

A EVOLUÇÃO DO TRANSPLANTE DE ENXERTO E SEUS IMPACTOS

THE EVOLUTION OF GRAFT TRANSPLANTATION AND ITS IMPACTS

GISLAINE APARECIDA DE OLIVEIRA¹, ALESSANDRA CRISTINA GOBBI MATTA^{1*}

1. Acadêmica do 4º ano do curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade INGÁ; 2. Enfermeira, Docente do curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade INGÁ, Mestranda em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá (UEM)

* Rua Vereador Arlindo de Souza, 275, Jardim Monte Carlo, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87080-380. acgmatta@ig.com.br

Recebido em 26/04/2014. Aceito para publicação em 08/05/2014

RESUMO

O transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas é o tratamento de escolha para muitas doenças hematológicas e imunodeficiências primárias. O presente trabalho objetivou analisar a importância do HLA (Antígeno Leucocitário Humano) em transplantes de enxerto. Nessa perspectiva este artigo de revisão bibliográfica discorrerá sobre a referida prática realizada em casos de doenças, como a anemia aplástica, enfermidades autoimunes, deficiências imunológicas e neoplasias imunológicas. O transplante de células progenitoras hematopoiéticas consiste na transferência de células-tronco pluripotentes do doador para o receptor, as quais têm a capacidade de renovação contínua e de gerar progenitoras para as células maduras que constituem o sangue e sistema imune. Atualmente, mais de 10.000 transplantes por ano são realizados em todo mundo. No entanto, a acessibilidade à terapia é limitada à disponibilidade de doadores HLA compatíveis. Além disso, o sucesso do transplante também depende do controle da doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) sendo esta síndrome sistêmica que acomete pacientes transplantados de medula óssea que recebem linfócitos imuno-competentes.

PALAVRAS-CHAVE: HLA, transplantes, genes.

ABSTRACT

Allogeneic transplant of hematopoietic stem cell is the treatment of choice for many hematologic diseases and primary immunodeficiencies. This study aimed to analyze the importance of HLA (Human Leukocyte Antigen) in graft transplantation. From this perspective, this article will discuss the literature review that practice performed in cases of diseases such as aplastic anemia, autoimmune diseases, immune deficiencies, and immunologic malignancies. The hematopoietic stem cell transplant is the transfer of pluripotent stem cells from the donor to the receiver, which are capable of continual renewal and to generate mature progenitor cells for constituting the blood and immune system. Currently, more than 10,000 transplants are performed each year worldwide. However, accessibility to treatment is limited availability of donor HLA compatible. In addition, the success of transplantation also depends on the control of graft-versus-host GVHD is a systemic disease that affects bone marrow transplant patients receiving immunocompetent.

KEYWORDS: HLA, transplantation, genes.

1. INTRODUÇÃO

O transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas é o tratamento de escolha para muitas doenças hematológicas e imunodeficiências primárias. A seleção de doadores é baseada na definição de moléculas HLA-A e B (Antígeno Leucocitário Humano) por sorologia, de alelos HLA-DRB1 e DQB1 por técnicas de biologia molecular e na cultura mista de linfócitos. Apesar disto, a doença do enxerto versus o hospedeiro (GVHD) é ainda uma grave complicação, que ocorre em aproximadamente 35% dos receptores de medula HLA-compatíveis¹.

Ainda de acordo com Voltarelli & Stracieri (2000)² e Thomas (2000)³ os transplantes de célula-tronco hematopoiéticas (TCTH) passaram a ser clinicamente possíveis a partir da identificação do “Complexo Principal de Histocompatibilidade” (CPH), o denominado antígenos leucocitários humanos em humanos (HLA), estes presente no braço curto do cromossomo 6 e, do aprimoramento de medidas preventivas eficazes em relação à doença de enxerto-contra-hospedeiro (GVHD).

Outro aspecto que, de certa forma, contribuiu para o bom desempenho dessas práticas encontra-se na própria história dos primeiros transplantes bem sucedidos realizados no final da década de 1960, com o intuito de corrigir deficiências imunológicas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura, que é um método de pesquisa que realiza a busca, a avaliação crítica e a síntese de estudos publicados sobre um determinado tema de forma sistemática.

Esta pesquisa iniciou-se de discussões sobre o HLA na perspectiva de realização de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do Curso de Graduação em Enfermagem da Instituição Unidade de Ensino Superior (Uningá). A partir das discussões, surgiu a proposta de desenvolver um artigo, buscando conhecer a importância

do HLA em transplantes de enxerto e explorar algumas experiências no Brasil e também em outros países.

Para orientar a pesquisa, elencou-se a seguinte questão norteadora: *de acordo com estudos a Evolução dos Transplantes e Enxertos e seu Impactos*.

A seleção do material ocorreu nos meses de janeiro a março de 2013. As buscas foram realizadas online na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), acessando as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line (MEDLINE) e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) por meio de método integrado dos seguintes descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “HLA, Transplantes, Genes”.

O resultado da busca na BVS foi de 1.680 estudos, desses 452 artigos apresentavam o texto completo. Para a seleção destas publicações, primeiramente, foi realizada a leitura criteriosa dos títulos e resumos, confirmando se contemplavam a pergunta norteadora. Ao final, foram pré-selecionados 32 artigos, lidos na íntegra, sendo que 22 foram selecionados para este estudo.

Os critérios para a seleção da amostra foram: artigos na íntegra em português, inglês ou espanhol, publicados entre os anos de 1949 a 2011. Foram excluídos, capítulos de livros, monografias, dissertações e teses; editoriais; cartas ao leitor e comentários.

Em seguida, foram realizadas pesquisas de materiais bibliográficos – livros, artigos, *sites* acadêmicos e textos didáticos sobre os temas afins. Posteriormente selecionados e analisados alguns desses materiais que nos apresentaram elementos pertinentes às discussões desta temática, em sites como Scielo e Pubmed.

O objetivo deste trabalho é analisar a contextualização histórica e relacionar a genotipagem compatível em casos de transplantes de enxertos para doenças hematológicas e imunodeficiências primárias.

3. DESENVOLVIMENTO

Aspectos históricos

Com o advento de terapias imunossupressoras eficientes, os transplantes de vários órgãos tornaram-se comuns⁴. Data do fim do século XV o primeiro relato de transplante entre humanos. O papa Inocêncio VII, teve o sangue trocado pelo de três jovens, na tentativa de devolver-lhe a saúde. O resultado da tentativa foi a morte das quatro pessoas envolvidas e o desaparecimento do médico responsável pelo procedimento⁵.

Roitt (1995)⁶ contribui considerando que a substituição de órgãos enfermos por um transplante de tecido sadio tem sido, ao longo da história, um objetivo da Medicina, no entanto, frustrada de maneira notável pelos mecanismos orgânicos de rejeição aos enxertos oriundos de outros indivíduos.

Lima e Silva (1996)⁷ consideram que a partir da técnica de Gray e Russel em 1963, a extensão da inflamação produzida pela injeção intradérmica de linfócitos viáveis humanos, decorre de reação enxertos-hospedeiro.

No entanto, historicamente, os transplantes de medula óssea começaram no final da década de 1940 com os estudos de Jacobson *et al.* (1949)⁸, utilizando modelos animais. Os primeiros estudos clínicos apropriados usando medula óssea para restaurar a linfematopoiese em humanos começaram mais precisamente no final da década de 1950, nos Estados Unidos, com os trabalhos de Thomas *et al.* (1957)⁹. Nas últimas décadas, a transplantação de células progenitoras hematopoiéticas após altas doses de quimioterapia e radioterapia ablativa de medula tem emergido, como um tratamento de escolha para várias doenças hematológicas, neoplásicas e congênitas. Entre as doenças hematológicas, podem-se considerar as leucemias aguda e crônica, a anemia aplásica grave, os linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, a síndrome mielodisplástica, o mieloma múltiplo e outras. Recentemente, a lista de doenças tratadas por este tipo de terapia tem sido ampliada, adicionando as síndromes metabólicas congênitas, anemias congênitas e adquiridas e doenças não hematológicas.

A transplantação de células progenitoras hematopoiéticas consiste na transferência de células-tronco pluripotentes do doador para o receptor, as quais têm a capacidade de renovação contínua e de gerar progenitoras para as células maduras que constituem o sangue e sistema imune. A fonte de células progenitoras pode ser a medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical. Os primeiros transplantes entre irmãos HLA-compatíveis foram realizados em 1968, para o tratamento de imunodeficiência congênita e, em 1969, para o tratamento de leucemia^{10,11}.

Atualmente, mais de 10.000 transplantes por ano são realizados em todo mundo¹². No entanto, a acessibilidade à terapia é limitada à disponibilidade de doadores HLA (Antígeno Leucocitário Humano) compatíveis. Além da compatibilidade entre doador e receptor, o sucesso do transplante também depende do controle da doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD).

É ainda o avanço nas práticas de aplicação e avaliação de resultados dos TCTH alcançados graças ao desenvolvimento de tecnologia voltada aos problemas de ordem imunológica, tanto em âmbito laboratorial como terapêutico.

Nessa óptica quatro aspectos imunológicos destacam-se nas implicações clínicas diretas nos TCTH: a) a reconstituição dos sistemas imune e hematopoiético após o transplante; b) a fisiopatologia de reações inflamatórias pós-transplante; c) o papel da alorreatividade e dos antígenos de histocompatibilidade na evolução dos TCTH e; d) o emprego dos TCTH para tratar imunopatias, como as deficiências imunológicas e as doenças

autoimunes².

Aspectos imunológicos em transplante

Em transplantes de células progenitoras hematopoiéticas, o sistema imune do receptor deve sofrer uma ablação praticamente total, para não haver rejeição das células-tronco alogênicas transplantadas. As células efetoras podem ser linfócitos T citotóxicos e células *Natural Killer* (NK) e os alvos, as moléculas codificadas pelos genes do CPH. Contudo, as células do enxerto podem elaborar uma resposta de rejeição contra o receptor, causando a GVHD, que se constitui na principal limitação ao uso da transplantação de medula óssea. A GVHD pode ser dividida em duas formas baseadas no tempo de ocorrência e nas manifestações clínicas. A forma aguda ocorre nos primeiros dois a três meses após a transplantação, enquanto a forma crônica manifesta-se posteriormente, normalmente de 3 a 6 meses após o transplante. A GVHD aguda pode ser classificada de acordo com as manifestações clínicas em graus I, II, III e IV¹³.

As formas clinicamente relevantes, graus II a IV, ocorrem em aproximadamente 20% a 50% dos pacientes que recebem células progenitoras de um irmão HLA-compatível e, em aproximadamente 50% a 80% daqueles que recebem estas células de um irmão com uma ou mais incompatibilidades ou células HLA compatíveis de doador não-aparentado¹³.

Doenças como a dermatite, hepatite e enterite são manifestações clínicas que caracterizam a GVHD aguda. Esta síndrome ocorre como um resultado do reconhecimento de antígenos HLA dos tecidos do receptor pelas células T implantadas do doador. A limitação do número de diferenças nos alelos do CPH entre doador e receptor minimiza a ocorrência de GVHD. De fato, na maioria dos casos, os transplantes de medula óssea humana são realizados entre irmãos ou indivíduos da população idênticos nos *loci* de HLA. Estudos demonstraram que 43,6% dos pacientes encontraram um doador compatível na família. Paralelamente doadores HLA compatíveis não-aparentados podem ser uma fonte alternativa de medula óssea para aqueles pacientes que não encontram um doador na família¹⁴.

O sucesso do transplante em humanos ainda é impedido pela GVHD crônica, pela falha da “pega” do enxerto e pela rejeição, mesmo quando é realizado entre irmãos genotipicamente idênticos^{15,16}. A falha da “pega” do enxerto e a rejeição são importantes complicações principalmente para pacientes com anemia aplástica¹⁷.

A GVHD crônica pode ocorrer como uma extensão da GVHD aguda (progressiva), após um intervalo livre da doença (quiescente) ou sem precedentes. Ela pode ser classificada em limitada ou extensa, dependendo dos órgãos atingidos¹⁸. Moléculas HLA e outros antígenos de transplantação ainda não totalmente conhecidos, como os antígenos de histocompatibilidade secundários mHag

(menores antígenos de histocompatibilidade), podem estar envolvidos na patogênese da GVHD e rejeição^{20,21,22}.

As moléculas HLA do receptor podem funcionar como antígenos nominais ao apresentar os mHag aos linfócitos T do doador. Antígenos de histocompatibilidade primários e secundários são peptídeos associados ao HLA, originais de regiões polimórficas de proteínas presentes nas células-alvo do receptor. Apesar destes peptídeos do receptor terem, normalmente, um grau limitado de polimorfismo, também são capazes de serem reconhecidos pelas células T do doador e de elicitarem uma resposta imune. Essas características de disparidades nestes mHag, entre doadores e receptores, parecem constituir um risco potencial para GVHD e rejeição, implicando num tratamento prolongado com drogas imunossupressoras. Estes antígenos podem evocar forte resposta citotóxica (Tc) restrita ao CPH e resposta proliferativa de linfócitos T auxiliares. Cinco mHag já foram caracterizados: HA-1, 2, 3, 4 e 5²² e podem ser detectados pelo teste de citotoxicidade celular²⁰ ou por métodos de genotipagem²³.

Segundo Meinerz *et al.* (2008)²⁴ a avaliação do perfil dos doadores aparentados verificou um predomínio de irmãos (49,8%), seguidos de pais dos pacientes (18,5%), primos (14%) e tios (10%).

Bortolotto (2011)²⁵ faz referência ao alelo provindo de mãe ou pai, denominado haplótipo, onde, geralmente, existe 50% de compatibilidade de alelos HLA e, entre irmãos, 25% de probabilidade a serem idênticos.

Tratamento

De acordo com Voltarelli & Stracieri (2000)² especificamente nos transplantes autólogos e singênicos para doenças neoplásicas, o condicionamento, ou seja, é submetido a um tratamento no qual recebe quimioterapia em altas doses, cuja finalidade é destruir a medula do doente e as células malignas que durar de 1 a 7 dias e serem utilizados um ou mais citostáticos, dependendo do seu regime de condicionamento não tem finalidades imunoablativas, no entanto, produz, além de mieloablação, considerável grau de imunodeficiência, pelo seu feito antiproliferativo sobre os sistemas imunes e hematopoiético, mesmo na ausência de GVHD e de sua profilaxia imunossupressora, que potenciam a imunodepressão.

Em transplantes que empregam regimes de condicionamento de intensidade reduzida, não mieloablativos ou subablativos, ou seja, os minitransplantes, o grau e a duração da pancitopenia são consideravelmente reduzidos, conservando-se ou se intensificando a magnitude da imunossupressão no condicionamento.

Pesquisas analisadas com 15 pacientes submetidos a transplante alogênico com um regime não mieloablativo (ciclofosfamida + fludarabina), foram demonstradas uma

rápida enxerto mieloide (média de 11 dias), inicialmente de células do receptor e, gradualmente, substituídas pelas do doador, mas a reconstituição imunológica com linfócitos T do doador foi mais rápida, completando-se, em 30 dias, em seis pacientes, e em 200 dias após infusão de linfócitos do doador (DLI), em sete pacientes. Essa reconstituição, caracterizando o quimerismo completo do doador no compartimento de células T, precedeu a expressão das respostas alorreativas no receptor, incluindo a facilitação da enxertia hematopoiética do doador, GVHD e a regressão da doença neoplásica, mediada pelo efeito GVL (enxerto-versus-leucemia)²⁶.

Em casos de transplantes de medula óssea aparentados HLA compatíveis, de acordo com Voltarelli & Stites (1986)²⁷ e Voltarelli (2000)², a reconstituição imunológica pós-transplante de medula óssea (TMO) alogênico tem sido estudada desde sua implantação, na década de 1970 e se desenvolveu bastante com o advento da citometria de fluxo na década de 1980.

Em estudos pioneiros funcionais desenvolvidos por citometria de fluxo, observou-se que, inicialmente, após um TMO HLA idêntico, predominam, no sangue periférico, células NK com atividade citotóxica preservada e células B CD5+, surgindo, posteriormente, células B convencionais, células T CD8+ e, as CD4+. A relação entre o número de células T auxiliares e citotóxicas (CD4+ e CD8+) e a maioria das atividades funcionais que dependem de células T e B, incluindo a produção de imunoglobulinas, normalizam-se em torno de um ano após o TMO, nos casos não complicados, mas se mantêm alteradas por vários anos nos pacientes com GVHD crônico^{28,29}.

Fearnley *et al.* (1999)³⁰ afirmam que o GVHD agudo também mantém invertida a relação CD4 e CD8 comprometendo as reações de hipersensibilidade tardia, mediadas por linfócitos T, a resposta anticórpica primária e a recuperação de células dendríticas, que constituem as mais eficientes células apresentadoras de antígenos, até o momento descritas.

A explicação para a interferência do GVHD, principalmente o crônico, na recuperação imunológica pós-transplante, recai na ação da terapia imunossupressora e na imunomodulação causada pela própria doença, a partir de células T supressoras (CD8+), produtoras de prostaglandina E2 e TCD4+ de fenótipo Th2, deficiente produção ou resposta a citocinas, como a IL2, redução do número e sequestro de células CD4+ nos tecidos lesados e diminuição de células dendríticas, como as células de Langerhans da pele e de outros tecidos, pois apresentam antígeno desempenham funções distintas na resposta imune.

Considerando alguns estudos realizados no Brasil, destacam-se as contribuições desenvolvidas pelo grupo de pesquisa do Instituto Nacional do Câncer, no Rio de Janeiro, que estudou a imunorreconstituição de pacientes

portadores de anemia aplásica ou de leucemias (Leucemia Mieloide Crônica, Leucemia Mieloide Aguda e Leucemia Linfoblástica Aguda), submetidos a TMO alogênico HLA-compatível. Os resultados dessas pesquisas indicaram que no primeiro grupo, células NK CD8+ são as primeiras a surgirem no sangue periférico e que a GVHD aguda e crônica, cirrose hepática, rejeição do transplante e infecções virais retardam a reconstituição imunológica³¹.

As pesquisas realizadas em casos de leucemias mostraram que os pacientes com LMC reconstituem o sistema imune mais lentamente do que os com leucemias agudas, principalmente no compartimento das células T³².

Bacigalupo *et al.* (1997)³³ consideram que a mobilização de CTM para o sangue periférico usando fatores de crescimento hematopoiéticos (principalmente G- ou GM-CSF) tem sido realizada com sucesso e esse tipo de produto substituiu quase completamente o TMO autólogo, sendo empregado de maneira crescente nos transplantes alogênicos. Ottinger *et al.* (1996)³⁴ complementam que por conter um número aumentado em relação à medula óssea, de precursores hematopoiéticos mais diferenciados e de células T, o sangue periférico mobilizado com fatores de crescimento celular (M-PBSC) proporciona uma aceleração, do enxertamento hematopoiético e da reconstituição imunológica.

A partir desta revisão de literatura serão elencadas algumas considerações a respeito da temática em voga.

4. CONCLUSÃO

Os transplantes de célula-tronco hematopoiéticas (TCTH) passaram a ser clinicamente possíveis a partir da identificação do sistema HLA humano e, do aprimoramento de medidas preventivas eficazes em relação à doença de enxerto-contra-hospedeiro.

Nas últimas décadas, o transplante de células progenitoras hematopoiéticas após altas doses de quimio e radioterapia ablativa de medula tem emergido como um tratamento de escolha para várias doenças hematológicas, neoplásicas e congênitas.

Os primeiros transplantes entre irmãos HLA-compatíveis foram realizados no final da década de 1960 e, atualmente, mais de 10.000 transplantes por ano são realizados em todo mundo, porém com limitações em relação à acessibilidade principalmente devido à indisponibilidade de doadores HLA compatíveis.

Especificamente nos transplantes autólogos e singênicos para doenças neoplásicas, o condicionamento produz considerável grau de imunodeficiência pelo seu efeito antiproliferativo sobre os sistemas imune e hematopoiético, mesmo na ausência de GVHD e de sua profilaxia imunossupressora que potencializam a imunodepressão.

A reconstituição imunológica pós-transplante de medula óssea (TMO) alogênico estudada desde sua im-

plantação nos anos 1970 se desenvolveu consideravelmente com o advento da citometria de fluxo nos anos 1980.

Com a avaliação dos estudos sobre a imunorreconstituição de pacientes portadores de anemia aplástica ou de leucemias realizados no Brasil, indica-se que no primeiro grupo, células NK CD8⁺ são as primeiras a surgirem no sangue periférico e que GVHD aguda e crônica, cirrose hepática, rejeição do transplante e infecções virais retardam a reconstituição imunológica. Em casos de leucemias, mostrou-se que os pacientes com LMC reconstituem o sistema imune mais lentamente do que os com leucemias agudas.

A análise da imunorreconstituição, nos diferentes tipos de transplantes, tem relevante importância quando comparada ao TMO convencional, pois, frequentemente, está qualitativamente e temporalmente mais comprometida e repercute decisivamente na evolução do transplante.

O papel da enfermagem é muito importante neste processo, pois é ela que estará o tempo todo ao lado do paciente, as primeiras 24 horas é crucial para o paciente, ela deve prevenir as infecções oportunista, lavar sempre as mãos ao manipular esse paciente, sempre observar sinais de rejeição e na alta desse paciente orientar sempre a família.

REFERÊNCIAS

- [1] Visentainer JEL. Testes prognósticos de rejeição e doença do enxerto contra o hospedeiro em transplantes de células progenitoras hematopoiéticas com doadores HLA idênticos. 2003. Tese (Doutorado em Medicina). Universidade Estadual de Campinas- Faculdade de Ciências Médicas, Campinas. 2003.
- [2] Voltarelli JC, Stracieri ABPL. Aspectos imunológicos dos transplantes de células tronco hematopoéticas. *Medicina*. 2000; 33:443-62.
- [3] Thomas ED. Landmarks in the development of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Surg*. 2000; 24:815-8.
- [4] Benjamim E, Coico R, Sunshine GG. *Imunologia Médica Ed 3º Guanabara Koogan*. 2002; 13:621-59.
- [5] Calich VLG. *Imunologia Básica*. Porto Alegre: ArtMed. 1989.
- [6] Roitt IM. *Biblioteca /Biomédica Série Imunológica Ed 2º livraria Atheneu*. 1995; 8:206-43.
- [7] Lima AO, Silva WD. *Imunologia: Imunopatologia Alergia, Método Ed 1º*. 1996; 31:501-15.
- [8] Jacobson LO, Marques EK, Robson MJ. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. *J Lab Clin Med*. 1949; 34:1538-43.
- [9] Thomas ED, Lotto HL, Lea WIC, Freebie JA. W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957; 257:491-6.
- [10] Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968; 2:1366-9.
- [11] Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman P E, *et al*. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1975; 292:832-43 e 895-902.
- [12] Pollack MS. The History of Allogeneic Bone Marrow/Stem Cell Transplantation: the Last Five Years. In: Terasaki PL, Gjertson DW. (Eds.). *HLA 1997*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 1997; 39-44.
- [13] Glucksberg H, Storb R, Fefer A. Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation*. 1974; 18:295-314.
- [14] Charron DJ. HLA matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Curr Opin Hematol*, 1996; 3(6):416-22.
- [15] Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty PB, Bensinger W, *et al*. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986; 314:729-35.
- [16] Gale RP, Bortin MM, Van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E, *et al*. Risk factors for acute graft versus host disease. *Br J Haematol*. 1987; 67:397-406.
- [17] Champlin RE, Horowitz MM, Van Bekkum DW, Camitta BM, Elfenbein GE, Gale RP, *et al*. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood*. 1989; 73(2):606-13.
- [18] Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*. 1980; 69:204-17.
- [19] Al-Daccak, R, Loiseau P, Soulie A, Varrin F, Rabian C, Raffoux C, *et al*. HLA-DP genotyping in HLA-A, B, and DR identical intrafamilial bone marrow transplantation. *Leukemia*. 1990; 4(3):222-6.
- [20] Goulmy E, Schipper R, Pool R, Blokland E, Falekenburg JHF, Vossen J, *et al*. Mismatches of minor histocompatibility antigen between HLA-identical donor and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1996; 334:281-5.
- [21] Tseng LH, Lin MT, Hansen JA, Gooley T, Pei J, Smith AG, *et al*. Correlation between disparity for the minor histocompatibility antigen HA-1 and the development of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1999; 94(8):2911-14.
- [22] Van Els CA, Bakker A, Zwiderman AH, Zwaan FE, Van Rood JJ, Goulmy E. Effector mechanisms in graft-versus-host disease in response to minor histocompatibility antigens. I. Absence of correlation with cytotoxic effector cells. *Transplantation*. 1990; 50:62-66.
- [23] Wilke M, Pool J, Den Haan JMM, Goulmy E. Genomic identification of the minor histocompatibility antigen HA-1 locus by allele-specific PCR. *Tissue Antigens*. 1998; 52:312-7.
- [24] Meinerz C, *et al*. Avaliação do percentual de compatibilidade HLA entre membros da mesma família para pacientes à espera de transplante de medula óssea em Santa Catarina, Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008; 30(5):422-8.
- [25] Bortolotto AS. Frequências de alelos e haplótipos HLA-A, -B e -DRB1 em uma amostra de doadores voluntários de

- medula óssea do estado do Rio Grande do Sul. 2011. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular)-Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul-Faculdade de Biociências, Porto Alegre, 2011.
- [26]Childs R, Clave E, Contentin N, Jayasekera D, Hensel N, Leitman S, Read EJ, Carter C, Bahceci E, Young NS, Barrett AJ. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood*. 1999; 94:3241-3.
- [27]Voltarelli JC, Stites DP. Immunological monitoring of bone marrow transplantation. *Diagn Immunol*. 1986; 4:171-93.
- [28]Witherspoon RP, Lum LG, Storb R. Immunologic reconstitution after human marrow grafting. *Semin Hematol*. 1984; 21:2-10.
- [29]Ault KA, Antin H, Ginsburg D, Orkin SH, Rapoport JM, Keohan ML, Martin P, Smith BR. Phenotype of recovering lymphoid cell populations after marrow transplantation. *J Exp Med*. 1985; 161:1483-502.
- [30]Fearnley DB, Whyte LF, Carnoutsos SA, Cook AH, Hart DN. Monitoring human blood dendritic cell numbers in normal individuals and in stem cell transplantation. *Blood*. 1999; 93:728-36.
- [31]Souza, *et al.* Immunological recovery after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia: a Brazilian experience. *Eur J Haematol*. 1994; 53:150-5.
- [32]Diamond HR, Souza MH, Bouzas LF, Tabak DG, Campos MM, Camara FP, Rumjanek VM. Deficit of T cell recovery after allogeneic bone marrow transplantation in chronic myeloid leukemia patients. *Anticancer Res*. 1995; 15:1553-60.
- [33]Bacigalupo A, Mordini N, Pitto A, Piaggio G, Podesta M, Benvenuto F, Van Lint MT, Valbonesi M, Lercari G, Carlier P, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Figari O, Soracco M, Vassallo F, De Stefano G. Transplantation of HLA-mismatched CD34+ selected cells in patients with advanced malignancies: severe immunodeficiency and related complications. *Br J Haematol*. 1997; 98:760-66.
- [34]Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, Schaefer UW, Grosse-Wilde H. Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood*. 1996; 88:2775-9.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgical and Clinical Research) features the acronym in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow or gradient effect, making the text stand out prominently.