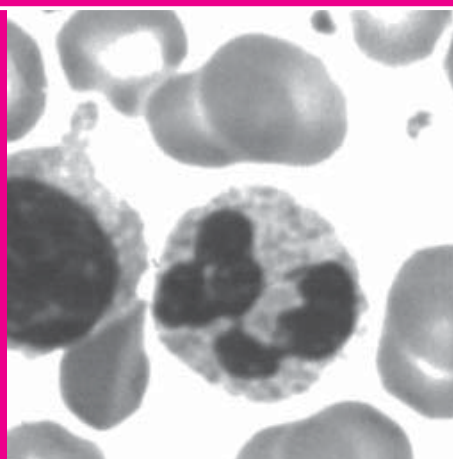




Rua Sérgio Tomás, 608  
Bom Retiro - São Paulo - SP  
CEP: 01131-010  
Tel.: (11) 3361-9900  
abrale@abrale.org.br  
[www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br)





Transplante de células-tronco  
do sangue e da medula:  
*Leucemia, Linfoma e Mieloma*



## Introdução

Este livreto tem por objetivo fornecer informações para pacientes, e seus familiares, sobre a utilização do transplante de células-tronco periféricas ou de medula para o tratamento de leucemia, linfoma ou mieloma. Um glossário ao final do livreto poderá ajudar o leitor a entender os termos técnicos. Nós esperamos que todas essas informações possam auxiliar. Comentários com o intuito de esclarecer as informações fornecidas ou a adição de informação que possa ser de ajuda serão bem-vindos.

Entre os anos 70 – quando o registro de transplantes teve início através da inscrição de pacientes transplantados – e hoje, a frequência do transplante de células-tronco para o tratamento de doenças onco-hematológicas aumentou de centenas para milhares de pacientes transplantados por ano. Anualmente, 9 mil pessoas na América do Norte submetem-se ao transplante de células-tronco para a leucemia, o linfoma ou o mieloma. O procedimento continua a ser aprimorado em antecipação à idéia de torná-lo disponível a um número cada vez maior de pacientes. Antes de descrevermos a técnica e suas aplicações adicionais, uma breve definição de sangue e medula normais será fornecida.

*Esta publicação foi desenvolvida para fornecer informações precisas e confiáveis referentes ao assunto em questão. É distribuída pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALE como parte de um serviço público, apenas com o propósito informativo, fazendo-se entender que a ABRALE não está envolvida no fornecimento de serviços médicos ou de outros profissionais.*

**Revisão: Dr. José Salvador**

## ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Fundada em setembro de 2002 e dirigida por pacientes e familiares de todo o país, a ABRALE conta com a participação e o apoio de um Comitê Científico Nacional e possui atualmente vários núcleos regionais. Seu objetivo é multiplicar esforços e experiências para tornar os tratamentos de linfoma e leucemia empregados no Brasil uma referência mundial.

### Missão

Desenvolver e disseminar conhecimentos para que a terapêutica ideal das doenças onco-hema-tológicas esteja disponível em todas as cidades do país, buscando homogeneidade de trata-mentos, disponibilização de medicamentos, informação e apoio aos pacientes, familiares, médicos e profissionais da saúde.

### O que fazemos?

- Suporte aos pacientes e familiares, fornecendo informações, esclarecimentos e orientações sobre os tipos de linfoma e leucemia.
- Apoio psicológico, emocional e jurídico.
- Negociações em diversos níveis com o poder público para que o melhor tratamento seja padronizado em todo país e disponibilizado ininterruptamente para todos os pacientes de linfoma e leucemia.
- Realização de conferências para pacientes, familiares e profissionais da área da saúde, com participação dos melhores profissionais do país e do exterior, buscando valorizar e humanizar a relação médico-paciente e melhorar continuamente os tratamentos.
- Eleição e coordenação de "núcleos regionais" nas principais cidades brasileiras para que seja possível oferecer atendimentos e esclarecimentos a um maior número de pacientes, familiares e profissionais da saúde.
- Organização de palestras e encontros para pacientes e familiares.
- Incentivo para a criação e a atuação efetiva de sub-comitês formados por profissionais de saúde da onco-hematologia para projetos nacionais nas áreas de enfermagem, casas de apoio, nutrição, psicologia, recreação, terapia ocupacional, serviço social, entre outras. A ABRALE espera, assim, obter constante aprimoramento e padronização dos tratamentos oferecidos e multiplicar mais facilmente os muitos exemplos de sucesso.
- Contribuição para a atualização e educação de médicos e profissionais da saúde.
- Motivação, elaboração e coordenação de campanhas nacionais de conscientização para temas que possam gerar melhorias para os tratamentos de linfoma e leucemia. Ex.: doação de medula óssea, doação de sangue, diagnóstico etc.
- Participação em entidades internacionais para fortalecimento institucional e troca de experiência com países que estão mais avançados que o Brasil, quanto aos tratamentos empregados.
- Participação em eventos médicos para divulgar a associação, o trabalho realizado e as informações que a Associação disponibiliza a respeito de cada tratamento.
- Realização anual de inúmeros eventos beneficentes para captação de recursos.
- Elaboração de material didático a respeito de cada patologia em linguagem de fácil compreensão, como vídeos, CDs, manuais etc.

**Contate a ABRALE e saiba qual o Núcleo Local mais próximo e como você pode participar.**

A ABRALE, por ser uma organização não-governamental e sem fins lucrativos, depende única e exclusivamente de fundos angariados por doações voluntárias e rendas obtidas em eventos promovidos pela Associação, tais como leilões de objetos de arte recebidos como doação, chás e jantares beneficentes etc. Portanto, se você tiver condições, colabore conosco para incrementarmos nossa capacidade de atendimento.

Contribuição  
voluntária  
R\$ 5,00  
por exemplar

**Colabore enviando-nos informações e/ou revisões, pois nosso intuito é o de cada vez mais aprimorar e atualizar o conteúdo de nossas publicações.**

**AGUARDAMOS SUA PARTICIPAÇÃO!**

**w w w . a b r a l e . o r g . b r**



## Índice

Sangue e Medula Normais . . . . .	2
As origens do Transplante . . . . .	4
Razões para a Utilização do Transplante . . . . .	6
Doenças de Deficiência Imunológica . . . . .	6
Doenças Hereditárias das Células Sangüíneas . . . . .	7
Outras Disfunções Hereditárias . . . . .	8
Aplasia da Medula . . . . .	8
Leucemia, Linfoma, Mieloma . . . . .	9
Decidindo sobre a Utilização no Transplante de Células-Tronco para a Leucemia, o Linfoma ou Mieloma. . .	12
Busca de Doador Compatível . . . . .	13
Tipos de Células-Tronco . . . . .	16
Medula . . . . .	16
Sangue . . . . .	17
O sangue do Cordão Umbilical e da Placenta. . . . .	19
Depleção do Linfócito T . . . . .	20
Procedimentos para Purificação da Célula-Tronco . . . . .	21
Tipos de Transplantes de Células-Tronco. . . . .	21
Transplante Singênico . . . . .	21
Transplante Alogênico . . . . .	21
Transplante Autólogo . . . . .	23
Purificação Autóloga da Medula . . . . .	25
O Procedimento do Transplante . . . . .	26
Condicionamento . . . . .	26
Transplante Não-Mieloblástico . . . . .	26
Infusão das Células-Tronco . . . . .	28
O Período Pós-Transplante Imediato . . . . .	28
Problemas Especiais . . . . .	29
Infecções . . . . .	30
Doença do Enxerto <i>Contra</i> o Hospedeiro. . . . .	31
Deixando o Hospital . . . . .	33
Cuidados Posteriores . . . . .	34
Aspectos Sociais e Emocionais . . . . .	35
Glossário* . . . . .	38

\* *Palavras no glossário estão em itálico na primeira vez em que aparecem no texto.*

## Sangue e Medula Normais

O sangue é composto por plasma e células suspensas no plasma. O plasma é predominantemente constituído de água, onde vários elementos químicos estão dissolvidos. Esses elementos incluem proteínas, hormônios, minerais, vitaminas e anticorpos, incluindo aqueles que desenvolvemos através de nossa própria imunidade. As células, por sua vez, incluem os glóbulos vermelhos, as plaquetas, os neutrófilos, os monócitos, os eosinófilos, os basófilos e os linfócitos.

Os glóbulos vermelhos constituem metade do volume do sangue. A hemoglobina, proteína que retira o oxigênio dos pulmões e o transporta para as células, é o seu principal componente. As plaquetas são células pequenas (um décimo do tamanho do glóbulo vermelho) que ajudam a estancar sangramentos caso a pessoa sofra algum trauma. Por exemplo, se o indivíduo se corta, os vasos sanguíneos que transportam o sangue se rompem. As plaquetas se grudam à superfície rompida do vaso, unem-se e vedam o local do sangramento. Com isso, a parede do vaso cicatriza-se no local do coágulo e retorna a seu estado normal.

Os neutrófilos e os monócitos são glóbulos brancos. Eles são fagócitos (ou células comedoras) porque podem ingerir bactérias ou fungos e com isso matá-los.

Diferentemente dos glóbulos vermelhos e das plaquetas, os glóbulos brancos deixam o sangue e movem-se através dos tecidos onde eles podem ingerir as bactérias ou fungos invasores e auxiliar a cura de uma infecção. Os eosinófilos e os basófilos são dois tipos adicionais de glóbulos brancos que participam das reações alérgicas.

A maioria dos linfócitos, outro tipo de glóbulo branco, está nos gânglios linfáticos, no baço e nos vasos linfáticos, apesar de alguns entrarem no sangue. Há três grandes grupos de linfócitos: as células T, as células B e as células NK, de Natural Killer.



## Trombocitopenia

Uma diminuição abaixo do normal no número de plaquetas do sangue.

## Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV)

É o agente que conduz ao desenvolvimento da Síndrome de Imunodeficiência adquirida (AIDS). Pessoas infectadas com o vírus do HIV têm um risco elevado de desenvolvimento de linfoma. Os linfomas são do tipo de célula B e podem envolver o cérebro ou espalharem-se muito pelo corpo quando da ocorrência da doença. Frequentemente os linfomas são complicados por infecções comuns ou raras, devido a suscetibilidade das pessoas infectadas pelo HIV. “Oportunista” é o termo aplicado às infecções por bactérias, vírus, fungos ou protozoários em que indivíduos com um sistema imunológico normal não estariam suscetíveis. Estes organismos aproveitam-se da oportunidade oferecida pela imunodeficiência, especialmente pela deficiência sinalizada dos linfócitos T causadas pela infecção do HIV.

A medula óssea se localiza na parte esponjosa dos ossos chatos, onde o desenvolvimento das células do sangue acontece. Todos os ossos possuem medula ativa no nascimento. Quando as pessoas atingem a fase adulta, os ossos das mãos, pés, braços e pernas perdem a medula funcional. As vértebras, ossos dos quadris, os ossos dos ombros, das costelas, os ossos da caixa torácica e do crânio contêm a medula que está ativamente produzindo os glóbulos vermelhos.

O processo de formação das células sangüíneas é chamado de hematopoese. Um pequeno grupo de células, as chamadas células-tronco, são responsáveis por produzir todos os constituintes celulares da medula. As células-tronco eventualmente desenvolvem-se em células específicas através de um processo de *diferenciação* (veja Figura 1).

Em pessoas saudáveis há células-tronco suficientes para manter a produção de novas células de sangue continuamente. Algumas células-tronco entram na corrente sangüínea e circulam pelo sangue. Elas estão presentes em um número bem pequeno e



**Figura 1.** A figura mostra um diagrama resumido do processo de hematopoese, responsável pelo desenvolvimento de células sangüíneas e linfáticas funcionais a partir de células-tronco

sequer podem ser contadas ou identificadas numa contagem usual, no hemograma, por exemplo. Sua presença no sangue é importante porque elas podem ser coletadas através de técnicas especiais e transplantadas para um receptor, se a quantidade de células-tronco obtidas for suficiente. Essa circulação das células-tronco da medula para o sangue e vice-versa ocorre também no feto. Esse é o motivo pelo qual, após o parto, o sangue do cordão umbilical pode ser utilizado como fonte de células-tronco para transplantes.

Em resumo, as células sanguíneas se originam na medula e quando estão completamente formadas e capazes de funcionar, deixam a medula e entram no sangue. Os glóbulos vermelhos e as plaquetas efetuam suas respectivas funções de transportar oxigênio e hemostasia (estancar sangramentos) nos vasos sanguíneos lesados. Os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos, os quais são coletivamente os glóbulos brancos do sangue, movem-se em direção aos tecidos, onde podem combater infecções tais como a pneumonia e realizar ainda suas outras funções.

## Origens do Transplante

Em meados do século XIX, cientistas italianos concluíram que a medula seria a fonte das células do sangue. Portanto, a idéia de que um fator no tecido de formação do sangue de uma pessoa poderia restaurar a medula anormal de uma outra pessoa já havia sido considerada há um século. Algumas pessoas pensavam que esse fator era um elemento químico que poderia ser transferido através da ingestão da medula por via oral. Na virada do século XX, cientistas começaram a formular a idéia de que um pequeno número de células na medula poderia ser responsável pelo desenvolvimento de todas as células do sangue. Eles começaram a referir-se a elas como “células-tronco”. Tentativas de utilização das células da medula de uma pessoa saudável para restaurar a função perdida pela medula de um paciente doente contam com pelo menos sessenta anos. Tentativas iniciais de transplante de medula em humanos foram muito mal sucedidas devido à falta de base científica.

Se o doador é um gêmeo idêntico, o transplante é chamado “singênico”, termo médico que significa geneticamente idêntico. Se o doador não é um gêmeo idêntico, o transplante é chamado “alogênico”, indicando que é da mesma espécie e, na prática, quase sempre compatível com o tipo tissular. O termo “compatível não relacionado” é aplicado a doadores recrutados a partir de programas de triagem de grandes populações que buscam os raros indivíduos que apresentam tipo tissular muito semelhante ao do paciente.

Infelizmente a técnica de coleta da medula de um paciente, congelando-a e devolvendo-a ao mesmo após quimioterapia ou radioterapia intensiva, tem sido designada “transplante autólogo” ou “autotransplante”. O termo é inapropriado, pois o termo transplante significa a transferência de tecido de um indivíduo para o outro. Essa técnica deveria ser conhecida como “infusão autóloga de medula”.

### Transplante de Células-Tronco entre Alógenos

Transferência de células-tronco de um indivíduo doador para um receptor que não é seu gêmeo idêntico. Na prática, procura-se encontrar um doador que apresente tipo tissular bastante similar ao do receptor, fazendo-se a comparação entre o HLA de ambos. Quanto maior a similaridade, maior a probabilidade que o transplante seja bem sucedido e que reações prejudiciais sejam minimizadas. Os irmãos apresentam as maiores probabilidades de serem compatíveis. No entanto, outros membros da família e também doadores compatíveis não relacionados podem ser suficientemente similares para que o transplante seja bem sucedido em casos onde não haja um doador perfeitamente compatível e onde a severidade da doença justifica o risco. No tratamento da leucemia, do linfoma e do mieloma as células a serem transplantadas são células-tronco pluripotenciais, que são, porém, misturadas com outras células sanguíneas ou da medula quando infundidas.

### Transplante da Medula Óssea

(veja Transplante de Células-Tronco)

grande volume de plaquetas do sangue que circula pelo aparelho de aférese; em seguida os glóbulos vermelhos e o sangue são retornados ao doador. A vantagem das plaquetas de um único doador é que o paciente não é exposto a diferentes antígenos de plaquetas de indivíduos diferentes e é menos provável que ele desenvolva anticorpos contra as plaquetas doadas. A transfusão de plaquetas de HLA compatível pode ser obtida de um doador que tenha laços de sangue com o paciente e apresente um tipo de tecido com HLA idêntico ou muito parecido. As plaquetas são coletadas por aférese.

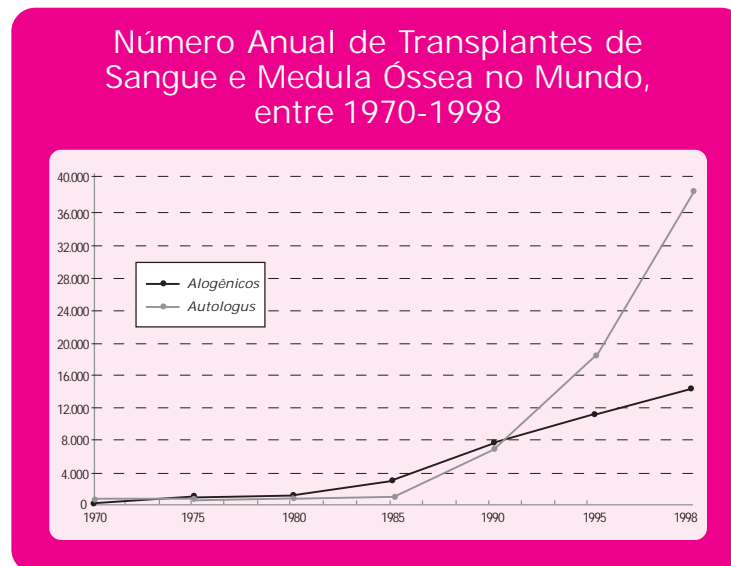
### Transplante de Células-Tronco

Técnica desenvolvida para restaurar a medula gravemente lesada de um paciente. Tais lesões podem ocorrer devido a uma falha primária da medula, à destruição da medula por doença ou à exposição intensiva a substâncias químicas ou radioativas. A fonte do transplante costumava ser a medula de um doador saudável que apresentava o mesmo tipo de HLA do paciente; geralmente um irmão ou uma irmã. Programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco, porém com um tipo de tecido compatível. Essa abordagem requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar.

Especificamente, o produto transplantado é uma fração muito pequena das células da medula denominadas células-tronco. Essas células-tronco não somente se localizam na medula como também circulam no sangue. Elas podem ser coletadas do sangue de um doador através do uso de um agente ou agentes que provocam a liberação de um grande número das mesmas no sangue, onde são coletadas através de aférese. As células-tronco circulam em grandes números no sangue do feto e também podem ser obtidas do sangue, da placenta ou do cordão umbilical após o nascimento. A coleta, congelamento e armazenamento de “sangue do cordão umbilical” proporcionam uma fonte alternativa de células-tronco para transplantes. Como tanto o sangue como a medula são ótimas fontes de células para transplante, o termo “transplante de medula óssea” tem sido substituído pelo termo “transplante de células-tronco” para esses procedimentos.

O transplante de medula como uma forma de tratamento começou a ser explorado cientificamente ao final da Segunda Guerra Mundial. As células-tronco da medula são muito sensíveis aos efeitos causados pela radiação. Assim, o dano da medula era um efeito colateral importante e potencialmente letal pela sua exposição à bomba atômica ou a acidentes causados pela indústria de armas atômicas. No final dos anos 40, estudos sobre o transplante de medula como forma de tratamento à radiação – exposição de combatentes ou civis foram estimulados pela Comissão de Energia Atômica, preocupada com a propagação da tecnologia nuclear e de armas.

A idéia de que desordens médicas que afetam as células do sangue ou a formação das células de imunidade poderiam ser curadas através do transplante de medula encorajaram a pesquisa também por parte de cientistas civis. Seus esforços de pesquisas conduziram ao atual sucesso do transplante de células-tronco como uma forma de tratamento médico e de seu aumento de disponibilidade para os pacientes (veja Figura 2).



**Figura 2:** Número de transplantes realizados no mundo segundo a International Bone Marrow Transplant Registry.

## Razões para a Utilização do Transplante

O fundamento lógico para o transplante de células-tronco está baseado no fato de que todas as células do sangue (como glóbulos vermelhos, fagócitos e plaquetas, por exemplo) e as células de imunidade (linfócitos) nascem das células-tronco que estão presentes na medula.

Para se obter células-tronco em número apropriado para o transplante, utiliza-se um equipamento chamado máquina de aférese. O sangue é centrifugado e as células sangüíneas são separadas de acordo com o seu peso. As células mononucleares em cujo conteúdo estão as células-tronco, são obtidas em compartimento separado. Todos os demais componentes do sangue são devolvidos ao paciente.

O sangue é uma fonte cada vez mais freqüente de células-tronco para transplante. Assim, os transplantes de medula de ósea, ou TMO como um termo genérico para o procedimento, vêm sendo modificados para significar transplante de medula ou de sangue, permitindo a utilização contínua do acrônimo familiar, TMO. Em muitos casos, o termo transplante de células-tronco (ou TCT) tem sido mais utilizado por ser mais específico.

## Doenças Tratadas através do Transplante de Células-Tronco

### Doenças de Deficiência de Imunidade

Crianças nascidas com sérios problemas de deficiência imunológica são incapazes de produzir os linfócitos, as células que auxiliam o corpo a combater infecções.

Na falta dos linfócitos normais e de função imunológica adequada, essas crianças podem enfrentar freqüentemente infecções que lhes causem risco de vida. Os linfócitos (descendentes das células-tronco) podem ser restaurados através do transplante de células-tronco. O transplante é facilitado pelo receptor que é deficiente de células de imunidade. Isso faz com que seja incomum que o receptor rejeite as células-tronco do doador.

## Terapia

O tratamento curativo da leucemia, linfoma ou mieloma tem fases distintas. A terapia de indução refere-se aos métodos usados para destruir células leucêmicas visíveis no sangue e medula, para favorecer a remissão, o que resulta no retorno de células sanguíneas normais. Tratamento de consolidação refere-se ao tratamento adicional depois da indução à remissão. Frequentemente, altas doses de drogas são utilizadas em vários períodos curtos de tratamento. O objetivo é diminuir a concentração de células leucêmicas residuais. Quanto maior a redução de células leucêmicas, maior é a probabilidade das defesas naturais vencerem a doença e resultarem em remissão de longo termo. Tratamento de manutenção ou de continuação refere-se à administração de medicamentos por longos períodos de tempo, meses ou anos, normalmente em doses mais baixas que na terapia de consolidação. Junto com a quimioterapia, o tratamento de leucemia ou linfoma também inclui a radioterapia e terapias auxiliares como o uso de antibióticos, produtos do sangue e citocinas.

## Tolerância

É um acontecimento muito importante no sucesso do transplante em longo prazo. Após um certo tempo, geralmente cerca de um ano, os linfócitos T prévios do hospedeiro morrem, e novos linfócitos são formados a partir das células-tronco do doador que foram enxertadas. Elas “adaptam-se” ao novo hospedeiro e param de atacar as células do receptor. Se a tolerância estiver presente, o sistema imunológico não mais estará distraído e poderá servir ao paciente trabalhando eficientemente para protegê-lo contra os micróbios. Os riscos de infecção voltam a ocorrer da mesma forma que para uma pessoa saudável. A terapia de imunossupressão pode ser interrompida.

## Transfusão de Plaquetas

A transfusão de plaquetas é frequentemente utilizada para o tratamento de suporte para o tratamento das leucemias ou linfomas. As plaquetas podem ser coletadas de vários doadores sem parentesco com o paciente e administradas como “plaquetas coletadas de doadores aleatórios”. Plaquetas por aférese utilizam um único doador. Essa técnica remove um

medula. Isso pode ser importante de forma a desobstruir os nichos especiais em que se abrigam as células-tronco transplantadas para enxertar. Terceiro, se o paciente estiver sendo transplantado devido a uma malignidade hematológica, essa terapia intensiva servirá para reduzir de forma gigantesca quaisquer células remanescentes do tumor.

### Remissão

Desaparecimento completo de uma doença, geralmente como resultado do tratamento. Os termos “completa” ou “parcial” são utilizados para modificar o termo remissão. Remissão completa significa que não existe mais nenhuma evidência da doença. Remissão parcial significa que o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém ainda há evidências residuais da doença.

### Resistência a Drogas Múltiplas

Característica das células que faz com que elas resistam simultaneamente ao efeito de várias classes diferentes de drogas. Há várias formas de resistência a drogas múltiplas, determinadas pelos genes que controlam a resposta celular a substâncias químicas. O primeiro mecanismo celular identificado de resistência a drogas múltiplas (MDR) relaciona-se à capacidade de bombeamento de várias drogas para o exterior da célula. Uma bomba na parede celular ejeta rapidamente as drogas para fora da célula, impedindo-as de atingir uma concentração tóxica. Nas células, a resistência a drogas pode estar relacionada à expressão dos genes que controlam a formação de grandes quantidades da proteína que impede as drogas de exercer efeito nas células malignas.

### Resistência ao Tratamento

Capacidade de uma célula viver e se dividir apesar de ter sido exposta a uma droga que geralmente mata células ou inibe seu crescimento. Isso é a causa de doenças malignas refratárias, em que uma porcentagem de células malignas resiste aos efeitos danosos de uma droga ou drogas. As células possuem várias maneiras de desenvolver resistência a drogas.

Conseqüentemente, esse tipo de transplante não requer pré-tratamento intensivo (regime de condicionamento) do receptor como a radiação ou a quimioterapia para suprimir o sistema imunológico.

## Doenças sérias das Células do Sangue por fatores Hereditários

O transplante de medula é atualmente utilizado para tratar doenças como a talassemia ou anemia falciforme, onde um gene mutante é herdado. O gene mutante se expressa somente nas células de formação do sangue. Nesse sentido, transplantes para esses pacientes são uma forma de terapia genética. As células-tronco de formação de sangue geneticamente anormais são substituídas por células de funcionamento normal. Um irmão ou irmã com o tipo de tecido compatível pode ser o doador de células-tronco. A diferença genética de certas características entre dois irmãos é uma vantagem nessa situação. O paciente pode ter a anemia falciforme (tendo recebido o gene mutante de ambos os pais) e o doador pode ter uma carreira dos genes e ter traços de célula falcêmica (tendo recebido o gene mutante da mãe ou do pai, mas não de ambos). Então, é possível que as células-tronco que vêm do irmão ou irmã possam vir a curar o paciente. Isso se explica pelo fato de pessoas com metade da carga genética acometida para a anemia falciforme e talassemia serem pessoas normais, geralmente sem crises ou apenas com mínimas alterações do sangue.

Avanços nas técnicas de transplante de células-tronco foram necessários para que o procedimento pudesse se tornar proveitoso em situações como essas. Tais doenças, ainda que freqüentemente sérias em suas manifestações, permitem que as pessoas atinjam a idade adulta. O alto risco e os efeitos colaterais graves do transplante limitam sua aplicação nesse ambiente até que avanços nas pesquisas conduzam a resultados aceitáveis em pacientes cuidadosamente selecionados. A decisão sobre quando e quem entre as pessoas com doença hereditária das células sangüíneas deve correr o risco do transplante e quando responsabilizar-se pelo

procedimento ainda está sob investigação, em especial na anemia falciforme.

## Outras Doenças Hereditárias

Há um outro grupo de doenças hereditárias no qual ocorre um defeito nos monócitos. Logo após o nascimento muitas anormalidades incluindo cegueira, retardamento mental, e sérias disfunções neurológicas podem desenvolver-se no recém-nascido afetado. Como todas as células de glóbulos brancos, os monócitos descendem das células-tronco. Se o defeito está nos monócitos, as células anormais podem ser substituídas através do transplante das células-tronco de um doador saudável compatível.

## Aplasia de Medula

O transplante de células-tronco tem sido utilizado com sucesso para restaurar a função da medula prejudicada. Esse tipo de doença representa uma falha na medula, referida como anemia aplástica, que pode ser induzida por drogas, auto-imunização, ou, mais raramente, por hereditariedade. Como resultado de exposição a certas drogas ou a um agente nocivo externo, tal como químicos ou uma exposição à radiação sem propósito, a falha na medula pode acontecer. Um ataque de auto-imunidade dos linfócitos do paciente nas células de formação do sangue na medula pode também causar a falha. Se essa doença for séria, a medula interrompe a produção das células do sangue. Essa alteração leva a um sério risco de hemorragia, devido à diminuição das plaquetas e de infecções recorrentes de difícil tratamento, provenientes da queda de glóbulos brancos. A capacidade de produção das células do sangue da medula pode ser severamente diminuída também por uma doença chamada anemia aplástica de Fanconi.

Em casos graves, nos quais se encontra um doador compatível na família ou banco de medula, a anemia aplástica pode ser tratada através do transplante de células-tronco. Nessa situação, o pré-tratamento do paciente com quimioterapia e/ou terapia de radiação é necessário para suprimir o sistema

esperançosamente curativo, tratamento citotóxico.

### Quimioterapia

Uso de substância química (drogas ou medicamentos) para eliminar células malignas. Inúmeras drogas foram desenvolvidas com esse objetivo; a maioria atua causando danos ao DNA das células. Quando o DNA é lesado, as células não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem sucedida, as células malignas devem ser pelo menos ligeiramente mais sensíveis às drogas que as células normais. Como as células da medula, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a essas drogas, efeitos colaterais nesses órgãos são comuns na quimioterapia; por exemplo, feridas na boca e perda de cabelo.

### Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Técnica para expandir quantidades de traços de DNA ou RNA, de forma que o tipo específico de um ou outro possa ser determinado. Essa técnica é útil na detecção de baixas concentrações de células de leucemia ou linfoma residuais, em número muito pequeno para que sejam detectadas ao microscópio. A técnica pode detectar a presença de uma célula da leucemia no meio de quinhentas mil a um milhão de células não leucêmicas. É necessário que haja uma anormalidade específica de DNA ou um marcador, como um oncogene, na célula de leucemia ou linfoma, para que ela possa ser identificada através dessa técnica.

### Recidiva

Trata-se de um retorno da doença após ela ter estado em remissão seguindo o tratamento.

### Regime de Condicionamento

O tratamento condicionador é a terapia intensiva à base de drogas citóxicas ou com drogas e radiação de corpo inteiro antes do transplante autólogo de células-tronco. A terapia serve para três propósitos. O primeiro é que ela deprime seriamente os linfócitos que são as células-chave no sistema imunológico. Sua ação auxilia a prevenir a rejeição ao enxerto de células-tronco. Segundo, ela diminui acentuadamente as células da

## Pancitopenia

Diminuição abaixo do normal da concentração dos três principais tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

## Petéquias

Pequenos pontos de sangramento na pele, resultantes de uma baixa contagem de plaquetas. Esses pequenos pontos hemorrágicos são frequentemente encontrados nas pernas, pés, tórax e braços. Desaparecem gradualmente quando a contagem de plaquetas aumenta.

## Plaquetas

Pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo do volume dos glóbulos vermelhos) que se aderem ao local onde houve injúria a um vaso sanguíneo e se agregam umas às outras, vedando o vaso sanguíneo lesado e interrompendo o sangramento.

## Pneumonia Intersticial

Trata-se de uma séria inflamação nos pulmões que pode ocorrer como um efeito tóxico da radiação total do corpo devido ao regime de condicionamento. As pequenas rotas e as pequenas separações entre os sacos de ar ficam congestionadas, inchadas, e a troca de oxigênio pode ser comprometida. Tipicamente, nenhuma infecção está presente, ainda que uma reação similar possa ocorrer como resultado de infecção.

## Purgação

A purgação é o processo pelo qual as células do tumor são removidas da medula ou da suspensão da célula do sangue que deverá ser utilizada no transplante autólogo. As

células-tronco utilizadas em um transplante autólogo são obtidas do paciente com leucemia, linfoma ou mieloma. Uma tentativa é feita para tratar o paciente e induzir a remissão antes das células-tronco serem colhidas. Mas algumas células não aparentes do tumor estarão, provavelmente, sempre presentes. A purgação é utilizada para tentar favorecer a minimização da volta das células do tumor para o paciente com as células-tronco após a aplicação de um intenso, e

imunológico e aumentar a probabilidade de sucesso. Quimioterapia ou radiação anteriores ao transplante diminuem o risco das células de imunidade do receptor rejeitarem as células-tronco transplantadas. Além disso, por causa da doença, é freqüente o resultado de um ataque pelos linfócitos do próprio paciente nas células do sangue em desenvolvimento (doença da auto-imunidade), o tratamento condicionador ajuda o receptor a livrar-se daqueles linfócitos desordenados. Depois do transplante, os linfócitos do doador e as células do sangue substituirão aquelas do receptor, curando assim a doença.

## Leucemia, Linfoma e Mieloma

Leucemias agudas, linfomas e mielomas múltiplos têm remissão e taxas de cura que aumentam em relação à quantidade de quimioterapia aplicada ao paciente. Grandes doses de quimioterapia e/ou radiação são necessárias para destruir as células doentes. Entretanto, essas terapias intensivas podem destruir também as células normais da medula. A capacidade da medula de produzir células saudáveis de sangue é tão seriamente prejudicada após dosagens elevadas de quimioterapia e radioterapia, necessárias para tratar a doença quando persistente ou de recaída, que poucos pacientes sobreviveriam a esse tipo de tratamento. Eles poderiam sucumbir devido a infecções (pela falta de glóbulos brancos) ou por hemorragia (devido a falta de plaquetas no sangue) ou pela persistência da doença, apesar dos tratamentos agressivos.

De forma a administrar grandes doses de quimioterapia ou terapia de radiação, médicos especializados em transplante desenvolveram o transplante de células-tronco como um método para restaurar a produção de células normais de sangue na hora e forma certas. Com a infusão de células-tronco suficientes de um doador próximo e compatível, a função da medula e a produção das células do sangue são rapidamente restauradas e de maneira suficiente a permitir a recuperação de um tratamento intensivo. Após várias décadas de pesquisa, descobertas e experiências clínicas, o transplante de células-tronco alógeno pode ser utilizado de forma bem

sucedida para curar pacientes que estejam enquadrados em um grupo de alto risco de recaída, que não respondem totalmente ao tratamento, ou ainda aqueles que reincidem após o tratamento ter sido bem-sucedido anteriormente (veja tabela 1). Em algumas

**Tabela 1. Doenças Hematológicas Malignas Nas Quais o Transplante Alogênico de Células-Tronco Tem Sido Utilizado**

<b>Leucemia Mielóide Aguda (todos os sub-tipos)</b>	<b>Linfoma de Hodgkin (se resistente a tratamento ou se for recorrente)</b>
<b>Leucemia Linfóide Aguda de Adulto</b>	<b>Mielofibrose Idiopática (metaplasia mielóide agnogênica)</b>
<b>Leucemia Linfóide aguda da Infância (se for do tipo de alto risco ou se não entrar em remissão ou se recair)</b>	<b>Linfoma (todos os subtipos, se resistente a tratamento ou se for recorrente)</b>
<b>Leucemia Linfóide Crônica</b>	<b>Mieloma</b>
<b>Leucemia mielóide Crônica</b>	<b>Síndromes Mielodisplásicas</b>

circunstâncias, células-tronco *autólogas* (obtidas através da medula e do sangue do paciente) podem ser utilizadas.

Fatores como idade, condições médicas, probabilidade de resposta à malignidade do sistema de condicionamento e disponibilidade de um doador HLA compatível, são levados em consideração para se tomar a decisão pela utilização de um transplante alógeno.

mutação for resultante de uma anormalidade cromossômica, como uma translocação, ela pode ser detectada através de exame citogenético. Frequentemente a alteração do gene é sutil e testes mais sensíveis são necessários para que o oncogene seja identificado.

### Neutrófilos

Principal célula fagocitária (comedora de micróbios) do sangue. Essa célula sangüínea é a principal célula no combate às infecções. Frequentemente têm seu número diminuído em pacientes com leucemia aguda ou após quimioterapia, o que aumenta a suscetibilidade dos mesmos à infecção. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

### Neutropenia

Diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos do sangue (um tipo de glóbulo branco).

### Oncogene – Gene do Câncer

Gene mutante que é a causa de um câncer. Vários subtipos de leucemia mielóide aguda leucemia linfóide aguda e linfoma e praticamente todos os casos de leucemia mielóide apresentam consistentemente um gene que sofre uma mutação (oncogene).

### Oncologista

Médico que faz o diagnóstico e trata os pacientes com câncer. São normalmente especializados em medicina interna no caso de adultos, e quando tratam crianças, são neopediatras.

Oncologistas radioterapeutas especializam-se no uso de radiação para o tratamento do câncer. Já os cirurgiões oncologistas especializam-se no uso de procedimentos cirúrgicos para tratar o câncer. Esses médicos cooperam e colaboram para dar ao paciente o melhor tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) para os pacientes. Os oncologistas lidam com tumores sólidos. As leucemias, linfomas e mielomas são mais frequentemente tratadas pelos hematologistas. Há também a especialidade chamada Onco-hematologia que cuida dos cânceres do sangue.

tolerantes a doses mais baixas de drogas antes da infusão das células-tronco alogênicas. Esses transplantes têm sido utilizados em pacientes com leucemia crônica.

### Mitose

Processo pelo qual uma célula única se divide em duas células. Esse processo também é conhecido como divisão celular, replicação celular ou crescimento celular.

### Monócitos (Macrófagos)

Trata-se de um tipo de glóbulo branco que auxilia na luta contra as infecções. Os monócitos, juntamente com os neutrófilos, são os dois maiores devoradores de micróbios e células de destruição natural no sangue. Quando os monócitos deixam o sangue e entram no tecido, transformam-se em macrófagos. O macrófago nada mais é que o monócito em ação e pode combater infecções nos tecidos, ou servir para outras funções tais como a ingestão das células mortas (recolhendo o lixo).

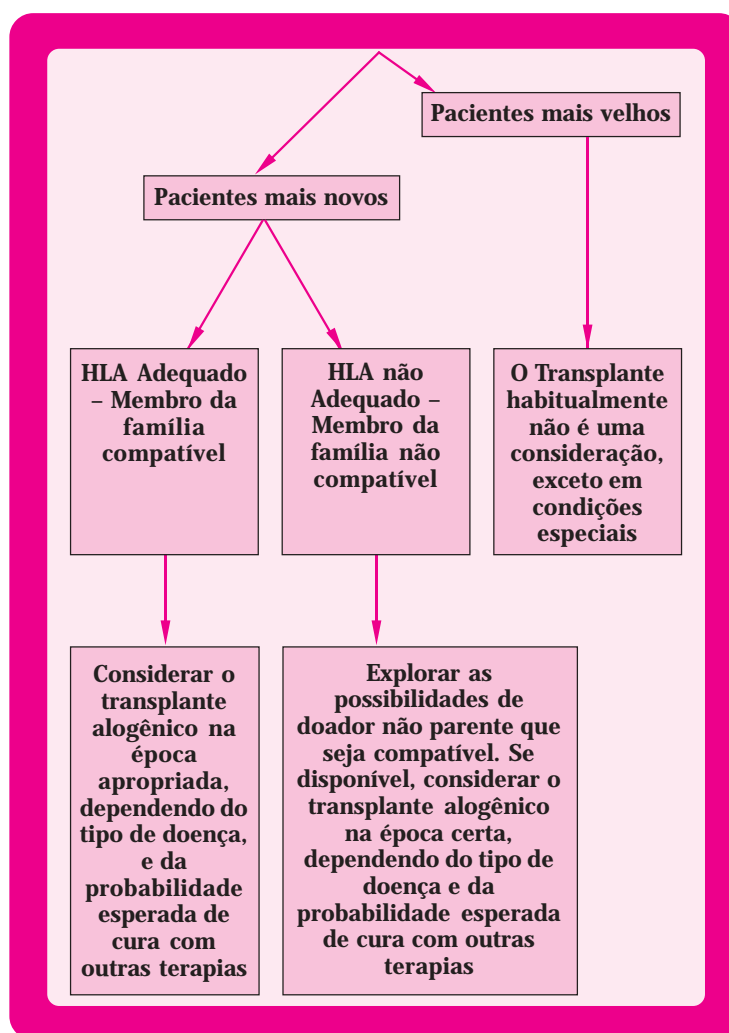
### Mutação

Alteração de um gene como resultado de uma lesão ao DNA de uma célula. Mutações de células germinativas ocorrem no óvulo ou no esperma, e são transmitidas de pai para filho. Mutações de células somáticas ocorrem em um tecido específico e podem resultar no crescimento da célula do tecido específico, transformando-se em um tumor. Na leucemia, linfoma ou mieloma, uma célula primitiva da medula ou de um linfonodo sofre(m) uma(s) mutação(ões) que leva(m) à formação de um tumor. Nesses casos, os tumores geralmente se encontram amplamente disseminados quando são detectados; geralmente envolvem a medula ou os gânglios em muitos locais.

### Mutação Somática

Alteração de um gene nas células de um tecido específico, fazendo com que ele se transforme em um gene causador de câncer, ou oncogene. Essa mutação é denominada “somática” para que possa ser distinguida da mutação de células germinativas, que pode ser passada de pai para filho. A maioria dos casos de leucemia é provocada por uma mutação somática de uma célula primitiva da medula (formadora de sangue). Se a

Assim, leucemia, linfoma e mieloma, se responderem pobremente à terapia padrão, ou se características biológicas que indiquem evolução de forma agressiva estiverem presentes e predispostas a uma resposta pobre à quimioterapia, o paciente poderá então ser tratado com quimioterapia e/ou radioterapia muito intensa, necessárias ao transplante de células-tronco complementar.



**Figura 3**

## A decisão de Utilizar um Transplante de Células-Tronco em Casos de Leucemia, Linfoma ou Mieloma

Duas perguntas centrais devem ser respondidas quando se estiver considerando um transplante para um paciente enfraquecido: Um transplante de células-tronco será mais apropriado para a cura da doença do que outras formas de terapia? Há um doador compatível disponível como uma fonte de células-tronco? Outros fatores importantes e que influenciam a decisão, incluem a idade do paciente, a doença específica que está sendo tratada, as características biológicas na época do diagnóstico que indicam um prognóstico pobre e a presença de condições de complicações médicas (Veja Figura 3).

A idade do paciente é um fator obrigatório para a decisão de um transplante. Cerca de 75% das pessoas que desenvolvem leucemia, linfoma ou mieloma estão acima de cinquenta anos de idade. Pacientes acima dessa idade estão menos suscetíveis a um resultado favorável após um transplante.

Sem dúvida, os resultados de transplantes são melhores em crianças e começam a ser menos favoráveis com o avanço de cada década a mais de vida. Pessoas mais idosas: 1) correm mais suscetíveis à doença do enxerto contra o hospedeiro; 2) têm maior probabilidade de sofrerem complicações por problemas médicos e 3) têm mais chances de sofrerem um decréscimo na tolerância aos efeitos cumulativos da quimioterapia intensiva prévia e ao regime de condicionamento necessário para o transplante. Essas são generalizações e os transplantes alógenos podem ser utilizados em pessoas mais velhas quando o julgamento for a favor dessa decisão. De mais a mais, novas técnicas que necessitam cada vez menos de terapias agressivas nos regimes de condicionamento estão sendo exploradas para certos tipos de linfoma e leucemia.

Ainda que os riscos do transplante alógeno tenham diminuído nas sucessivas décadas de experiência, o procedimento requer uma análise cuidadosa das circunstâncias e uma discussão profunda com o paciente. Pesquisas continuadas poderão

infecciosos como bactérias, vírus e fungos; linfócitos T, que possuem várias funções, inclusive auxiliar os linfócitos B a produzirem anticorpos e atacar células infectadas por vírus; e células NK (Natural Killer), que atacam células tumorais.

### Linfócitos B

Os linfócitos B são um dos três tipos de linfócitos especializados. Eles produzem anticorpos a qualquer substância estranha, a exceção de bactérias, vírus e fungos em particular. Esses linfócitos são uma parte vital do sistema imunológico e são importantes para a nossa defesa contra infecções. Os linfócitos B amadurecem dentro das células do plasma, que são as principais células de produção de anticorpos.

### Medula Óssea

Os ossos são ocos e sua cavidade central é ocupada pela medula, um tecido esponjoso que desempenha papel fundamental no desenvolvimento das células sanguíneas. Após a puberdade, a medula dos ossos como coluna cervical, vértebras, costelas, esterno, pelve, ombros e crânio continuam ativos na formação de células sanguíneas.

### Membranas Mucosas

São o revestimento interno das cavidades da boca, nariz e sinus. Esses revestimentos necessitam que novas células sejam feitas para substituir as que desapareceram. Essa substituição é um processo normal e mantém o revestimento interno intacto e úmido. A terapia de radiação, ou as drogas da quimioterapia que bloqueiam a divisão das células, impedem a substituição das células perdidas. Os revestimentos internos começam a secar, a ficar prejudicados e podem ulcerar nos pacientes que recebem tais tratamentos. Essa mudança pode ser dolorosa, como quando se desenvolvem úlceras na boca ou na região anal. A perda do que é referido como a barreira das membranas da mucosa permite que micróbios penetrem no tecido e freqüentemente levam a uma infecção.

### Mini-Transplantes

É um termo aplicado a procedimentos novos e investigatórios que condicionam as pessoas mais velhas e pacientes menos

congeladas para uso posterior. Após terapia intensiva, o paciente recebe as células-tronco, reinfundidas através de um catéter implantado. As células-tronco da medula ou do sangue podem ser obtidas de pacientes com doença da medula em período de remissão (por exemplo, leucemia mielóide aguda), ou quando a medula não estiver extremamente afetada (por exemplo, linfoma que requer terapia intensiva). Tecnicamente, esse procedimento não é um transplante, o qual significa a remoção de tecido de um indivíduo (doador) para outro indivíduo (receptor). O objetivo desse procedimento é restaurar a produção de células sanguíneas a partir das células-tronco preservadas e reinfundidas, depois que a terapia intensiva tiver danificado seriamente a medula remanescente do paciente.

### Interleucina

(veja Citocina)

### Intratecal

O espaço entre a cobertura ou o revestimento interno do sistema nervoso central e o cérebro ou a medula espinhal. O revestimento interno é chamado de meninge. Em algumas situações a administração de medicamentos precisa ser feita diretamente no canal da espinha, quando as células da leucemia ou do linfoma estiverem na meninge. Isso é chamado de terapia intratecal.

### Leucócitos

Leucócito é um sinônimo para glóbulos brancos (veja Glóbulos Brancos)

### Leucopenia

É uma diminuição abaixo do normal no número de leucócitos do sangue (glóbulos brancos).

### Linfocina

(veja Citocina)

### Linfócitos

Tipo de glóbulo branco que participa do sistema imunológico do corpo. Há três tipos principais de linfócitos: Linfócitos B, que produzem anticorpos para auxiliar a combater agentes

modificar adiante a equação risco-benefício a favor de um transplante. Alternativamente, novas drogas e novas modalidades poderão diminuir o risco agressivo de um transplante de medula óssea.

## Testando a Compatibilidade do Doador

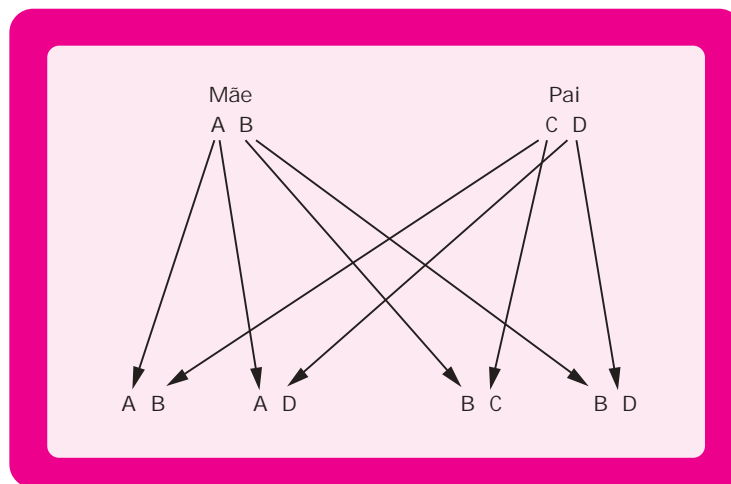
Quando um transplante está sendo considerado, o paciente e seus irmãos ou irmãs serão submetidos a testes a fim de determinar seus tipos de tecidos, ou o tipo de antígeno de leucócito humano (HLA).

O tipo de tecido de uma pessoa é determinado pelas proteínas na superfície das células. Como outras células de tecido, os leucócitos contêm essas proteínas de superfície. Através do teste dos leucócitos obtidos por uma amostra de sangue, os laboratórios de imunogenética podem determinar o tipo de HLA do paciente e dos doadores potenciais. As reações de imunidade que ocorrem quando pessoas não-idênticas recebem um transplante são amplamente influenciadas por essas proteínas de superfície da célula. Os linfócitos do receptor podem perceber a procedência estrangeira das células do doador e tentar matá-las (rejeição). As células de imunidade do doador podem sentir a procedência das células do paciente e atacá-las.

O grau de disparidade entre o doador e o receptor é a maior determinante da intensidade do hospedeiro *versus* o tecido transplantado ou o tecido transplantado *versus* o hospedeiro da doença. Essas reações não acontecem se o receptor e o doador forem gêmeos idênticos, mas de fato acontecem em irmãos ou irmãs não idênticos, mesmo se eles tiverem o tipo de tecido compatível. A última observação citada indica que o teste HLA não examina todos os fatores relevantes do tipo de tecido. Essa expectativa requer que dois métodos sejam utilizados a fim de permitir um transplante bem-sucedido: a supressão do sistema imunológico do receptor antes do transplante e a supressão das células de imunidade do doador no receptor após o transplante.

Uma pessoa do tipo HLA é dominada pelos genes que residem no cromossomo número 6 nas células dos tecidos. Cada célula nucléica humana tem 46 cromossomos por par de cada

cromossomo numerado de 1 a 22, mais dois cromossomos referentes ao sexo (sendo XX para a mulher e XY para o homem). Os genes que determinam o tecido ou tipo de HLA são transmitidos para a criança da maneira demonstrada na figura 4. Um de cada par é herdado da mãe e o outro é herdado do pai. Os genes no cromossomo seis do par AB, que vem da mãe, e um cromossomo do par CD, que vem do pai, determinam o tipo de HLA. A contribuição de cada um dos pais é referida como haplotipo.



**Figura 4: Características do HLA de Hereditariedade Paterna.** A e B descrevem os dois cromossomos número 6 da mãe e C e D os dois cromossomos número 6 do pai. O termo haplotipo indica as características específicas de HLA determinadas pelos genes em um dos pares do cromossomo recebido pela criança. A probabilidade é de que entre quatro crianças, um deles irá herdar os pares de cromossomos mostrados, ou A ou B da mãe e ou C ou D do pai. A estimativa de que uma compatibilidade irá ocorrer em média é de uma a cada quatro vezes e está baseada nestes resultados. Assim, se a criança AC precisar de um doador compatível, esta combinação deverá ocorrer em um de cada quatro irmãos, em média. É claro que estas expectativas asseguram a verdade em um grande tamanho da amostra, entretanto, na família de um indivíduo em específico, desvios favoráveis ou desfavoráveis podem ocorrer.

## Imunidade Humorosa

É a parte do sistema imunológico que produz os anticorpos. Essa porção do sistema é representada pelos vários tipos de linfócitos B que produzem anticorpos e que estão dispersos por todos os gânglios linfáticos, por outros tecidos linfáticos e também no osso da medula. Os linfócitos B amadurecem nas células do plasma que produzem os anticorpos (veja Imunidade Celular).

## Imunoglobulinas

(veja Gamaglobulinas)

## Imunosupressão

Estado no qual o sistema imunológico não funciona apropriadamente e suas funções protetoras se apresentam inadequadas. O paciente fica mais suscetível a infecções, inclusive por micróbios, que não são geralmente muito infecciosos. A imunossupressão pode ocorrer como resultado de quimioterapia intensiva ou radioterapia, principalmente quando utilizadas para condicionar o paciente para um transplante. Também pode ocorrer devido a estados de doença. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode levar à imunossupressão. A *doença do enxerto contra o hospedeiro* cria um estado imunossupressivo onde a proteção imunológica contra infecções é inadequada. No paciente transplantado, o regime de condicionamento e uma severa doença enxerto contra hospedeiro se combinam para permitir infecções avassaladoras.

## Infecções Oportunistas

São infecções causadas por um micróbio que é geralmente incapaz de causar uma doença em uma pessoa saudável, mas pode produzir sérias infecções em pessoas com imunodeficiência, como por exemplo aqueles que estão se submetendo a um transplante alogênico de células-tronco.

## Infusão de Células-Tronco Autólogas

Essa técnica, freqüentemente denominada transplante, compreende a coleta de células da medula ou do sangue de um paciente. Essas células contêm células-tronco que são

que se verifica quando a medula é lesada por tratamento citotóxico intensivo ou pela substituição de suas células por células da leucemia, do linfoma ou do mieloma.

## HLA

Acrônimo para antígeno de leucócitos humanos. Essas proteínas se encontram na superfície da maioria das células dos tecidos e fazem com que cada indivíduo tenha um tipo característico de tecido. O teste de antígenos HLA é conhecido como “tipagem do tecido”. Há quatro grupos principais de antígenos HLA: A, B, C e D. O grupo D é dividido em DR, DP e DQ. Em um teste de compatibilidade, os seis grupos de antígenos (A, B, C, DR, DP e DQ) do doador e do receptor são comparados. Essas proteínas na superfície das células atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, o receptor das células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos (gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível) o transplante (células doadas) terá maiores possibilidades de sobreviver no receptor. Além disso, as células do corpo do receptor terão menos possibilidades de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto versus hospedeiro).

## Hospedeiro

É o receptor do transplante que está agindo como o hospedeiro para as células-tronco transplantadas.

## Imunidade Celular

A imunidade celular é a porção do sistema imunológico que protege o indivíduo de infecções através da ação dos linfócitos T. A deficiência nessa porção do sistema imunológico produz uma imunodeficiência que pode permitir a infecção por micróbios, tais como o bacilo da tuberculose, citomegalovirose e muitas outras que poderiam ser mais facilmente defendidas por uma pessoa saudável. Os linfócitos T também cooperam com os linfócitos B para aumentar a efetividade da formação de anticorpos (veja Imunidade Humoral).

Esse padrão de herança hereditária explica a razão pela qual os pais geralmente não são suficientemente compatíveis com relação ao tipo de tecido para serem os doadores.

Em média, uma pessoa tem uma chance em quatro de ter os mesmos antígenos de HLA que seu irmão ou irmã. Visto que a média das famílias nos Estados Unidos tem cerca de dois filhos, muitos pacientes não terão um irmão ou irmã do mesmo tipo de tecido.

O sistema HLA subdivide-se em dois grupos de antígenos de superfície da célula: o Classe I e o Classe II. Os antígenos de Classe I são determinados pelos genes referidos como A, B e C. Os antígenos de Classe II são determinados pelos genes referidos como D. Esses lugares genéticos de A a D têm muitas variações chamadas alelos, as quais dão exclusividade a cada pessoa. Por exemplo, uma pessoa pode ter A1, outra A2 e outra A3 e assim por diante. Nas famílias, essas variações são minimizadas e propiciam a oportunidade de se ter um irmão ou irmã que seja compatível, fazendo com que o transplante seja possível se o sistema de supressão imunológica for também utilizado.

Até pouco tempo atrás, a tipagem de HLA vinha sendo feita por um procedimento chamado de tipagem sorológica. Nesse processo, os glóbulos brancos do receptor e do prospectivo doador eram testados para verificar se seus tipos de tecido eram idênticos. Esse procedimento era muito usual, mas menos refinado do que o novo método de tipagem molecular. Nessa última técnica citada, o DNA do receptor e do prospectivo doador são caracterizados a fim de identificar genes específicos que direcionem a formação dos antígenos de HLA na superfície das células. Definindo o genótipo da pessoa, obtêm-se resultados mais específicos do que através do teste sorológico. Essa necessidade é particularmente importante quando se está buscando um doador compatível entre pessoas que não são parentes.

Desde que a probabilidade de encontrar um doador compatível entre irmãos é de uma chance em quatro, esforços estão sendo

realizados no intuito de desenvolver métodos que permitam o transplante entre pessoas que são apenas parcialmente compatíveis. Por exemplo, a habilidade para transplantar de um dos pais para a criança possibilitaria a disponibilidade de transplante quase universal para as doenças na infância.

Estas experiências estão sendo conduzidas. As crianças são mais tolerantes aos desvios de compatibilidade ideal e existe esperança de que, com o melhor controle envolvendo as reações imunológicas, transplantes com compatibilidade parcial poderão ser possíveis.

## Fontes de Células-Tronco

### Medula

A obtenção de células-tronco de medula requer que um doador compatível realize um exame físico completo, o que inclui um eletrocardiograma, um raio-X de tórax, a avaliação da química do sangue e a confirmação de que a contagem das células do sangue está normal. O doador é testado para assegurar que o vírus da hepatite e o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) não estejam presentes. A presença positiva para o citomegalovírus (CMV) não necessariamente impede alguém de ser um doador. Se tudo estiver em ordem, ao doador é dada a anestesia em uma sala de operação. Os médicos responsáveis pelo transplante usam uma agulha especial anexada a uma seringa também larga para perfurar e sugar amostras da medula da parte de cima do corte dos ossos pélvicos. Essa área pode ser facilmente sentida sob a pele das espinhas ósseas localizada na parte posterior dos ossos da bacia. A inserção da agulha através da pele e em direção a borda do osso pélvico é repetida até que diversos quartilhos de medula sejam retirados. O processo todo acontece sob condições de esterilização.

A quantidade de medula removida é relativa ao tamanho do receptor. O transplante de células-tronco para enxertar um adulto de tamanho grande será bem maior que a quantidade necessária de células-tronco para o transplante em uma criança. A medula é filtrada para remover fragmentos de osso ou tecido, depois é passada por uma tela para separar células agregadas e

de HLA de cada um deles é idêntico no que diz respeito à mãe ou ao pai, mas não idêntico entre um e outro. Em algumas situações, se a discrepância não for tão grande, o transplante pode ainda ser possível se a doença base fizer do risco do transplante algo justificável. O condicionamento do receptor e a depleção dos linfócitos da suspensão das células-tronco do doador são etapas realizadas para suavizar o risco da ativação das células imunológicas devido às diferenças nos tipos de tecido.

### Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sanguíneas, que pode ser um internista (que trata de adultos) ou um pediatra (que trata de crianças). Hematologistas podem atuar na área clínica ou são médicos especializados no diagnóstico de doenças do sangue e que realizam testes laboratoriais especializados, frequentemente necessários para um diagnóstico preciso.

### Hematopoese

Processo de formação de células do sangue na medula. As células mais primitivas da medula são as células-tronco, que iniciam o processo de desenvolvimento das células do sangue. As células-tronco se transformam em células sanguíneas jovens ou imaturas, como os glóbulos brancos ou vermelhos, de vários tipos. Esse processo é denominado “diferenciação”. As células sanguíneas jovens se transformam posteriormente em células sanguíneas totalmente funcionais. Esse processo é chamado “maturação”. As células saem então da medula e penetram no sangue e na circulação (veja Figura 1, pág. 3).

A hematopoese é um processo contínuo normalmente ativo ao longo da vida. A razão para esta atividade é o fato que a maioria das células sanguíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Aproximadamente quinhentos bilhões de células sanguíneas são produzidas a cada dia. Os glóbulos vermelhos vivem aproximadamente quatro meses; as plaquetas em torno de dez dias e a maioria dos neutrófilos, de dois a três dias. Essa necessidade de reposição muito rápida explica a deficiência severa no número de células sanguíneas

## Globulinas de Imunidade ou Imunoglobulinas

É um método que utiliza a reação dos anticorpos com os antígenos celulares para determinar os tipos específicos de células em uma amostra de células do sangue, da medula, ou dos gânglios linfáticos. Uma porção da imunoglobulina é atachada aos anticorpos que reagem com antígenos específicos nas células. O fragmento pode ser identificado por equipamentos laboratoriais utilizados para o teste. Como as células que estão carregando seus dados de antígenos estão agulhadas com os anticorpos específicos, elas podem ser identificadas; por exemplo, as células da leucemia mielóide podem ser distinguidas das células da leucemia linfóide. Este método ajuda a subclassificar tipos de células que podem, um após o outro, ajudar a decidir qual o melhor tratamento a ser aplicado neste ou naquele caso de leucemia ou linfoma.

## Glóbulos Brancos

Sinônimo de leucócitos. Existem cinco tipos de glóbulos brancos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos.

## Glóbulos Vermelhos

Células sangüíneas que carregam hemoglobina, a qual se liga ao oxigênio e o transporta aos tecidos do corpo. Também conhecidos como eritrócitos, os glóbulos vermelhos constituem em torno de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

## Granulócitos

Tipo de glóbulo branco que apresenta um grande número de grânulos proeminentes no corpo celular. Outras células sangüíneas apresentam um menor número de grânulos, como os linfócitos, por exemplo. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

## Haplótipo

O haplótipo é o tipo de tecido doado pelo pai ou pela mãe ao(s) seu(s) filho(s). Está implícito que isso representa os genes do cromossomo de um dos pais. Quando o procedimento de transplante acontece entre um doador e um receptor que têm haplótipos idênticos, isso quer dizer que o tipo de tecido ou tipo

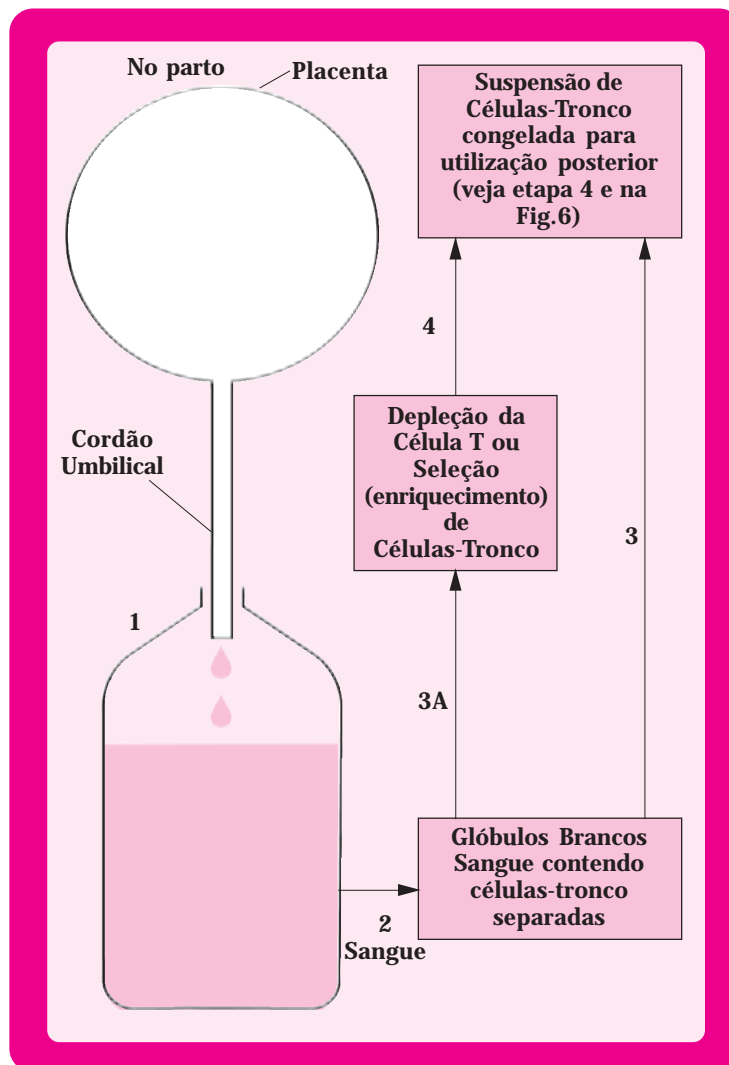
colocada em um saco plástico através do qual poderá ser introduzida nas veias do receptor. A infusão de uma suspensão de células contendo as células-tronco pela veia do receptor é semelhante a uma transfusão de sangue. Esse tipo de administração é utilizada se a fonte de células-tronco for da medula ou do sangue.

A medula colhida é administrada ao receptor frequentemente dentro de um espaço de poucas horas (na maioria dos casos em menos de 24 horas). O doador geralmente permanece no hospital por cerca de 12 horas antes da alta hospitalar. Durante este tempo, o doador se recupera da anestesia e da dor no local das punções. Se necessário, as células colhidas da medula podem ser congeladas e estocadas para utilização posterior. A medula pode ser congelada por anos e permanecer adequada para o transplante de células-tronco. Por exemplo, o congelamento é rotineiro em antecipação de infusão de medula *autóloga*. Nessa circunstância, o paciente é a fonte da medula durante o período de recaída da doença, seguindo o tratamento e podendo vir a ser o receptor se uma recaída ocorrer mais tarde ou se um tratamento muito intenso for necessário.

## Sangue

A técnica de transplante humano começou com a suposição de que a principal fonte de células-tronco de formação de células de sangue era a medula, visto que esse é o único lugar de produção de células do sangue após o nascimento. Tornou-se sabido que as células-tronco deixam a medula, circulam no sangue e entram novamente na medula. A raridade dessas células no sangue, entretanto, fez com que esta opção parecesse uma improvável fonte de transplante.

Métodos foram desenvolvidos para mover as células da medula para o sangue em número suficiente para serem colhidas e utilizadas para transplantes. Esse procedimento necessita que o doador seja tratado com um medicamento que mobilize as células-tronco. Em alguns casos de transplante autólogo, as células-tronco podem ser mobilizadas através da combinação de quimioterapia utilizada para tratar a base da doença e a fatores



**Figura 5.** Recuperação de Células-Tronco do Cordão Umbilical e da Placenta. Para coletar as células-tronco do sangue do cordão, a placenta e o cordão umbilical são drenados sendo o sangue coletado sob condições de esterilização (etapa 1). As células dos glóbulos brancos são separadas das células dos glóbulos vermelhos (etapa 2). Após a adição de um agente que protege as células congeladas de danos (agente crioprotetor), a suspensão das células, que inclui as células-tronco, é congelada para utilização posterior (etapa 3). Alternativamente, os linfócitos T presentes no sangue podem ser esvaziados ou as células-tronco podem ser enriquecidas (etapa 3A) (veja Depleção do Linfócito T e Procedimento de Seleção de Células-Tronco na página 19).

grande dose. Esse enfoque tem diminuído os efeitos adversos desse tipo de tratamento.

### Gamaglobulina

A Gamaglobulina é uma porção ou fração das proteínas que existem no plasma. Quando as proteínas do plasma são separadas através de métodos químicos, a elas são dadas a designação de albumina e globulina. As globulinas foram separadas em três grandes grupos chamados alfa, beta e gamaglobulina. As gamaglobulinas contêm os anticorpos do plasma. Esses anticorpos, ou gamaglobulinas, são chamados algumas vezes de globulinas de imunidade ou imunoglobulinas, porque são feitos pelas células imunológicas, especificamente pelos linfócitos B e seus derivados, as células do plasma. As gamaglobulinas ou imunoglobulinas são elementos-chave do sistema imunológico, porque contêm os anticorpos que nos protegem das infecções. Pacientes com imunodeficiências, tal como aqueles que são portadores de leucemia linfóide crônica e alguns pacientes com linfoma cujos linfócitos B não podem produzir a gamaglobulina, poderão se beneficiar se receberem injeções de gamaglobulina periodicamente, como um esforço para a diminuição do risco de infecção.

### Gânglios linfáticos

Pequenas estruturas, do tamanho de grãos de feijão, que contêm um grande número de linfócitos e estão ligadas umas às outras por pequenos canais chamados canais linfáticos. Esses gânglios estão distribuídos por todo o corpo. Nos pacientes com linfoma, linfoma de Hodgkin e alguns tipos de leucemia linfocítica, os linfócitos malignos crescem e expandem os gânglios linfáticos de maneira que eles possam ser ampliados no tamanho. Essa dilatação dos gânglios linfáticos pode ser vista, sentida ou medida através do escaneamento de uma tomografia computadorizada (CT) ou da imagem de uma ressonância magnética (MR), dependendo do grau de dilatação e da localização.

### Gene Supressor do Tumor (Antioncogene)

Gene que atua impedindo o crescimento celular. Se uma mutação ocorrer nesse gene o indivíduo pode se tornar mais suscetível ao desenvolvimento de câncer no tecido correspondente.

leucemia mielóide crônica, ainda que isso também possa ocorrer em pacientes com mieloma.

### Enxerto

É o processo de células-tronco transplantadas residentes na medula do receptor e a produção de células sanguíneas. Essa ocorrência é primeiramente evidente quando os novos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas começam a aparecer no sangue do receptor após o transplante.

### Eosinófilo

Um dos tipos de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas e auxilia a combater certas infecções parasitárias.

### Eritrócitos

Sinônimo de glóbulos vermelhos (veja Glóbulos Vermelhos).

### Fagócitos

Células (tipos de glóbulos brancos) que “comem” (ingerem) microorganismos como bactérias ou fungos e os matam como forma de proteger o corpo de infecções. Os dois principais fagócitos do sangue são os neutrófilos e os basófilos. A diminuição do número dessas células sanguíneas é a principal causa de suscetibilidade a infecções em pacientes com leucemia ou naqueles tratados com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula.

### Fator Estimulador de Colônias

(veja Citocinas)

### Fator Estimulador das Colônias de Granófilos

(veja Citocinas)

### Fatores de Crescimento

(veja Citocinas)

### Fracionamento da Dose

A fim de minimizar os significativos efeitos colaterais da terapia de irradiação total do corpo, a dose necessária de radiação é dada em diversas e pequenas doses diárias, em vez de uma

de crescimento medular. Então as células são removidas do doador através de um processo chamado aférese. Nesse processo, o doador é ligado a um tipo especial de centrífuga. O sangue do doador é bombeado através de um instrumento que separa o sangue em quatro componentes isolados: glóbulos vermelhos, plasma, glóbulos brancos e plaquetas. As duas frações citadas por último são colhidas porque elas contêm as células-tronco. Os glóbulos vermelhos e as plaquetas são devolvidos ao doador. A aférese permite que o sangue seja circulado novamente através da máquina por diversas horas. O procedimento pode ser repetido até o último momento, após o qual as coletas são reunificadas. Esse procedimento leva duas ou mais sessões para coletar uma quantidade adequada de células-tronco da circulação do sangue.

Assim, uma ampla quantidade de células-tronco deve ser recuperada para assegurar o sucesso do transplante. O processo evita a utilização de anestesia geral ou peridural, necessárias para a coleta das células-tronco da medula do doador.

### Cordão Umbilical e Sangue da Placenta

As células-tronco circulam no sangue do feto assim como no corpo das crianças e dos adultos. Na circulação do feto, a concentração e crescimento potencial da formação de células-tronco nas células do sangue é ainda melhor do que a do sangue dos adultos. Na hora do parto o cordão umbilical é cortado e descartado no “pós-parto”, juntamente com a placenta. Ao invés de ser descartado, o sangue pode ser cuidadosamente drenado para um recipiente plástico esterilizado. A suspensão das células contendo as células-tronco poderá ser congelada e utilizada como produto para um transplante numa data posterior (veja a figura 5). Quando utilizado como um produto de transplante ele é referido como as “células de sangue do cordão”.

Estão sendo desenvolvidos bancos que contêm doações de amostras de sangue de cordões umbilicais. Apesar de haver milhões de nascimentos saudáveis a cada ano, apenas uma pequena proporção material biológico pode fornecer uma fonte potencial de células-tronco para receptores que não tenham

irmãos ou irmãs com um tipo de tecido similar. O número de células-tronco que vem do cordão e da placenta é geralmente insuficiente para transplantar pessoas adultas.

Crianças e adultos de tamanho pequeno ou médio podem frequentemente ser tratados com essas células-tronco.

Há várias considerações importantes com relação à utilização das células-tronco do cordão. A possibilidade de que o sangue do recém-nascido carregue um agente infeccioso ou que o recém-nascido tenha uma mutação genética que levará a uma séria doença hereditária da célula do sangue são exemplos de conseqüências que são particulares das células-tronco do cordão. Essas e outras considerações estão sendo estudadas desde que a utilização dessa fonte de células-tronco vem se tornando cada vez mais universalizada.

## Depleção do Linfócito T

Os linfócitos T na medula ou sangue de um doador causam a doença do enxerto *contra* Hospedeiro. A fim de minimizar essa reação perigosa, a medula ou a coleção de células do sangue podem ser tratadas com agentes que possibilitam a diminuição do número de linfócitos T. A técnica reduz a incidência e seriedade da doença do enxerto contra o Hospedeiro. O processo é conhecido como Depleção do Linfócito T.

Os linfócitos T também são benéficos, por auxiliarem as células-tronco doadas a se fixarem e crescerem dentro da medula do receptor. Em alguns casos, os linfócitos T atacam as células da leucemia, aumentando os efeitos de supressão do tratamento. Conhecido como "*enxerto contra leucemia*" esse efeito ocorre com mais freqüência na leucemia mielóide crônica. O ataque às células residuais do tumor faz com que se torne menos provável que a malignidade retorne após o transplante. Assim, os médicos responsáveis pelo transplante devem ser cuidadosos sobre a quantidade de células T que devem ser removidas durante o procedimento.

## Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

Trata-se de um ataque de imunidade dos linfócitos na medula do doador ou na suspensão das células do sangue (o enxerto) contra os tecidos do receptor (o hospedeiro). A maioria das células imunológicas engajadas nessa reação são linfócitos T do doador, presente na medula ou no sangue do doador, que são as fontes das células-tronco. Os principais locais prejudicados são a pele, o fígado e a região gastrointestinal. A reação não ocorre em transplantes realizados entre gêmeos idênticos, pode ser mínima em pessoas com compatibilidade muito próxima ou séria em pessoas menos compatíveis. Essas reações são mediadas em parte pelos antígenos, que não estão no sistema HLA e não podem estar compatíveis previamente ao transplante. Por exemplo, no caso de um doador de células-tronco do sexo feminino e um receptor do sexo masculino, os agentes que são produzidos pelos genes no cromossomo Y podem ser encarados como estranhos pelas células da doadora, que não compartilham os genes do cromossomo Y. Esse fator não proíbe a utilização de doadores femininos e receptores masculinos, mas faz com que o risco de uma reação imunológica seja mais alto.

## Efeito Enxerto *versus* Leucemia

A reação imunológica dos linfócitos T transplantados não somente tem o potencial de atacar os tecidos normais do receptor (enxerto *versus* hospedeiro), mas também de reconhecer e atacar as células malignas do receptor. Esse efeito pode ser notado quando: 1) a recaída da leucemia após o transplante parece ser mais provável caso o doador e o receptor sejam gêmeos idênticos e não somente irmãos ou irmãs; 2) quanto mais importante a doença do enxerto contra o hospedeiro menos provável seria a recaída da doença e 3) a remoção dos linfócitos T do doador diminuiriam a reação do enxerto *versus* o hospedeiro, mas também resultarem em uma frequência mais alta de recaída.

Cada uma destas observações mais bem explicada por um ataque imunológico dos linfócitos do doador contra as células de leucemia do receptor que colaboraram com o tratamento intensivo de condicionamento para manter a leucemia em remissão. Esse efeito parece ser mais ativo em casos de

em temperatura corporal (37°C) por um ou vários dias. Essas culturas são analisadas para verificar a presença de bactérias, fungos ou, em alguns casos, outros organismos, em números significativos. Caso estejam presentes esses microorganismos podem ser testados com vários antibióticos, para que aquele que possui maior capacidade de matá-los seja detectado. Isso é chamado de determinação da “sensibilidade a antibióticos” de um organismo.

### Deleção

É uma anormalidade dos cromossomos na medula ou nos gânglios linfáticos, que ocorre quando uma parte do cromossomo quebra e gruda no final de um outro cromossomo. Em uma remoção equilibrada, cada um dos dois cromossomos desliga-se, e a parte perdida adere à extremidade partida do outro cromossomo. O gene no qual ocorreu a ruptura é modificado. Essa é uma forma de mutação somática, a qual pode transformar o gene em um oncogene (gene causador do câncer).

### Depleção do Linfócito T

Trata-se de um processo para diminuir o número de células imunológicas que causam doença do enxerto contra o hospedeiro. Geralmente, anticorpos contra os linfócitos T são usados para extraí-los da amostra das células-tronco a serem utilizadas para o transplante. A diminuição da presença dos linfócitos T no transplante minimiza a intensidade da doença do enxerto contra o hospedeiro. Visto que os linfócitos T auxiliam o enxerto das células-tronco e podem suprimir células residuais do tumor no receptor, algumas células T são úteis nas células transplantadas.

### Diferenciação

Processo através do qual células-tronco passam de células sem uma função específica a células funcionais de uma única linhagem de células sanguíneas. Os glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos são formados a partir de uma célula-tronco através desse processo (veja Figura 1, pág. 3).

## Procedimento de Seleção de Células-Tronco

Quando o sangue ou a medula de um doador alogênico é coletado, as células-tronco são misturadas com muitas outras células que estão presentes naqueles locais. Os linfócitos estão entre os outros tipos de células presentes. Há características específicas na membrana externa das células-tronco que lhes permitem ser removidas seletivamente de uma mistura de células e depois recuperadas. Quando esse procedimento de seleção é feito, ele resulta em uma população de células enriquecida, reduzindo-se assim o número de linfócitos T e a frequência ou gravidade da doença do enxerto *contra* hospedeiro.

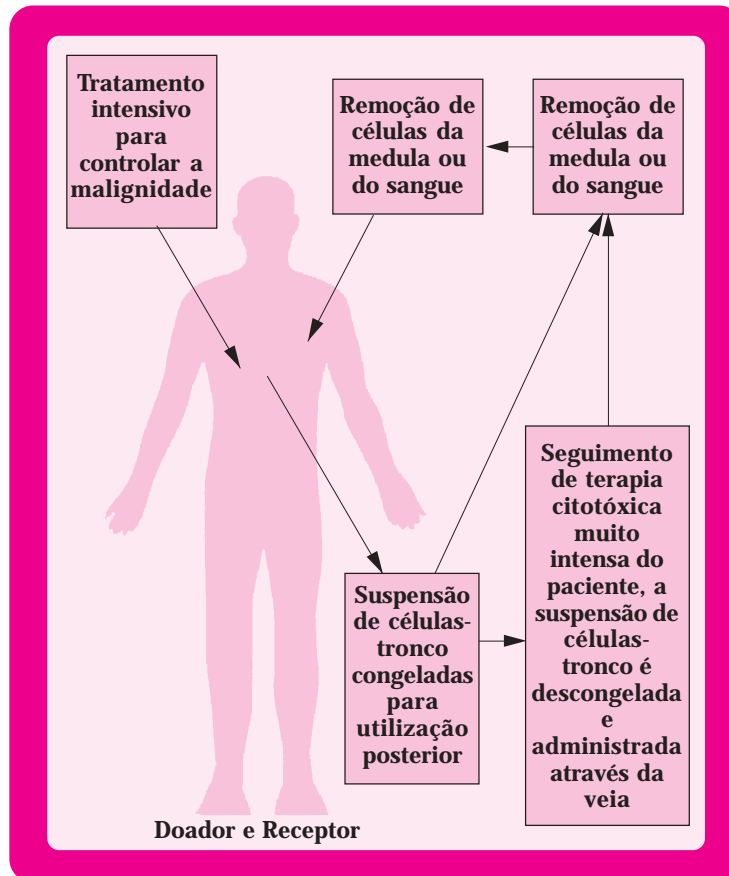
## Tipos de Transplante de Células-Tronco

### Transplante Singênico

O transplante singênico é um termo para um transplante segundo o qual o doador e o receptor são gêmeos idênticos e têm um tipo de tecido idêntico também, visto que suas constituições genéticas são as mesmas. Nesse tipo de transplante as células do doador não devem ser rejeitadas e os tecidos do receptor também não devem ser atacados pelas células imunológicas do doador (linfócitos).

### Transplante Alogênico

Transplante alogênico é o termo técnico para um transplante entre duas pessoas da mesma espécie. Na prática, o termo também implica que o doador foi escolhido por causa de seu tipo de tecido muito próximo ao receptor. O doador compatível com o possível receptor na maioria absoluta das vezes é um irmão ou irmã do paciente, visto que ambos receberam suas composições genéticas dos mesmos pais. Esse fato não assegura a compatibilidade, mas aumenta consideravelmente a probabilidade dela existir.



**Figura 6. Transplante Autólogo para Malignidades**

**Hematológicas.** Para o transplante autólogo, as células-tronco são obtidas de pacientes com leucemia, linfoma ou mieloma. O paciente é tratado de forma intensiva; Etapa 1) Diminuição das células malignas na medula e no sangue. Se a medula for a fonte para as células-tronco, o paciente é levado para um centro cirúrgico, anestesiado e a medula é removida sob condições de esterilização. Se o sangue for utilizado como a fonte de células-tronco, o paciente então é tratado com o *Fator Estimulador da Colônia* (G-CSF, Filgrastim, Neupogen) unicamente ou após a quimioterapia, o que extrai as células-tronco para fora da medula e em direção ao sangue (veja Fontes de Células-Tronco na página 1). Etapa 2) As células são tratadas com o agente crioprotetor de maneira que elas possam ser congeladas e mais tarde descongeladas sem que ocorram danos. Etapa 3) Em alguns casos, a medula pode ser purgada das células do tumor ou, alternativamente, da seleção de células-tronco empregada, que também serve para purificação das células de contaminação do tumor. Etapa 3A) Em um momento mais tardio, quando o paciente é tratado outra vez de maneira intensificada, a solução das células-tronco é descongelada. Etapa 4) Em seguida, é infundida no paciente, de maneira que a produção da célula do sangue possa ser restaurada.

## Crista Ilíaca

Borda do quadril, local de onde normalmente é retirada a amostra de medula óssea para o diagnóstico de doenças nas células sanguíneas.

## Criopreservação

Trata-se da técnica utilizada para manter as células congeladas intactas e funcionais por muitos anos. As células da medula e do sangue, incluindo as células-tronco, podem ser armazenadas por longos períodos de tempo e permanecerem funcionais, se elas forem suspensas em um fluido que contenha uma química que previna prejuízos às células durante o congelamento ou degelo. Essa química é referida como um agente crioprotetor. O Glicerol é um dos agentes mais freqüentemente utilizados. A temperatura de congelamento é muito mais baixa do que a de um freezer doméstico.

## Cromossomos

Nome dado à anormalidade do cromossomo do par número 22 nas células medulares de pacientes com leucemia mielóide crônica. Essa anormalidade resulta no encurtamento de um longo braço do cromossomo 22. O fato foi observado na Universidade da Pensilvânia, daí o nome de cromossomo Philadelphia (Ph). Desde a sua descoberta, verificou-se que o segmento rompido do cromossomo se fixa (transloca) ao cromossomo 9 na maioria dos casos. Na verdade, parte do cromossomo 9 também se adere (transloca) ao cromossomo 22. Isso é conhecido como translocação balanceada, porque comprimentos praticamente iguais de segmentos dos braços dos cromossomos trocam de posição

## Culturas

No caso de suspeita de infecção é útil conhecer o principal local envolvido e o tipo de bactérias, fungos ou outros microorganismos, de forma que antibióticos mais específicos possam ser selecionados para o tratamento. Para determinar o local e o microorganismo envolvido, amostras de fluidos corporais, como escarro, sangue, urina e esfregaços do interior do nariz e da garganta, bem como do reto, são colocados em um meio de cultura em recipientes especiais estéreis e incubados

## Citocinas

São substâncias químicas derivadas de células (cito) que são secretadas por vários tipos celulares e que agem sobre outras células estimulando ou inibindo sua função. Substâncias químicas derivadas dos linfócitos são denominadas “*linfocinas*” e substâncias químicas derivadas dos linfócitos que agem sobre outros glóbulos brancos são denominadas “*interleucinas*”, porque interagem entre dois tipos de leucócitos. Algumas citocinas podem agora ser fabricadas comercialmente e utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF) é uma dessas citocinas. Ela estimula a produção de neutrófilos e encurta o período de baixa contagem dos mesmos após a quimioterapia. As citocinas que estimulam o crescimento de células são algumas vezes denominadas “fatores de crescimento”.

## Citogenética

Processo de análise do número e do formato dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos nas células é chamado de citogeneticista. Além de identificar alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados podem ser identificados em alguns casos. Essas descobertas são muito úteis para o diagnóstico de tipos específicos de leucemia e linfoma, para determinar abordagens terapêuticas e para o acompanhamento da resposta ao tratamento.

## Clonal (Monoclonal)

População de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente, todas as neoplasias benignas e malignas (cânceres) são derivadas de uma única célula cujo DNA sofreu um dano (mutação) e, portanto, são clonais. A célula mutante possui uma alteração em seu DNA; essa lesão ao DNA pode se manifestar através do aparecimento de um oncogene ou do comprometimento da ação de genes supressores de tumores; isso a transforma em uma célula causadora de câncer. O câncer é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. A leucemia, o linfoma e o mieloma são exemplo de cânceres clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

Os laboratórios de HLA podem aplicar testes para determinar o grau de compatibilidade antes de uma decisão ser tomada pela utilização do doador. A compatibilidade é acessada por testes de laboratório que identificam o tipo de tecido do doador e do receptor. Há dois tipos de doadores alogênicos: os parentes, geralmente doadores que são irmãos ou irmãs e os não-parentes, freqüentemente encontrados em pesquisas muito abrangentes de voluntários e que possuem um tipo de tecido compatível com o do paciente. Transplantes realizados com doadores compatíveis que não são parentes são às vezes referenciados com a abreviatura de “MUD”.

O transplante alogênico, proveniente de um doador aparentado ou não, difere tanto do transplante singênico quanto do autólogo em que o potencial existe para rejeições pela imunidade das células-tronco doadas pelo receptor e a reação de imunidade pelas células do doador contra os tecidos do receptor. A rejeição é geralmente prevenida pelo tratamento intensivo do receptor antes do transplante (regime de condicionamento) para suprimir o sistema imunológico. A doença do enxerto contra hospedeiro é combatida através da administração de drogas ao receptor após o transplante, para assim reduzir as habilidades das células de imunidade doadas de atacarem e prejudicarem os tecidos do paciente (veja Doença do Enxerto Contra Hospedeiro na página 29).

### Transplante Autólogo

O transplante autólogo de células-tronco é uma importante terapia, mas, estritamente falando, não se trata de um transplante: é na verdade uma técnica para obter células-tronco do sangue ou da medula e retorná-las à mesma pessoa. Conseqüentemente, barreiras imunológicas de transplante não existem. Apesar de tudo, o procedimento geralmente é conduzido numa instalação específica para transplante, é supervisionado por especialistas em transplante e é referenciado como transplante autólogo de células-tronco da medula ou do sangue. Para ser possível, o procedimento requer que uma pessoa tenha um número suficiente de células-tronco saudáveis na medula ou no sangue, independentemente da doença que

esteja sendo tratada. Por exemplo, em pacientes com leucemia aguda, a remissão é geralmente atingida antes que a medula ou o sangue do paciente sejam colhidos e congelados para utilização posterior (veja a Figura 6).

A medula do paciente poderá conter um número pequeno, porém significativo, de células malignas residuais que não são aparentes quando uma amostra da medula é examinada microscopicamente. “Purgar” pode, seletivamente, livrar a medula dessas células indesejáveis. No transplante autólogo de medula ou sangue não se corre o risco de uma rejeição pela doença do enxerto contra hospedeiro e sendo assim não requer tratamento condicionador ou imunossupressivo. De qualquer forma, o paciente recebe intensa terapia citotóxica para matar a leucemia residual, o linfoma ou as células do mieloma. As células-tronco autólogas são utilizadas para restaurar a produção das células do sangue e, através disso, tornar o tratamento tolerável.

A preocupação principal nos transplantes autólogos são: 1) que a quantidade de células-tronco colhida seja adequada para o enxerto quando for retornada ao paciente e 2) que as células do tumor, na suspensão das células utilizadas para o transplante, sejam removidas ou incapacitem o tumor de se restabelecer. A utilização das células-tronco autólogas para restaurar a produção de células do sangue após radiação intensiva e/ou quimioterapia tem sido expandida para o tratamento de pacientes pediátricos e, também, de pacientes adultos com uma variedade de tipos de câncer diferentes da leucemia, linfoma ou mieloma.

## Transplante Não-Mieloablativo

Esse procedimento é uma técnica que utiliza doses menores de tratamento mieloablativo tanto de radiação quanto de quimioterapia para o condicionamento do receptor em transplante alogênico de células-tronco. Isso pode ser vantajoso para pacientes mais velhos, aqueles com doenças de progressão lenta, e aqueles com herança não-agressiva (como doença de célula indolente, por exemplo) ou doenças adquiridas (sérias doenças de imunidade). A terapia de imunidade pode suprimir

períodos de tempo (muitos meses), se necessário.

### Células Blásticas

As células blásticas representam cerca de 31% das células normalmente desenvolvidas pela medula. Elas são chamadas mieloblastos, que são as células que irão se desenvolver em neutrófilos. Em gânglios linfáticos normais, os blastos são geralmente linfoblastos, o que significa células que são parte do desenvolvimento dos linfócitos. Nos casos de leucemia aguda, as células blastos, similares em aparência as células blásticas normais, crescem em larga escala, chegando a substituição total de células da medula. Em leucemias mielóides agudas, as mieloblastos crescem; em leucemias linfóticas agudas ou em alguns linfomas, os linfoblastos crescem. As distinções entre leucemia, mieloblastos e linfoblastos, às vezes, podem ser feitas através de exames de microscópio das células tingidas da medula. Frequentemente a fenotipagem imunológica ou o cariótipo da medula são necessários para assegurar a diferença.

### Células-Tronco

Células primitivas da medula, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (veja Hematopoese). Geralmente as células-tronco são encontradas abundantemente na medula, porém, algumas saem da mesma e circulam no sangue. Através de técnicas especiais, as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas e utilizadas no tratamento.

### Ciclo de tratamento

O termo designa um período intenso e concentrado de quimioterapia (e/ou radioterapia). Esse tratamento, administrado por vários dias ou semanas, representa um ciclo de tratamento. O plano de tratamento pode demandar dois, três ou mais ciclos de tratamento. Os ciclos podem utilizar o mesmo tipo de tratamento, tratamentos ligeiramente modificados ou alternar diferentes ciclos.

qual os linfócitos T do receptor atacam as células percebidas como estranhas provenientes do doador; caso contrário, os linfócitos T, na suspensão das células do doador, podem atacar o tecido das células percebidas como estranhas no receptor.

### Baço

Órgão do corpo que se encontra na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do lado esquerdo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (similarmente aos linfonodos) e filtra células sanguíneas velhas ou gastas. É freqüentemente afetado pela leucemia, principalmente pelas leucemias e linfomas. O aumento do baço é denominado “esplenomegalia”. A remoção do baço através de cirurgia é denominada “esplenectomia”. A remoção do baço pode ser feita sem efeitos prejudiciais já que outros órgãos, como os linfonodos e o fígado, podem realizar a maioria de suas funções.

### Basófilo

Tipo de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas.

### Cariótipo

Arranjo sistemático, através do uso de fotografias, dos 46 cromossomos humanos de uma célula em 23 pares combinados (elemento materno e paterno de cada par) por comprimento (do mais longo para o mais curto) e outras características. Os cromossomos sexuais são mostrados como um par em separado (XX ou XY)

### Catéter

Vários tipos de cateteres (Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional. Um cateter implantado é um tubo especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O cateter é tunelizado por debaixo da pele até o peito, para que se mantenha firmemente posicionado. A extremidade exposta do mesmo pode ser utilizada para injeção de medicamentos, fluidos ou produtos do sangue, ou para retirar amostras sanguíneas. Com cuidados adequados os cateteres podem permanecer posicionados por longos

os linfócitos T do receptor, assim como evitar a rejeição da células-tronco do doador na medula do receptor. As células de imunidade produzidas a partir das células-tronco do doador atacam e suprimem a leucemia residual ou as células tumorais do hospedeiro. Assim, essa técnica conta com uma supressão da imunidade da malignidade hematopoética do paciente sobre um período de tempo mais prolongado para o sucesso.

## Purgando a Medula Autóloga

Quando a medula autóloga ou as células-tronco do sangue são fontes dos transplantes, a possibilidade de que as células do tumor do paciente (nas células da leucemia, linfoma ou mieloma, por exemplo) sejam reintroduzidas após a terapia intensiva é uma preocupação. Por exemplo, se um paciente com leucemia mielóide aguda em recaída está para ser pesadamente tratado e transplantado com as células-tronco colhidas de sua medula (durante a recaída), o risco de reintrodução residual de células de leucemia não diagnosticada existe. Para que isso seja evitado, a medula deve ser tratada após a sua coleta, a fim de livrá-la das células do tumor antes que ela seja congelada.

**Tabela 2 – Efeitos Colaterais e Tratamento Condicionador**

<b>Náusea e vômitos</b>	<b>Oclusão de veias no fígado</b>
<b>Diarréia</b>	<b>Falha congestiva do coração</b>
<b>Ulcerações na boca</b>	<b>Menopausa precoce*</b>
<b>Sangue na urina proveniente da bexiga</b>	<b>Atraso no crescimento*</b>
<b>Esterilidade *</b>	<b>Cataratas*</b>
<b>Perda de cabelo</b>	
<b>Perda de formação de célula de sangue</b>	
<b>Pneumonia</b>	

*\* Estes efeitos são mais prováveis de ocorrer se a radiação total do corpo for necessária para o condicionamento.*

Diversas técnicas estão sendo estudadas afim de determinar o melhor método para purgar as células do tumor, incluindo a utilização de anticorpos, especialmente com reação nas células malignas, mas não prejudiciais às células-tronco. De qualquer forma, o efeito da purgação com sucesso a longo prazo nos transplantes autólogos ainda está por ser determinado.

## O Procedimento do Transplante

### O Condicionamento

Os pacientes com malignidade hematológica em fase de se submeterem a um transplante alogênico são inicialmente tratados com um regime condicionamento. Esse tratamento tem duas funções: 1) Tirar de funcionamento o sistema imunológico do paciente e minimizar as chances de que o enxerto das células-tronco sofra rejeição, e, 2) Tratar intensivamente as células malignas residuais a fim de tentar fazer com que um ressurgimento do tumor seja menos provável.

Os regimes de condicionamento são modificados, dependendo da doença que está sendo tratada. Ainda que os programas variem nos diferentes centros de transplante, geralmente dois sistemas são utilizados para o tratamento. As drogas mielotóxicas são dadas separadamente ou em conjunto, tais como a ciclofosfamida (Cytosan), busulfan (Myleran), citarabina (Cytosar), Melphalan (Alkeran) ou etoposide (VePesid, VP-16) ou ainda é aplicada a quimioterapia com irradiação do corpo todo. A radiação é administrada através de pequenas doses aplicadas diariamente, técnica esta conhecida como fracionamento da dose. O fracionamento minimiza os efeitos colaterais tais como danos ao pulmão, náusea e vômito (veja a tabela 2).

As drogas e a radiação são dadas durante a semana que antecede ao transplante. A definição quanto à duração e a seqüência da administração depende do tipo específico do regime de condicionamento. Os dias que antecedem o transplante são classificados como menos 6, menos 5, etc., com o transplante acontecendo no dia zero (infusão da células-tronco). O período após o transplante começa com o dia 1º, dia 2 e assim por diante.

enxerto”. A outra direção é a da doença do enxerto contra o hospedeiro, na qual os linfócitos do doador, em conjunto com outras células introduzidas, atacam os tecidos do receptor (veja Enxerto *versus* Hospedeiro da Doença).

### Anemia

Diminuição do número de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, da concentração da hemoglobina no sangue (abaixo de 10%, o normal é de 13 a 14%). Como resultado, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é diminuída. Quando severa, a anemia pode causar fisionomia pálida, fraqueza, fadiga e falta de fôlego após esforços.

### Anticorpos

Proteínas produzidas por células plasmáticas (derivadas dos linfócitos B) como resposta a corpos estranhos denominados antígenos. Por exemplo, agentes infecciosos como vírus ou bactérias fazem com que os linfócitos produzam anticorpos contra os mesmos. Em alguns casos (por exemplo, no caso do vírus do sarampo) os anticorpos têm função protetora e impedem uma segunda infecção. Esses anticorpos podem ser utilizados para identificar células específicas e melhorar os métodos de classificação da leucemia ou do linfoma. (veja *Imunofenotipagem*). Anticorpos direcionados contra antígenos nas células da leucemia ou do linfoma podem ser utilizados para matá-las diretamente ou através da ação de toxinas aderidas aos mesmos.

### Antígeno

O antígeno é uma substância estranha que entra no corpo e estimula a produção de anticorpos complementares pelos linfócitos B. Uma substância estranha pode estimular também a resposta aos linfócitos T. Quando uma bactéria infecta um tecido, o sistema imunológico a reconhece como corpo estranho e motiva os linfócitos B a criarem anticorpos contra ela. Esses anticorpos atacam o antígeno. Essa ligação dos anticorpos com seus antígenos facilita a ingestão da bactéria pelos neutrófilos, que são os devoradores de bactérias (fagócitos). As células transplantadas podem agir para estimular uma resposta de imunidade de um tipo diferente, no

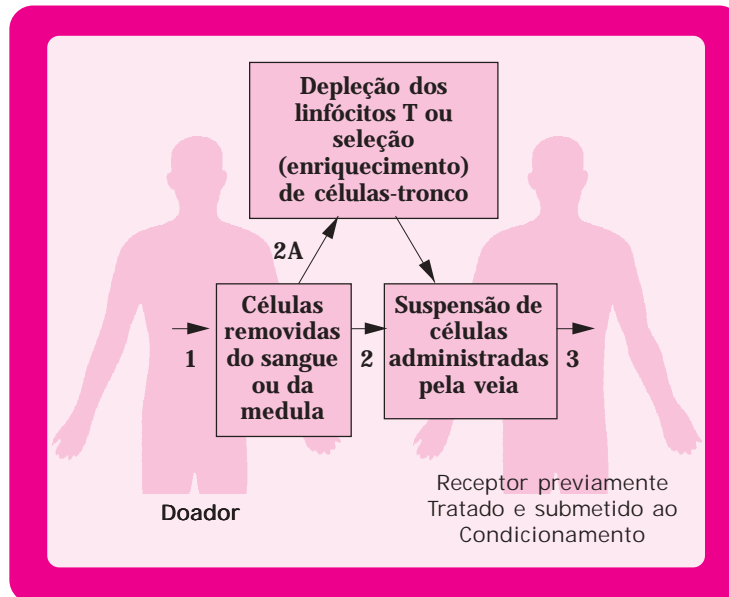
## Glossário

### Aférese (Hemaférese)

Processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Funciona através da circulação contínua de sangue de um doador através de um aparelho, retornando-o em seguida ao doador. Esse processo faz com que seja possível a remoção dos elementos desejados de grandes volumes de sangue. Plaquetas, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plasma podem ser removidos separadamente. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (ao invés de seis ou oito doadores diferentes); assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, ao invés de células-tronco da medula óssea, para um transplante. A aférese pode ser utilizada para tratar pacientes com leucemia mielógena crônica através da remoção de glóbulos brancos em pacientes com altíssimas contagens dos mesmos (*hiperleucocitose*) e em pacientes no primeiro trimestre de gravidez, quando a quimioterapia pode causar danos ao feto.

### Alorreatividade

Trata-se da reação de imunidade entre as células imunológicas de uma e outra pessoa. No transplante de células-tronco, essa reação imunológica pode ocorrer em duas direções porque, diferentemente do transplante de órgão sólido, o “órgão” doador contém muitos linfócitos e mais tarde as células-tronco do doador produzirão linfócitos. A direção clássica da alorreatividade é a dos linfócitos do hospedeiro ou receptor atacarem o órgão transplantado, chamado hospedeiro *versus* enxerto é mais frequentemente chamada de “rejeição do



**Figura 7. Transplante Alogênico para Leucemia, Linfoma, Mieloma.** Um doador histocompatível é identificado, geralmente, entre os irmãos do paciente (veja Testando a Compatibilidade do Doador, na página 12). As células-tronco da medula são colhidas em um centro cirúrgico após o doador ter recebido anestesia. Se o sangue for utilizado como a fonte para o transplante, o doador será tratado com o granulócito - Fator Estimulador de Colônias (G-CSF, Filgrastim, Neupogen), que extrai as células-tronco da medula para o sangue. As células-tronco são recuperadas por aférese (veja Fontes de Células-Tronco, na página 15) (Etapa 1). A suspensão de células da medula é filtrada e colocada em uma bolsa plástica (Etapa 2). A suspensão das células é administrada através da veia do receptor, que tem sido intensivamente tratada com radiação total do corpo e/ou quimioterapia intensa (Etapa 3). Em alguns casos, a suspensão de células-tronco pode ser purificada da maioria dos linfócitos T. Alternativamente, a seleção de células-tronco poderá ser empregada, o que também resultará em uma diminuição acentuada nos linfócitos T (etapa 2A) Depois disso, a medula é administrada ao receptor. Os pulmões são particularmente sensíveis ao regime de condicionamento, especialmente pela radiação total do corpo sobreposta à quimioterapia prévia. Uma reação chamada Pneumonia Intersticial (pneumonia) pode ocorrer. Essa mudança no pulmão é causada por uma reação do tecido e não significa que uma infecção esteja presente. De qualquer forma, isso pode ser muito grave e impedir a troca eficiente de oxigênio nos pulmões.

## Infusão das Células-Tronco

A suspensão da célula, derivada da medula ou sangue e contendo as células-tronco do doador, é coletada em uma bolsa plástica para sangue. Similar a uma transfusão de sangue, a suspensão da célula é introduzida através da veia do paciente. Filtros especiais são utilizados para a remoção de fragmentos de ossos, partículas de gordura e grandes grupos de células originárias da suspensão, antes entrem na circulação do sangue, caso a medula esteja infundida. A infusão da suspensão das células geralmente requer entre 4 e 6 horas. Os pacientes são freqüentemente verificados para averiguação de sinais de febre, calafrios, urticária, queda na pressão sangüínea ou deficiência respiratória. Os pacientes geralmente não experimentam efeitos colaterais devido à infusão. Ocasionalmente efeitos colaterais podem ser registrados, mas eles podem ser tratados e rapidamente resolvidos (veja Figura 7). Nos pacientes que recebem suspensões de células-tronco que foram descongeladas, podem ocorrer reações alérgicas ou criopreservantes.

## O Período Imediatamente Após o Transplante

Por volta do segundo ou terceiro dia do transplante, os efeitos do sistema de condicionamento intensivo e a diminuição na função da medula começam a ser encontrados. O paciente é mantido em um ambiente protegido para minimizar o contato com agentes infecciosos (veja Infecções, pág. 28)

De duas a cinco semanas após o transplante, o enxerto das células doadas torna-se visível através da aparição de glóbulos brancos no sangue do paciente. Os glóbulos vermelhos e as plaquetas são transfundidos periodicamente até que a função da medula esteja restaurada. O paciente é monitorado cuidadosamente através de exame físico, análise química do sangue, estudos de imagem e outros testes que objetivam assegurar que os órgãos nobres como o coração, os pulmões, os rins e o fígado estejam funcionando normalmente. Períodos de alimentação intravenosa, chamados de alimentação parenteral, podem ser necessários para que alguns pacientes assegurem a ingestão nutricional adequada.

outras técnicas podem ser trazidas à luz para dar suporte ao paciente enquanto ele ou ela recobra as forças e o bem-estar e começa a voltar às suas atividades normais. Para muitos pacientes, talvez para a maioria, essa experiência psicologicamente desafiadora resultará em mudanças na auto-imagem e nas relações interpessoais. Para muitos, entretanto, um resultado bem-sucedido e um retorno à vitalidade como a volta à escola, ao emprego, ou outras funções e relacionamentos são muito satisfatórios para o paciente, para a família e para a equipe de tratamento.

probabilidade de que novos e melhores métodos possam fazer o sucesso mais provável e os efeitos colaterais menos incapacitantes.

A decisão de submeter um paciente ao TMO é sempre difícil. Há sempre o medo da progressão da doença e morte precoce caso a opção seja por um tratamento mais conservador. O dilema é maior também pelos riscos inerentes e tratamentos de cunho mais agressivo, com altas doses de quimioterapia e radioterapia, uso de imunossuppressores, seqüelas da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica, das alterações hepáticas, cutâneas e colaterais na fase aguda.

Obviamente, o processo depende da boa indicação, do curso da doença onco-hematológica, da instituição e da equipe que realiza o TMO. Pela natureza desse tratamento, uma sólida base de apoio familiar e comunitário é imprescindível. Além da própria vontade do paciente, que deve estar bem informado sobre a natureza do tratamento e, neste sentido, concordar com sua realização, assinando o termo de consentimento. A família, os amigos, os colegas de trabalho devem abraçar a causa, e proporcionar-lhe apoio psicológico, financeiro e institucional, caso necessário.

Diversas situações podem complicar ainda mais o ambiente familiar: há o risco do rompimento de relacionamentos familiares, as crianças podem se preocupar devido às conseqüências da doença de um dos pais, os pais sofrem com a incerteza dos resultados do tratamento do filho e da pressão colocada sobre os irmãos ou irmãs e outros membros da família e amigos, além do desgaste financeiro do orçamento familiar.

Os desafios de uma longa permanência no hospital, muito desse tempo em isolamento, perda do bem-estar, muitos efeitos colaterais potenciais, desconfortáveis, dolorosos e desfigurantes somam-se a uma experiência muito difícil. Os pacientes precisam de coragem e de esperança de que dias melhores virão. Mesmo com grande força pessoal, o suporte das pessoas amadas, dos enfermeiros, dos médicos e de outros são de importância vital. A família pode ser a chave para sustentar e suportar o paciente durante essa experiência difícil. Diversas

## Problemas Especiais

A maioria dos pacientes submetidos ao transplante alogênico para leucemia, linfoma ou mieloma necessita de reposição de células de sangue, suporte nutricional e medicação especial para tratar os efeitos da doença do enxerto contra o hospedeiro. As dosagens dos medicamentos são cuidadosamente ajustadas, dependendo da severidade da doença do enxerto contra o hospedeiro e se o doador é aparentado ou não. O regime condicionador que antecede o transplante pode prejudicar qualquer sistema que seja dependente da reposição por células-tronco. Em particular, a região gastrointestinal, a pele e os folículos do cabelo são muito sensíveis às drogas citotóxicas e a terapia de radiação. Úlceras e disfunções da região gastrointestinal são frequentes. Feridas na boca, náuseas, diarreia, cólicas intestinais e ulceração anal ou do reto podem ser preocupantes. Lesões de pele podem se desenvolver. Perda de cabelo é inevitável.

Os pulmões são particularmente sensíveis ao regime de condicionamento, especialmente pela radiação total do corpo sobreposta à quimioterapia prévia. Uma reação chamada Pneumonia Intersticial (pneumonia) pode ocorrer. Essa mudança no pulmão é causada por uma reação do tecido e não significa que uma infecção esteja presente. De qualquer forma, isso pode ser muito grave e impedir a troca eficiente de oxigênio nos pulmões.

Pequenos danos nos vasos sanguíneos podem resultar da ação dos quimioterápicos e da radioterapia. Elementos químicos liberados pelas reações imunológicas que ocorrem após o transplante também contribuem para esse efeito, através da danificação das paredes dos vasos. O fluido escapa da circulação e causa edema dos tecidos. No pulmão, o acúmulo de fluido pode causar congestão, troca pobre de oxigênio e deficiência respiratória.

Os vasos sanguíneos que conduzem até a passagem através do fígado podem se apresentar parcialmente obstruídos após o transplante. Esse sério efeito colateral é chamado de doença venoclusiva (ou VOD) porque as veias estão tapadas. Ele

representa toxicidade do regime de condicionamento sobre o fígado. As trocas causam prejuízo ao fígado, o que é refletido através de uma icterícia (amarelamento da pele e dos olhos) e do acúmulo de fluidos no abdômen e em outros lugares. Às vezes, toxinas normalmente removidas pelo fígado podem ficar acumuladas, conduzindo a uma confusão mental e sonolência.

## Infecções

O tratamento intensivo é geralmente necessário para suprimir a função imunológica e matar as células do tumor previamente ao transplante. A supressão resultante dos glóbulos brancos, que normalmente previnem ou combatem infecções, conduz a um altíssimo risco de infecção. As infecções por bactérias, fungos, vírus ou outros parasitas são freqüentes. Esses organismos estão presentes mais freqüentemente na pele, na boca ou na parte mais baixa do intestino. Eles também são encontrados em alimentos não cozidos (como por exemplo: saladas, frutas frescas e vegetais) e no ar.

Quando os níveis das células do sangue e das células imunológicas estão normais e quando a pele e o revestimento interno da boca e do intestino estão intactos, o corpo facilmente se defende de tais micróbios. Essas defesas normais são perdidas para os pacientes transplantados. Por essa razão, antibióticos e outras drogas antimicrobianas são administradas a pacientes em antecipação ao quase inevitável desenvolvimento da infecção. As drogas são geralmente continuadas até que os glóbulos brancos reapareçam no sangue em número suficiente, a fim de controlar as infecções.

O termo “micróbios oportunistas” é aplicado a agentes infecciosos que raramente causam infecções, a menos que sérias imunodeficiências estejam presentes.

São exemplo: Candida, Aspergillus, Pneumocystis ou Toxoplasma.

Muitas precauções são tomadas para minimizar o risco de infecção. Medidas de combate à infecção incluem a utilização de um quarto individual com ar filtrado, contato limitado com

Esse processo demora de 6 a 12 meses (ou até um pouco mais) para a recuperação bem próxima dos níveis normais das células do sangue e da função das células imunológicas. Durante esse período o paciente deve evitar contato com multidões como shopping centers, centros religiosos, festas ou concertos, a fim de reduzir os riscos de infecção. Os pacientes também devem ser avisados para evitar o contato com crianças que tenham sido imunizadas com vacinas com vírus ativos. A imunidade que o paciente tinha de vacinações prévias pode ser diminuída e a reimunização com vacinas produzidas a partir de organismos inativos pode ser de grande utilidade.

Se o paciente foi tratado com radiação total do corpo durante o tratamento condicionador, o cristalino dos olhos pode ter sido exposto à radiação e há a possibilidade do desenvolvimento prematuro de catarata. A radiação das gônadas conduz a esterilidade nos homens e a menopausa precoce nas mulheres. No caso anterior, a reposição hormonal geralmente não é necessária. Em mulheres assim tratadas, a terapia de reposição com estrogênio e progesterona é invariavelmente necessária, indefinidamente. Crianças podem ter taxa de crescimento lento e podem precisar de tratamento hormonal para crescimento, além da reposição de outros hormônios. Em pacientes muito jovens, a puberdade pode ser atrasada e uma terapia hormonal se fará necessária. A radiação pode diminuir as funções da tireóide e tornar necessária a administração oral desse hormônio. A gravidade da doença do enxerto contra o hospedeiro tem um impacto maior nos percursos de longo prazo. Se essa reação imunológica estiver presente, o paciente estará suscetível a infecções preocupantes.

## Aspectos Sociais e Emocionais

Os transplantes de medula óssea (TMO) para leucemia, linfoma ou mieloma são um desafio pessoal. A forma como o desafio será encarado dependerá da habilidade da pessoa em agüentar os riscos e as dificuldades envolvidas. O paciente está diante do risco de recaída, progressão da doença ou até a morte, caso não opte pelo transplante. O TMO é sempre um tratamento de risco no qual deve-se pesar os benefícios. Esses desafios são contrabalançados pela esperança de recuperação e cura e a

deixar o hospital é importante que o paciente seja capaz de comer e beber, a fim de obter líquido e alimento suficientes. A ausência de febre, vômito e diarreia são também considerações

**Tabela 4 – Algumas Drogas Utilizadas para o Tratamento do Enxerto *versus* o Hospedeiro da Doença**

<b>Anticorpos Contra as Célula T</b>	<b>Ciclosporina</b>
<b>Globulina Antitimocitana</b>	<b>Methotrexate</b>
<b>Azathioprine</b>	<b>Prednisona</b>
<b>Ciclofosfamida</b>	<b>Tacrolimus</b>

importantes. Antes da liberação, o médico e o paciente devem sentir-se confortáveis de que não há necessidades remanescentes que requeiram uma vigilância muito próxima ou recursos baseados no hospital.

## Tratamento Imediato

Em geral, a recuperação de um transplante autólogo é mais rápida. Algumas das dificuldades e restrições descritas a seguir são aplicáveis principalmente aos transplantes alogênicos.

Após ser liberado do hospital, o paciente continua seu processo de recuperação em casa. Ele aprende que sinais como febre, dor, diarreia, entre outros, devem ser rápida e prontamente comunicados ao médico responsável pelo tratamento.

Visitas à casa do paciente por enfermeiros ou médicos e visitas do paciente ao centro de atendimento ambulatorial permitem, na maioria dos casos, um acompanhamento apropriado e ajustado às atividades e medicamentos.

Em princípio, essas visitas devem ser freqüentes. Após vários meses, se tudo estiver correndo como o previsto, o catéter venoso pode ser removido e a freqüência de visitas do paciente pode ser diminuída.

**Tabela 3 – Enxerto Versus Hospedeiro da Doença**

**Mudanças na pele**  
•  
**Mal funcionamento da região gastrointestinal**  
•  
**Danos ao fígado**  
•  
**Debilitação do sistema de algum outro órgão**

visitantes, utilização de máscaras e lavagem meticulosa das mãos pela equipe e pelos visitantes que entram no quarto do paciente. O local em que reside o catéter precisa ser mantido limpo. Frutas e vegetais crus, que podem carregar bactérias e fungos em suas superfícies, são proibidos. Infelizmente, muitas dessas medidas isolam o paciente por um mês ou mais. Durante os primeiros meses após o transplante, os linfócitos do doador proliferam e podem resultar na doença do enxerto contra o hospedeiro, que diminui ainda mais as defesas do paciente.

A doença do enxerto ocorre em muitos pacientes, podendo ser de difícil percepção ou até mesmo expor o paciente ao risco de morte, sendo mais séria em pacientes mais velhos. Para cada década a mais de vida, a reação ocorre mais frequentemente e também de maneira mais séria.

As células imunológicas de uma pessoa reconhecem as células que não são geneticamente idênticas. No caso do transplante de células-tronco, as células do doador medem cuidadosamente as células do tecido do receptor para obtenção de sinais de que elas são diferentes e atacá-las se forem achadas variações significantes. As diferenças podem envolver proteínas da superfície da célula que não são medidas pela classificação HLA, ou poderá haver diferenças sutis no tipo HLA que permitam o transplante, mas não sem produzir a reação. Com a exceção de gêmeos idênticos, alguma incompatibilidade existirá, mesmo que testes de HLA indiquem similaridade suficiente para permitir que o transplante seja bem-sucedido.

Essa diferença é particularmente evidente se o doador e o receptor forem de sexos opostos. A seriedade do enxerto *versus* o hospedeiro da doença depende do tipo e do grau das diferenças entre o paciente e o doador (veja Tabela 3).

A questão da doença do enxerto contra o hospedeiro inicia-se nos primeiros 90 dias após o transplante. Os primeiros sinais são geralmente lesões de pele tipo brotoeja, queimadura e vermelhidão da pele que ocorre nas palmas das mãos ou nas solas dos pés do paciente. A brotoeja, junto com a queimadura e a vermelhidão, pode se espalhar pelo tronco do paciente e eventualmente desenvolver-se pelo corpo inteiro. O aparecimento de bolhas pode ocorrer e a superfície exposta da pele pode descamar. Náuseas, vômitos, cólicas abdominais e perda de apetite são sinais da doença do enxerto contra o hospedeiro na região gastrointestinal. A diarreia é freqüente. Icterícia e dor no abdômen indicam que a doença do enxerto contra o hospedeiro tem prejudicado o fígado, o qual também pode estar inchado. A doença do enxerto contra o hospedeiro pode ser branda, moderada ou séria. Pode ser uma questão de risco de vida se as manifestações forem difíceis de controlar.

A doença do enxerto contra o hospedeiro geralmente ocorre após o terceiro mês do transplante e também pode não se desenvolver por um ano ou mais após o transplante. Como acontece no caso da doença aguda, os pacientes mais velhos estão mais propensos a desenvolvê-la. Isso é mais passível de acontecer em pacientes que já tenham se apresentado com a doença aguda.

Muitos pacientes vivenciam problemas de pele. Uma brotoeja e um comichão podem acontecer primeiro. A pele pode tornar-se escamosa. Se a reação for séria, pedacinhos da pele podem se perder. A cor da pele pode escurecer e a textura pode tornar-se muito áspera. A pele pode curar-se através da cicatrização. Já o movimento das articulações próximas, como por exemplo os dedos, pode ser restritos. A perda de cabelo pode acompanhar os danos a pele.

A parte interna da boca e o esôfago podem tornar-se excessivamente secos e danificados. Úlceras podem surgir. A

tendência ao ressecamento pode levar à perda da capacidade de formação da lágrima e ao ressecamento da vagina e de outras superfícies. Os pulmões também podem sofrer devido aos efeitos do ressecamento e pelos efeitos do ataque pelas células imunológicas do doador. Danos ao fígado podem acarretar a falha da função. A doença do enxerto contra o hospedeiro pode ser moderada, persistente e, às vezes, incapacitante.

Diversas drogas são utilizadas para prevenir ou minimizar a doença do enxerto contra o hospedeiro (veja tabela 4). Essas drogas são methotrexate, glucocorticóide, hormônios (esteróides), ciclosporina e tacrolimus. Outra técnica utilizada para reduzir a severidade e incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro é chamada de depleção do Linfócito T. Visto que os linfócitos T são as células de efeito primário no enxerto *versus* hospedeiro da doença, a medula do doador pode ser esvaziada de células T, em um esforço para minimizar o ataque de imunidade (veja a Depleção do Linfócito T na página 19). Enfatiza-se que a depleção hoje é recomendada em casos muito especiais pelo risco de recaída da leucemia ou linfoma.

### Deixando o Hospital

Alguns centros de transplante executam transplantes autólogos em pacientes de ambulatório. Alguns pacientes podem ter parte do transplante autólogo ou alogênico realizada em ambulatórios.

Entre três a cinco semanas após o transplante, muitos pacientes já conseguiram se recobrar de maneira suficiente para deixarem o hospital. Um paciente é liberado quando a medula óssea estiver produzindo um número suficiente de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas saudáveis e também quando não há complicações. Há variações de paciente para paciente com relação à recuperação da contagem de células do sangue e da gravidade de outras complicações associadas, especialmente a questão da doença do enxerto contra o hospedeiro.

Quando as células do sangue retornam, uma sensação de bem-estar começa a voltar. As inflamações na boca e a diarreia diminuem ou desaparecem. O apetite pode melhorar. Antes de