptores no Brasil, no mesmo período, segundo dados do REREME representados pelo gráfico em amarelo (de 132 em 2009 para 314 em 2019).

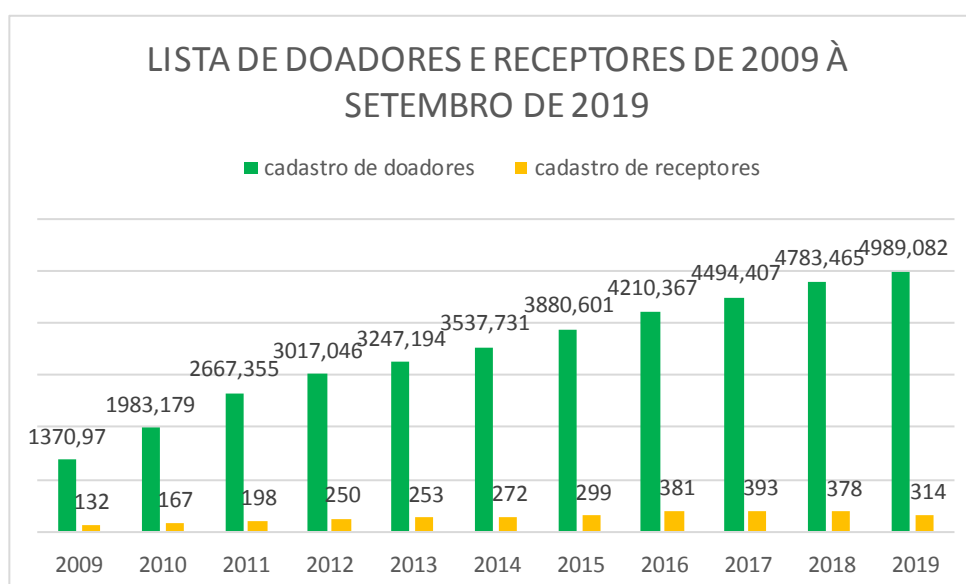


Gráfico 1: Em verde, o aumento do número de doadores cadastrados no REDOME e em amarelo o aumento do número de receptores cadastrados no REREME (REDOME; REREME, 2019).

A chance de encontrar uma medula compatível no registro brasileiro é em média 1: 100.000 e mais de 60% dos pacientes não possuem doadores na família e quando não há um doador aparentado a solução para o transplante é fazer a busca deste doador compatível entre os diferentes grupos étnicos representados na população cadastrada no banco de doadores de medula óssea (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

Apesar da complexidade e agressividade do TCTH, sua realização aumenta a cada ano e estima-se que foram realizados até o momento, aproximadamente 30 mil transplantes em nosso país desde 1979 (MARQUES et al., 2018). No gráfico 2, podemos observar a evolução no aumento do número de transplantados em todo território brasileiro ao longo de dez anos, onde no ano de 2019 houve uma diferença de quase 700 casos a mais de transplantes realizados que no ano anterior. Mostrando que o sucesso desta terapia se fortalece a cada ano. Esse período representa uma grande conquista e uma solidificação da técnica.



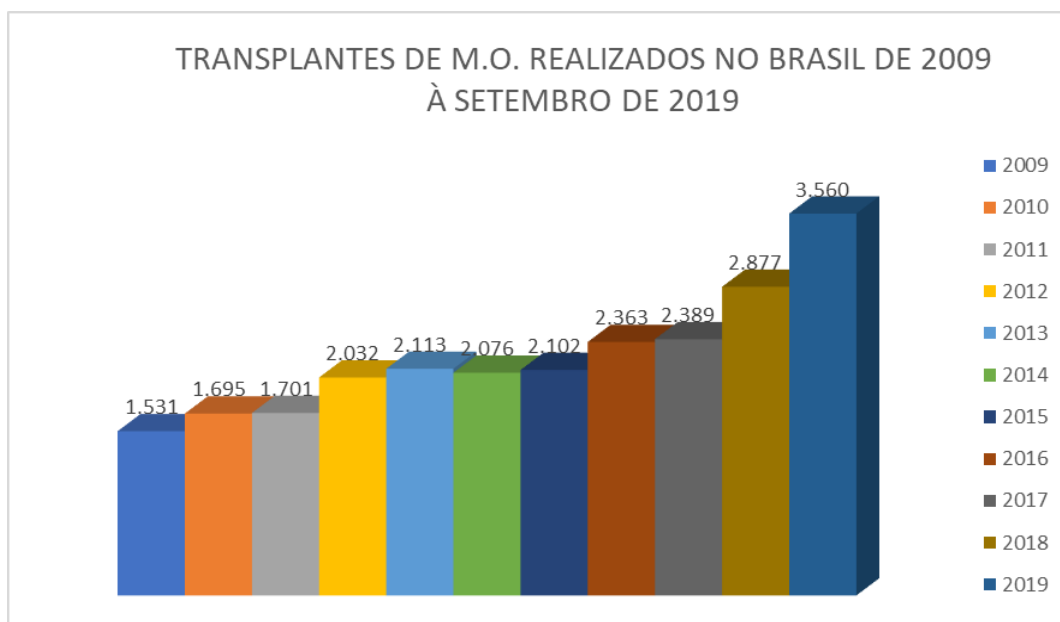


Gráfico 2: Número de Transplantes realizados no Brasil de 2009 à setembro de 2019 (BRASIL, 2019).

Apesar desse aumento significativo nos cadastros tanto de doadores quanto receptores, numa perspectiva de 10 anos, pode-se observar que ainda existe um número considerável de pessoas (n=850) na lista de espera de doador não-aparentado (Gráfico 3). O fator limitante é a histocompatibilidade, que traz consigo a disparidade entre as listas de doadores e pessoas em busca de um doador compatível. Isso pode ser devido a grande miscigenação da população o que dificulta a compatibilidade entre doadores e receptores. A importância nas técnicas de reconhecimento do HLA permitem que um número maior de pessoas saiam da lista de espera e passem a fazer parte dos transplantados de MO.

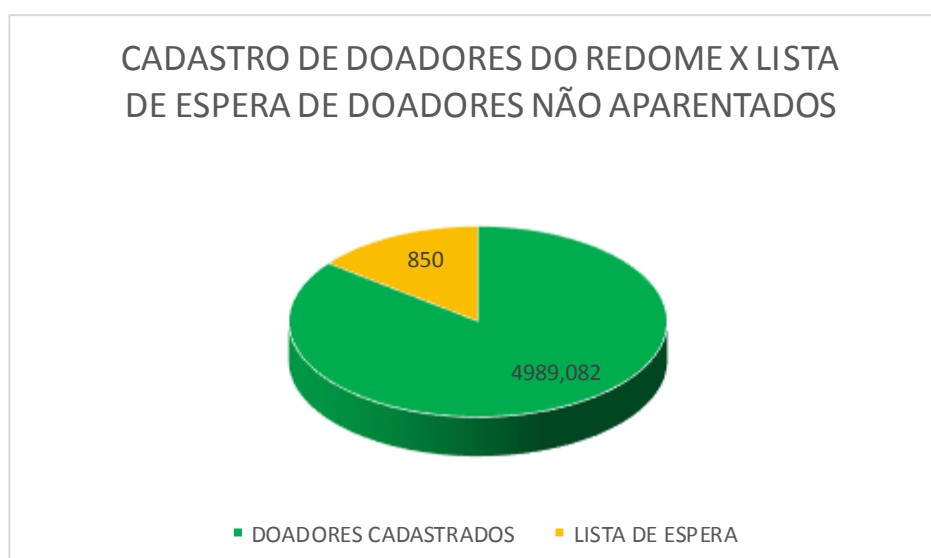


Gráfico 3: Proporção entre número de doadores cadastrados e lista de espera em busca de doador não aparentado (média) (REDOME, 2019).

Para que haja um sistema organizacional de transplante eficiente, faz-se necessário aperfeiçoar as normas e o processo de supervisão, gerenciamento e controle das listas de

potenciais receptores nacionais, regionais e estaduais e de garantir a equidade e a transparência na distribuição de órgãos e tecidos para transplantes e enxertos, dentre outras (MOREIRA CORGOZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

O Brasil, através do SNT de forma geral, conta com 13 Câmaras Técnicas, 27 Centrais Estaduais de Transplantes, 63 Bancos de Tecidos, 72 Organizações de Procura por Órgãos (OPOs), 574 Comissões Intra-Hospitalares de Doações e Transplantes, 624 Centros de Transplantes, 942 Serviços Habilitados e 1.299 Equipes de Transplantes que atuam em todo território nacional em busca de fortalecer o sistema e dar prosseguimento aos transplantes como um todo.

Um outro ponto que facilita a realização do procedimento é o componente organizacional composto por recursos humanos e recursos estruturais como a presença de banco de SCUP, hemocentros, hospitais capacitados, laboratórios e centros de coleta. No Brasil, conforme a **Quadro 2** pode-se verificar a concentração em alguns Estados. Apenas oito estados brasileiros contam com Central de transplante não aparentado, são eles: Ceará, Minas Gerais, Pernambuco, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, São Paulo e o Distrito Federal. Essas centrais dão suporte a todo o território nacional na realização dos TMO.

**Quadro 2:** Informação de colaboradores do REDOME por Estado da Federação.

ESTADO	BPSCUP	C.TRANSPLANTE	COLETA	HEMOCENTRO	LABORATÓRIO
AC	0	0	0	1	0
AL	0	0	0	1	0
AM	0	0	0	1	1
AP	0	0	0	1	0
BA	0	0	1	1	2
CE	1	1	1	1	1
DF	1	1	1	1	1
ES	0	0	0	1	1
GO	0	0	1	1	2
MA	0	0	0	1	1
MS	0	0	0	1	1
MT	0	0	0	1	1
MG	1	3	3	20	6
PA	1	0	0	1	1
PB	0	0	0	1	0
PE	1	1	1	7	2
PI	0	0	0	1	1
PR	1	2	2	25	6
RJ	1	4	1	2	4
RN	0	1	1	2	2
RO	0	0	0	2	1
RR	0	0	0	1	0
RS	1	2	2	10	2
SC	1	0	1	1	1
SE	0	0	0	1	0
SP	4	18	10	13	12
TO	0	0	0	4	0

Mesmo com uma alta taxa de mortalidade, uma parcela significativa de pacientes sobrevive ao TCTH e demanda apoio, bem como cuidados nas diferentes etapas do tratamento (MARQUES et al., 2018). A sobrevida pós TCTH tem melhorado nos últimos anos, ficando em torno de 61% com 1 ano e 45% após 5 anos de transplante. Em pacientes com e sem doença maligna a sobrevida nos 5 anos é de 41% e 65%, respectivamente. A mortalidade está mais relacionada a infecção, a recaída e a DECH (MARINHO, 2013).

### **3 MATERIAIS E METÓDOS**

#### **3.1 Tipo de estudo**

A presente pesquisa corresponde a um estudo descritivo, retrospectivo e exploratório, através do método de Revisão Integrativa (RI), desenvolvido mediante análise de documentos de acesso público, tais como: artigos científicos originais, artigos de revisão, dissertações e teses, publicações de órgãos governamentais e não-governamentais nacionais e internacionais, dentre outras fontes literárias.

Desta maneira, visando alcançar os objetivos propostos, foram utilizadas as seguintes etapas metodológicas: identificação do tema e seleção da questão científica norteadora; estabelecimento dos critérios para a seleção da amostra literária; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos selecionados; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e, finalmente, a interpretação da literatura selecionada e apresentação da revisão promovendo uma análise atual do assunto em questão.

#### **3.2 Universo da pesquisa**

O levantamento bibliográfico foi extraído do PubMed (MEDLINE), LILACS, SCIELO, ABTO, INCA, SBTMO, Ministério da Saúde do Brasil, Periódico CAPES, Stem cells portal, EORTC, WMDA, dentre outras fontes de busca. Foram usadas palavras-chave na forma integrada tais como: “transplante de medula óssea”, “doação de tecidos”, “transplante autólogo” e “transplante alogênico”, e na forma individual contemplando-se os termos: transplante, doadores, receptores e células.

#### **3.3 Critérios de inclusão e exclusão**

No presente estudo, o limite considerado foi o idioma da publicação, exclusivamente inglês, português e espanhol. Contudo, não houve restrição na data da publicação. Na seleção dos artigos, foram primariamente analisados o título e resumo. Dessa maneira, artigos considerados fora do eixo temático abordado foram excluídos. Sequencialmente, foram lidos os textos completos dos artigos previamente selecionados para a devida construção dessa revisão. Em adição, ao longo do estudo, outros artigos foram inseridos no escopo do trabalho, afim de promover melhorias no contexto científico do presente estudo.

Por fim, nesse trabalho científico, é importante destacar a ausência total do envolvimento direto ou indireto com seres humanos, sendo o mesmo desenvolvido exclusivamente por levantamento bibliográfico, não necessitando solicitar aprovação do CEP-UEPB para o cumprimento das normas institucionais. Dessa forma, os aspectos éticos foram respeitados através das citações científicas referenciadas no corpo do trabalho. Além disso, é necessário mencionar a ausência de conflito de interesse dos pesquisadores envolvidos na condução desse projeto de pesquisa.

## 4 CONCLUSÕES

Durante muito tempo, acreditava-se que só era possível a realização e o sucesso com o transplante autólogo. A partir do avanço da ciência e do conhecimento do sistema HLA, percebeu-se que o transplante alogênico também era uma possibilidade. Portanto, o aperfeiçoamento da técnica e o aumento da segurança no procedimento, assim como o desenvolvimento da medicina tem aumentado ao longo do tempo as suas indicações, permitindo que um número maior de pacientes, com patologias diversas, possa ser beneficiado por este tratamento.

Um outro ponto de destaque tem sido o avanço das pesquisas envolvendo terapia celular que, apesar de não possuir legislação específica no Brasil, espera-se que, em breve, seja desenvolvida para garantir a correta regulamentação de pesquisas e terapia com células, definindo seu uso como produto ou procedimento e visando a proteção tanto dos participantes quanto dos pesquisadores.

Levando em consideração a estatística do Ministério da Saúde sobre a realização do TMO no Brasil foi possível observar um avanço na quantidade de procedimentos realizados, entretanto percebendo que ainda é grande o número de receptores na lista de espera por um doador compatível não aparentado, que chega a uma média de 850 pessoas. Deste modo, o número de doadores cadastrado na lista do REDOME somando 4.989,082 pessoas aptas para a doação de MO não supre a demanda, isso acontece possivelmente pela variabilidade genética entre indivíduos que está relacionada diretamente ao sistema de Histocompatibilidade.

Com o transplante de Medula Óssea o aumento da sobrevida dos pacientes e a melhora na qualidade de vida tem levado à necessidade constante da promoção de melhorias na assistência a saúde, bom como o aprimoramento na formação dos multiprofissionais ligados a esse procedimento.

É importante enfatizar campanhas educativas que estimulem as doações voluntárias e altruísticas, sendo indispensável a implantação de programas permanentes de esclarecimento e incentivo a tais iniciativas. No entanto, considerando os desequilíbrios verificados entre a oferta, a demanda e o acesso dos usuários aos serviços públicos de saúde, bem como a insaciável sede de lucro por parte de algumas pessoas e instituições, vale destacar a possibilidade de comercialização de procedimentos relacionados ao transplante. Portanto, faz-se necessário aperfeiçoar as normas e o processo de supervisão, gerenciamento e controle das listas de potenciais receptores estaduais, regionais e nacionais e de garantir a equidade e a transparência.

## REFERÊNCIAS

ABDELHAY, Eliana S. F. W. et al. Células-tronco de origem hematopoéticas: expansão e perspectivas de uso terapêutico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, supl. 1, p. 2-8, May 2009. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000700002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000700002&lng=en&nrm=iso)>. access on 04 Nov. 2019. Epub May 08, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000019>.

AMARAL, Sheila Nogueira do. **Incidência e caracterização de cistite hemorrágica em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em:

<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/139746/000989629.pdf?sequence=1>>

ANDRES, Jane Cristina; LIMA, Regina Aparecida Garcia de; ROCHA, Semiramis Melani Melo. Experiência de pais e outros familiares no cuidado à criança e ao adolescente após o transplante de medula óssea. **Rev. bras. enferm.**, Brasília, v. 58, n. 4, p. 416-421, Aug. 2005.

BELTRAME, Miriam Perlingeiro. **Recuperação imune em pacientes com Anemia de Fanconi após transplante de Medula Óssea Alogênico**. Curitiba, 2013. Tese (Pós-Graduação em Ciências da Saúde) Universidade Federal do Paraná. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/35108>>

BONFIM, Carmem Maria Sales. **Análise das complicações tardias após transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes com anemia de Fanconi**. 2014. Tese (Pós-Graduação em Ciências da Saúde) Universidade Federal do Paraná. Disponível em: <<https://www.acervodigital.ufpr.br/handle/1884/37101>>

BOUZAS, Luis Fernando da Silva. **Análise da capacidade do REDOME/RENACORD em suprir as necessidades dos pacientes registrados no REREME**. 2011. Tese (Pós-Graduação em Oncologia) Inca. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/luis\\_fernando\\_bouzasanalise\\_da\\_capacidade.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/luis_fernando_bouzasanalise_da_capacidade.pdf)>

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Doação de Órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador. Brasília-DF, 2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos#transplantes>>

BURIN, Mariana Monteiro. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas com doador alternativo: haploidêntico ou não aparentado em um hospital público de Porto Alegre**. Dissertação (Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/199034/001093329.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

CASTRO JR, Cláudio Galvão de; GREGIANIN, Lauro José; BRUNETTO, Algemir Lunardi. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 77, n. 5, p. 345-360, Oct. 2001.

CRUZ, Luis Eduardo et al. Sangue de cordão umbilical para uso autólogo ou grupo de pacientes especiais. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, supl. 1, p. 36-44, May 2009. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000700007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000700007&lng=en&nrm=iso)>. access on 26 Oct. 2019. Epub May 15, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000027>.

Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. São Paulo: **ABTO**; 2009.

FERMO, Vivian Costa et al. Atitudes profissionais para cultura de segurança do paciente em unidade de transplante de medula óssea. **Rev. Gaúcha Enferm.**, Porto Alegre, v. 37, n. 1, e 55716, 2016.

FURLAN, Juliana Monteiro. **Estudos sobre o isolamento e expansão de células Natural Killer (NK) do sangue de cordão umbilical e placentário na presença de células mesenquimais.** 2016. Dissertação (Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/156001>>

GONÇALVES, Alice Dahme. **Caracterização das células natural killer (NK) circulantes no sangue periférico precocemente após o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH).** Dissertação (Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/179881/001059140.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

LÉGER, Chantal S; NEVILL, Thomas J. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: uma cartilha para o médico de cuidados primários. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = jornal da Associação Médica Canadense** vol. 170, 10 (2004): 1569-77. doi: 10.1503 / cmaj.1011625

MACHADO, Celina Angélica Mattos. **Alterações na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas no período de hospitalização.** Dissertação (Pós-Graduação em Enfermagem) Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/51242/R%20-%20D%20-%20CELINA%20ANGELICA%20MATTOS%20MACHADO%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

MARINHO, Daniela Hespanha. **Complicações precoces do transplante de célula-tronco hematopoiética não aparentado em pacientes pediátricos.** Dissertação (Pós-Graduação em Medicina Interna) Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/32190/R%20-%20D%20-%20DANIELA%20HESPANHA%20MARINHO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

MARQUES, Angela da Costa Barcellos et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas e qualidade de vida durante o primeiro ano de tratamento. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 26, p. e3065, 2018.

MATTOS, Daniela Santos. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas em pacientes com leucemias agudas.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina) Instituto Brasileiro de Medicina de Reabilitação, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://www.ibmr.br/files/tcc/transplante-de-celulas-tronco-hematopoieticas-aiogenicas-em-pacientes-com-leucemias-agidas-daniella-santos-mattos.pdf>>

MOREIRA CORGOZINHO, Marcelo; GOMES, Jacqueline R.A.A.; GARRAFA, Volnei. Transplantes de Medula Óssea no Brasil: Dimensão Bioética. **Rev.latinam.bioet.**, Bogotá, v. 12, n. 1, p. 36-45, June 2012. Available from <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1657-47022012000100004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-47022012000100004&lng=en&nrm=iso)>. access on 03 Nov. 2019.

OLIVEIRA, Érika Arantes de et al. Repercussões psicológicas do transplante de medula óssea no doador relacionado. **Psicol. cienc. prof.**, Brasília, v. 27, n. 3, p. 430-445, Sept. 2007.

PAULI, Jandir. Doação organizacional em face ao mercado de órgãos: uma análise do modelo brasileiro de transplantação. **Nova econ.**, Belo Horizonte, v. 29, n. 1, p. 339-363, Apr. 2019. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-63512019000100339&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-63512019000100339&lng=en&nrm=iso)>. access on 16 Nov. 2019. Epub May 09, 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6351/3528>.

PAZ, Alessandra Aparecida. **Características dos doadores de medula óssea e seu impacto no desfecho dos pacientes submetidos a Transplante alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. 2015. Dissertação (Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/118328>>

PEREIRA, Lygia da Veiga. A importância do uso das células tronco para a saúde pública. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 07-14, 2008.

PEREIRA, Noemi F. et al. Seleção de doador de medula óssea ou sangue periférico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 03-05, May 2010. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842010000700002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700002&lng=en&nrm=iso)>. access on 16 Nov. 2019. Epub Apr 02, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000022>.

PONTES, Letícia; GUIRARDELLO, Edinêis de Brito; CAMPOS, Claudinei José Gomes. Demandas de atenção de um paciente na unidade de transplante de medula óssea. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 154-160, Mar. 2007.

REDOME. Instituto Nacional do Câncer. **Registro Nacional de doadores voluntários de Medula Óssea**. Rio de Janeiro-RJ, 2019. Disponível em: <<http://redome.inca.gov.br/>>.

RODRIGUES, Felipe Valle Fortes. **Avaliação do potencial imunomodulador de células-tronco mesenquimais isoladas a partir de polpa dental, tecido adiposo e medula óssea**. 2015. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Médicas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/119426>>

RUIZ, Milton A. et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas como opção no tratamento de doenças não hematológicas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, supl. 1, p. 68-74, May 2009. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000700011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000700011&lng=en&nrm=iso)>. access on 16 Nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009000700011>.

SILVA JUNIOR, Francisco C. da; ODONGO, Fatuma C. A.; DULLEY, Frederico L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, supl. 1, p. 53-58, May 2009. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000700009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000700009&lng=en&nrm=iso)>. access on 16 Nov. 2019. Epub May 22, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000032>.

SILVA, Maria Elizabeth Rossi da; MORY, Denise; DAVINI, Elaine. Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 166-180, Mar. 2008. Available from

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302008000200004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000200004&lng=en&nrm=iso)>. access on 15 Nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000200004>.

SOUZA, Gisele de Paula e Silva Carneiro Mendes et al. Caracterização epidemiológica de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas em um centro de referência de Curitiba, Paraná, Brasil, 2011-2015. **Rev. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**. (Pós-Graduação em Saúde Coletiva) Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2018. Disponível em: <<https://www.portalnepas.org.br/abcshs/article/view/1014/805>>

VALIM, Vanessa de Souza. **Atividade anti-tumoral estimulada pela infusão de células-tronco mesenquimais utilizadas no tratamento da doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECHA) resistente a esteroides**. 2017. Tese (Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/169585>>

VIDOTTO, Francelise Lina. **Estratégia de conscientização pública para doação de órgãos, baseada no ensino sobre o polimorfismo do complexo HLA**. 2015. Monografia (Especialização em Genética) Universidade Federal do Paraná. Disponível em: <<https://www.acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/42325/R%20-%20E%20-%20FRANCELISE%20LINA%20VIDOTTO.pdf?sequence=1>>

VOLTARELLI, Júlio C. et al. Consenso brasileiro para transplante de células-tronco hematopoéticas para tratamento de doenças autoimunes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 125-135, May 2010. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842010000700018&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700018&lng=en&nrm=iso)>. access on 16 Nov. 2019. Epub Apr 23, 2010. <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000023>>

WESTPHAL, Ricardo João et al. Transplante Autólogo de Células-Tronco Adultas para Tratamento da Cardiomiopatia Dilatada Idiopática. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 103, n. 6, p. 521-529, Dec. 2014. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2014002400011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014002400011&lng=en&nrm=iso)>. access on 27 Nov. 2019. Epub Nov 04, 2014. <<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140164>>

ZAMBONATO, Bruna Pochmann. **Boas práticas clínicas e aspectos regulatórios em pesquisas com terapia celular**. 2016. Dissertação (Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/151496>>



## AGRADECIMENTOS

Quero começar meus agradecimentos pelo princípio de tudo, Aquele que me deu a vida e permitiu que em mim a luz fizesse morada! A Deus, toda honra e toda glória agora e para sempre, amém. Pois, até aqui a mão Dele me sustentou! Ao Espírito Santos por ter me dado sabedoria e discernimento em todos os momentos de minha vida, a Maria mãe do meu Senhor e minha mãezinha amada por me cobrir com seu manto sagrado, me proteger, guiar e interceder por mim junto ao seu filho Nosso Senhor Jesus Cristo, meu mais fiel amigo e companheiro!

Obrigada a todos os anjos, santos e espíritos de luz que formaram um batalhão de fé, forças, caridade, misericórdia e amor junto a mim.

Obrigada minha mãe Elizabeth Lúcia Gusmão, por nunca ter desistido de mim, por ter sido a base sólida dessa construção e ter carregado tijolo por tijolo para erguer a mulher que eu sou. Você é meu maior exemplo de mãe, mulher guerreira, honesta, digna e trabalhadora, obrigada por ter substituído tão bem minha ausência perante as minhas filhas. Te amo!

Obrigada as minhas filhas Letícia Stephanie Flor e Maria Clara Moura pelo amor, carinho, dedicação, compreensão e amizade que me deram forças para continuar, vocês são minha vida, amo incondicionalmente as duas. Mamãe pede desculpas por toda ausência materna nesses cinco longos anos, mas foi preciso, foi por vocês!

Obrigada aos meus irmãos Geová Gusmão e Geisel Gusmão, por estarem ao meu lado sempre, me ajudando como podem e sendo exemplos de homens de bem, dignos e honestos. Aqueles a quem tenho referência de Pai. Amo vocês.

Obrigada aos meus amados velhinhos Silvio e Josefa Gusmão (In memorian), a Ele que me ensinou o que era o amor, dedico meus conhecimentos pois era o que mais sonhava para seus descendentes. Eis que aqui está mais uma neta que conclui uma graduação e que só conheceu essa instituição por causa do Senhor, que me presenteou me dando a oportunidade de entrar primeiro pela porta de um concurso público como funcionária, posteriormente como aluna. A voinha, pela mulher de fibra que era e ensinou suas netas a ser. Que Deus os guarde como tesouros ai no céu, aqui sentimos saudades, amo vocês.

Obrigada a minha família, Tios, Tias, Primos, Primas, Sobrinhas e cunhadas pelo amor e união que nos mantém juntos. Amo vocês.

Agradeço com amor a Madalena, Maria José, Mércia e Inalda Maciel (In memorian) por ter cuidado tão bem das minhas filhas durante minha ausência, pelo apoio, amizade e carinho. Por ter me dado a honra de junto a minha família, fazer parte da família de vocês.

Obrigada de coração aos inúmeros amigos/irmãos que a vida me deu, não esquecerei cada gesto de amor, companheirismo e amizade que compartilharam comigo, estando nos melhores e piores momentos da minha trajetória e mesmo assim não desistiram de mim. Amo vocês.

Agradeço até aqueles que por um motivo ou outro não fazem mais parte dos meus dias, pois independente das situações que nos distanciam, vocês ainda sim, estarão nas minhas melhores recordações.

Agradeço com amor, aos meus amigos da UEPB, Andréia, Cristiane, Felipe, que foram meus braços dentro do nosso trabalho, permitindo que meu sonho pudesse virar realidade, e a todos que fazem parte dessa família que me ajudaram em diversos momentos, estiveram ao meu lado torcendo, cuidado, lutando comigo e tornando os meus dias mais leves e felizes.

Obrigada a minha amiga Ana Luzia Batista, por ter me acolhido num momento tão complexo como o final deste curso, e dividido comigo sua vida, família, casa e seu conhecimento, me impulsionando a concluir mais essa fase com sucesso e gratidão. Te amo.

Obrigada aos amigos que o curso de Farmácia me deu, vocês são orgulho para mim. Ter convivido com tantas almas diferentes e afins, ter ouvido e presenciado tantas histórias me fazem brilhar os olhos da alma e aquecer o coração, o mundo é de vocês. Cresci muito compartilhando cada universo particular e podendo fazer parte da vida de cada um.

Obrigada a todas as equipes de estágio por onde passei, no Manoel Jácome, Redepharma, Hospital de Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes. Os profissionais que me acolheram foram espelhos e essenciais para o fortalecimento da profissional que almejo ser.

Com carinho aos meus Mestres, agradeço não só o conhecimento adquirido, mas a oportunidade de convivência num meio tão especial como o de vocês. Nunca esquecerei cada palavra de apoio, cada gesto de carinho, cada olhar maduro sobre as diversas situações da vida em que me encontrei. Com vocês aprendi não só as técnicas e como saber usa-las, mas aprendi a me superar, a não desistir, a buscar sempre mais e por fim o mais especial, a ser uma profissional humana! Aprendi que meus pacientes, serão sempre o amor de alguém. E sendo assim, prometo honrar com meu compromisso, dando o melhor de mim, me espelhando sempre em vocês.

Agradeço com carinho aos Técnicos deste departamento, pois sem vocês o trabalho seria mais difícil e nossos dias não teriam as mesmas cores.

Agradeço a minha amada banca, Professora Letícia Mayer, Professora Dra. Narlize Silva Lira Cavalcante, por ter aceitado meu convite, me proporcionando um momento ímpar. Estou muito feliz e realizada por tê-las comigo.

E Por fim, a minha amada orientadora, que me olhou com olhos de carinho e amor quando a fiz o convite, não pensou duas vezes para aceitar meu desafio e se fez presente nos seis últimos meses mais difíceis do meu curso. Me dando apoio e transferindo uma pequena e singular parte do seu conhecimento, somando nos meus dias. Com gratidão em meu coração, afirmo que foi uma das melhores escolhas que já fiz. Obrigada Professora Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima.

“As mãos que ajudam são mais santas que os lábios que rezam.”  
(Madre Tereza de Calcutá)