

ACOMPANHAMENTO DA EVOLUÇÃO DE CINCO PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA COM INCOMPATIBILIDADE ABO E/OU RH

Matheus Silva Boaventura¹

Felipe Mactavisch da Cruz²

Resumo

O transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TACTH) tem se destacado por sua eficácia na consolidação da remissão de neoplasias do sistema hematopoiético. Este se dá pela administração intravenosa de células progenitoras coletadas de doadores em pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa, de forma a restabelecer sua função. A incompatibilidade do sistema histo-sanguíneo ABO e fator Rh não atuam como impedimento para a realização do TACTH, no entanto, estas evidenciam situações de quimerismo em tais sistemas, ocasionando disparidades na determinação do grupo sanguíneo do receptor. Discrepâncias identificadas pós TACTH desempenham importante papel na elaboração de protocolos transfusionais, a fim de se evitar complicações como hemólises agudas ou tardias e o atraso na recuperação da eritropoese. Sendo assim, este presente trabalho objetivou correlacionar o estado de quimerismo ao TACTH, evidenciando sua ação que acarreta mudanças de ABO e fator Rh no receptor, alertando sobre a necessidade de se estabelecer protocolos transfusionais a pacientes que apresentarem discrepâncias. Para tal, fora realizada uma análise em uma agência transfusional de um hospital particular do município de Volta Redonda - RJ, a qual apresenta as disparidades encontradas em pacientes submetidos ao TACTH com incompatibilidade ABO e/ou fator Rh, entre 2015 a 2020, relatando os protocolos estabelecidos e o levantamento transfusional de cada caso.

Palavras-chave: Quimerismo. Discrepâncias. ABO. Rh. Transplante alogênico de medula óssea (TMO).

¹Graduado em Biomedicina pelo UGB/FERP.

²Doutor em Microbiologia pela UFRJ.

MONITORING THE EVOLUTION OF FIVE PATIENTS SUBMITTED TO ALLOGENIC BONE MARROW TRANSPLANTATION WITH ABO AND/OR RH INCOMPATIBILITY

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) has stood out for its effectiveness in consolidating the remission of neoplasms in the hematopoietic system. It is done by intravenous administration of progenitor cells collected from donors to patients with damaged or defective bone marrow, in order to restore their function. The incompatibility of the ABO histo-blood system and the Rh factor is not prohibitive for the performance of AHSCT, however, chimerism situations in such systems can occur and cause disparities in the determination of the recipient's blood group. The non-conformities identified after HSCT play an important role in the elaboration of transfusion protocols, in order to avoid complications such as acute or late hemolysis and delay in the recovery of erythropoiesis. The objective of the present study was to correlate the state of chimerism of AHSCT and changes in ABO and Rh factor of the patient, showing the need of transfusion protocols for the patients that present such discrepancies. To this end, an analysis was carried out at a transfusion agency in a hospital of Volta Redonda city in state of Rio de Janeiro. Data of AHSCT patients (between 2015 and 2020) that presented disparities of blood type with their donors were analyzed, including the description of the protocols used and the transfusion survey of each case.

Keywords: Chimerism. Discrepancies. ABO. Rh. Allogeneic bone marrow transplantation. BMT.

Introdução

Descoberto por Karl Landsteiner em 1900, o sistema de grupo sanguíneo, denominado sistema ABO, revolucionou a prática transfusional, dando início a era científica, a qual cirurgiões como Carrel, Crille, De Bakey, dentre outros, foram reconhecidos como inovadores mundiais por realizarem transfusões de sangue (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003; JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERSCHLAK, 2005).

Já em 1939, data-se o primeiro relato de uma nova técnica hemoterápica, denominada transplante de medula óssea (TMO). Este se dá pela administração intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas (células tronco) em pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa, a fim de que se reestabeleça a função medular (JUNIOR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

Atualmente, têm-se três modalidades de TMO: 1- Transplante autogênico, também conhecido como autólogo, que se dá pela utilização de células progenitoras hematopoiéticas coletadas previamente do próprio paciente; 2- Transplante singênico, modalidade mais rara, trata-se da utilização de células progenitoras hematopoiéticas coletadas da(o) irmã(o) gêmea(o) idêntica(o); 3- Transplante alogênico, dado pela utilização de células progenitoras hematopoiéticas coletadas de doadores aparentados, familiar, ou não aparentados, desde que apresentem compatibilidade (JUNIOR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

Devido à melhor caracterização da compatibilidade do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) entre doadores e receptores e também ao avanço nas técnicas de imunossupressão, necessária a fim de que não haja rejeição da matéria transplantada, o TACTH tem se destacado no tratamento de neoplasias malignas hematológicas, sendo cada vez mais utilizado (ABDELHAY, 2008; ARGUELLES *et al.*, 2004).

Para avaliar o sucesso nesta modalidade de transplante, a quantificação de células do doador no sangue do receptor é fundamental. Esta é feita por intermédio de marcadores genéticos determinados antes do transplante que servem de rastreadores pós-transplante, a fim de se determinar o estado do enxerto no compartimento hematopoiético, sendo assim, determinam o estado de quimerismo (ABDELHAY, 2008).

O conceito de quimerismo refere-se à presença de matéria (células, tecido ou órgãos) de origem geneticamente diferente em um indivíduo receptor, este fenômeno acontece em situações como transplantes de órgãos e outros (ARGUELLES *et al.*, 2004).

Existem duas classificações de quimerismo, quanto à origem (acidental ou induzido) e quanto à quantidade (mínimo, parcial ou total). O quimerismo de origem acidental trata-se, por exemplo, da passagem de material genético da mãe para o feto e vice-versa, já o de origem induzida, pode-se exemplificar por um transplante renal. Já a classificação quantitativa leva-se em consideração a quantidade de material geneticamente diferente encontrada em um organismo receptor (ARGUELLES *et al.*, 2004).

Em casos de TACTH, o quimerismo é parcial (ou misto) no instante em que coexiste a função hematopoiética das células tanto do receptor quanto à do doador, e completo(ou total) quando toda a função hematopoiética é regida pelas células do doador, tanto alojadas no canal medular, quanto circulantes no corpo do indivíduo (ARGUELLES *et al.*, 2004).

A identificação e quantificação do estado quimérico em ocasiões pós TACTH se faz necessária uma vez que a conversão do padrão hematopoiético do receptor para o doador define a “pega”, evidenciando a funcionalidade do transplante. Além disto, também é utilizada como indicador da recidiva de uma doença maligna ou não maligna, tornando-se base para intervenções terapêuticas, tais como a imunoterapia, de modo a evitar a rejeição, manter a enxertia e tratar uma recidiva iminente (BUENO *et al.*, 2008; VIGORITO; DE SOUZA, 2009).

Fatores como a incompatibilidade do sistema histo-sanguíneo ABO e/ou fator Rh não atuam como impedimento a realização do TACTH, no entanto, pode-se evidenciar a ação quimérica que resulta em disparidades no grupo sanguíneo do receptor, pois, por meio de exames imunohematológicos pós TACTH, pode-se identificara substituição do sistema eritrocitário, de forma a apresentar o grupo sanguíneo do doador, ou até mesmo, uma dupla população eritrocitária composta de células do receptor e do doador circulantes no corpo do indivíduo (ARGUELLES *et al.*, 2004; JÚNIOR *et al.*, 2019).

Devido à prescrição de regimes de condicionamento pré-transplante, tem-se um período de pancitopenia, característico pela baixa de todos os componentes sanguíneos, sendo necessário um intenso aporte transfusional. Assim, faculta-se às

agências transfusionais a responsabilidade sobre a administração de hemocomponentes e a elaboração de medidas que visem evitar complicações providas das incompatibilidades ABO e/ou Rh. De modo, têm-se os protocolos transfusionais, caracterizados como normas que regem a administração de hemocomponentes pós TACTH, evitando hemólises e o atraso na recuperação da eritropoese (AMADO *et al.*, 2007).

Por conseguinte, a necessidade de administração de hemocomponentes específicos salienta a urgência ao estímulo e interesse coletivo à prática de doação de sangue periférico, de forma a suprir a demanda transfusional dos pacientes submetidos ao TACTH. Além disto, conhecer tal procedimento enfatiza a necessidade da mobilização de possíveis doadores de medula (SOUZA; GOMES; LEANDRO, 2009).

Sendo assim, este presente trabalho objetivou correlacionar o estado de quimerismo ao TACTH, evidenciando sua ação que acarreta mudanças de ABO e fator Rh no receptor, alertando sobre a necessidade de se estabelecer protocolos transfusionais a pacientes que apresentarem discrepâncias.

Metodologia

Para a elaboração desta dissertação, foi realizada uma análise retrospectiva de tipagens sanguíneas diretas e indiretas realizadas em cinco pacientes submetidos ao TACTH com incompatibilidade ABO e/ou Rh que obtiveram aporte transfusional de uma agência particular do município de Volta Redonda entre 2015 a 2020. Os artigos científicos utilizados para embasamento teórico foram obtidos de sites acadêmicos tais como pubmed.gov, scielo.org, e scholar.google.com.br (Google acadêmico), utilizando as seguintes palavras-chaves: Quimerismo. Discrepâncias. ABO. Rh. Transplante alogênico de medula óssea. TMO. Foram aplicados como critérios de seleção: publicações realizada entre 2000 e 2020 e a abordagem sobre estado quimérico correlacionado ao transplante alogênico de

medula óssea. Por fim, aplicando-se os critérios de seleção, foram utilizados, para a elaboração deste, 16 artigos dos 60 coletados, acrescidos de mais dois livros.

Transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TACTH) e compatibilidade HLA

Característico pela eficácia na consolidação da remissão de neoplasias do sistema hematopoiético, o TACTH apresenta-se hoje como alternativa de tratamento uma vez que a quimioterapia revela-se incapaz de estabelecer o controle sobre tal doença em longo prazo (LAMEGO *et al.*, 2010).

O proceder desta modalidade de transplante se dá pela administração intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas coletadas de doadores aparentados, familiar, ou não aparentados, em pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa a fim de que se restabeleça a função medular (JUNIOR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

A seleção do doador exige um elevado grau de compatibilidade, com maior influência dos genes do sistema HLA (sistema antígeno leucocitário humano), característico pelo seu extenso polimorfismo. A identificação das variantes alélicas dos genes HLA, ou de seus produtos no paciente e potencial doador se faz necessária devido a sua direta relação com a evolução pós-transplante (PEREIRA *et al.*, 2010).

Coleta, processamento e administração

Selecionado o doador, dá-se início ao processo de coleta. Esta pode ser realizada por intermédio de punções e aspirações realizadas diretamente na crista ilíaca, coletando cerca de 10 ml/kg de peso do receptor, do sangue periférico, com o auxílio de máquinas, e do cordão umbilical (JUNIOR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

Em coletas realizadas por punções, o material coletado é imediatamente injetado a um recipiente que contenha anticoagulantes, e, posteriormente, filtrado, para que haja a remoção de gorduras e espículas ósseas. Em situações de coleta em sangue periférico, faz-se necessária a utilização de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (Filgrastima), responsáveis pela mobilização das células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea para o sangue periférico, onde serão coletadas com o auxílio de equipamentos de aférese. Por fim, quando se trata da coleta em cordão umbilical, ela é realizada após o nascimento e o sangue coletado é processado e congelado até o momento da infusão (JUNIOR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001).

A administração das células progenitoras hematopoiéticas se dá de forma intravenosa em todas as modalidades. Este processo denomina-se infusão e exige assistência de alta complexidade, facultando aos serviços de enfermagem a responsabilidade pelo cuidado técnico e orientação do paciente e dos familiares (IKEDA; CRUZ; ROSA, 2015).

Regeneração hematopoiética

Realizada a administração, as células transplantadas migram para o microambiente da medula óssea devido às moléculas de adesão presentes em suas membranas, favorecendo sua proliferação e diferenciação, de modo que, dados 10 a 14 dias após a realização do transplante, pode-se, por meio de biópsia, identificar pequenos aglomerados de células hematopoiéticas na medula (VIGORITO; DE SOUZA, 2009).

Quimerismo

Faz-se necessário identificar a origem do novo sistema hematopoiético estabelecido, uma vez que o mesmo pode prover do doador ou do receptor. A

Rev. Episteme Transversalis, Volta Redonda-RJ, v.12, n.2, p.94-117, 2021.

investigação da origem genotípica da hematopoese denomina-se análise de quimerismo, e, por meio desta, pode-se realizar o monitoramento do enxerto, e, de modo, estimar o risco de recorrência da doença (VIGORITO; DE SOUZA, 2009).

Torna-se fundamental entender que estado quimérico refere-se à presença de material geneticamente diferente em um organismo receptor. Este é evidenciado em situações como o TACTH a partir da administração (ARGUELLES *et al.*, 2004).

Em ocasiões como o TACTH, o quimerismo hematopoiético pode ser:

- Completo: Toda a celularidade observada provém do doador;
- Misto: Coexistência entre a celularidade do doador e receptor, dividindo-se em:
 - Descendente: Aumento da celularidade do receptor e diminuição da do doador;
 - Estável: Não há variação nas porcentagens entre o material do doador e o receptor;
 - Ascendente: Aumento da celularidade do doador em relação à do receptor;
- Quimerismo dividido: Presença de uma quimera doadora completa, no entanto, algumas séries apresentam recuperação autóloga;
- Recuperação autóloga: Presença apenas de material hematopoiético do receptor (ARGUELLES *et al.*, 2004).

Sistema histo-sanguíneo ABO

Os epítomos do sistema ABO trata-se de resíduos terminais encontrados nos hidratos de carbono presentes na superfície celular e em secreções biossintetizadas por glicosiltransferases específicas codificadas no locus ABO, localizado no braço longo do cromossomo 9 (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003).

A expressão dos antígenos ABO é regida por 3 genes:

1 - O gene H, este codifica a produção de uma enzima denominada transferase H, esta ligará a molécula de L-fucose a uma galactose terminal (Gal) de um precursor comum ligada aos lipídeos ou proteínas da membrana do eritrócito, originando assim o antígeno H, sendo este o substrato utilizado na expressão dos antígenos ABO (GARCÍA, 2009).

2 - O gene ABO, este possui três alelos (A, B e O) que variam de acordo com as substituições de nucleotídeos, de forma que cada alelo corresponda a codificação de uma determinada enzima. 1- O alelo A, que codifica a enzima transferase A, responsável por catalisar a adição de GalNaca1-3 ao antígeno H, gerando o antígeno A. 2- O alelo B, que codifica a enzima transferase B que catalisa a adição de Gala1-3 ao antígeno H, gerando o antígeno B. 3- O alelo O, quando comparado ao alelo A, apresenta a deleção de um nucleotídeo, ocasionando a produção de uma proteína sem atividade de transferase (GARCÍA, 2009).

Em ocasiões as quais se apresentam a atividade das transferases A e B, tem-se então o grupo sanguíneo AB, de modo que, a ausência da atividade de ambas as transferases resulta-se no grupo sanguíneo O, no entanto, este apresenta, na superfície das hemácias, grandes quantidades do antígeno H (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003).

3 - Por fim, tem-se o gene Se, este é responsável por codificar a enzima fucosiltransferase que catalisa a produção do antígeno H nas secreções do organismo, estes são processados como antígenos A e/ou B de acordo com o genótipo ABO do indivíduo. Deste modo, torna-se possível a detecção de antígenos ABO não somente na membrana dos eritrócitos, como também em linfócitos, plaquetas, endotélio capilar venular e arterial, células sinusoidais do baço, medula óssea, mucosa gástrica, além de secreções e outros fluidos como saliva, urina e leite (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003).

Já os anticorpos anti-A e anti-B de indivíduos com grupos sanguíneos A e B são de predominância IgM, já os de indivíduos com grupo sanguíneo O, além dos anticorpos anti-A e anti-B, podem apresentar também anticorpos anti-AB, sendo todos de predominância IgG. Todas as modalidades citadas são capazes de se

ligarem a eritrócitos à temperatura ambiente ou pouco inferior (20°C a 24°C), ativando eficientemente o complemento a 37°C que mediará à hemólise (GARCÍA, 2009).

Incompatibilidade ABO e estado quimérico

Contraindicada em transfusões sanguíneas, a incompatibilidade ABO não atua como impedimento à realização do TACTH, uma vez que a herança genética do fator ABO difere e independe da herança genética do sistema HLA. Desta forma, o doador e receptor podem possuir grupos sanguíneos distintos e mesmo assim serem compatíveis, sendo a incompatibilidade ABO observada em 30 a 40% dos transplantes alôgenicos realizados atualmente (JÚNIOR *et al.*, 2019).

Contudo, dada à realização do transplante e a regeneração hematopoiética, identifica-se então o aparecimento de novos eritrócitos providos da medula do doador. Estes, devido à herança genética, apresentarão em sua membrana antígenos do sistema ABO referente ao tipo sanguíneo correspondente ao doador. Deste modo, por meio de testes imunohematológicos, podem-se identificar discrepâncias no sistema ABO do receptor (NETO *et al.*, 2014).

Denominado indivíduo quimérico, o receptor passa a apresentar duas populações distintas de eritrócitos, sendo o antígeno ABO expresso em ambas as populações celulares. Estas podem apresentar diferentes proporções devido à quantidade de células, sendo assim, tal fato influenciará diretamente na intensidade da reação de aglutinação bem como a intensidade da amplificação gênica durante análises moleculares (MIOLA, 2017).

Sistema e incompatibilidade Rh

Compreendendo cinquenta e quatro antígenos, o sistema Rh é considerado o maior e mais complexo sistema dos grupos sanguíneos, a qual tem por principais, os

antígenos D, C e E, detectados apenas em eritrócitos e que apresentam alta capacidade imunogênica (CASTILHO *et al.*, 2015).

Após os antígenos do sistema ABO, a proteína RhD é a que apresenta maior atividade imunogênica, tendo por correspondente o anticorpo anti-D. Em ocasiões de TACTH com incompatibilidade RhD, tem-se a mais provável formação de tais anticorpos em receptores RhD positivos a qual receberam o concentrado medular de doadores RhD negativos, pois, as hemácias residuais do receptor estimulam os linfócitos enxertados do doador (CASTILHO *et al.*, 2015).

Estudo de casos

Dentre os pacientes atendidos pela agência transfusional, destacam-se cinco pacientes submetidos ao TACTH com incompatibilidade ABO e/ou Rh a qual apresentaram, devido à caracterização do estado quimérico, discrepâncias em tais sistemas. Estes encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição dos casos

Caso	Paciente	Grupo sanguíneo do receptor	Grupo sanguíneo do doador	Tipo de incompatibilidade	Data do TCTH	Primeira discrepância
Caso I	ROMC	O+	A-	ABO maior e Rh	24.01.2019	Após 74 dias.
Caso II	LOO	A+	O+	ABO menor	29.07.2015	Após 137 dias.
Caso III	HPS	B+	O+	ABO menor	21.03.2019	Após 53 dias.
Caso IV	MMBMP	AB-	O+	ABO menor e Rh	20.03.2020	Após 23 dias.
Caso V	BNC	A-	A+	Rh	27.02.2018	Após 42 dias.

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda, 2015 a 2020

Incompatibilidade ABO Maior

A incompatibilidade ABO maior caracteriza-se pela presença de anticorpos Anti-A e/ou Anti-B no receptor, dirigidos contra os eritrócitos providos do doador. Esta apresenta potencial risco de reação hemolítica grave e retardo na eritropoiese

devido à presença e/ou persistente produção de isohemaglutininas (IHA) pelo receptor no período pós-transplante (JÚNIOR *et al.*, 2019).

AIHA trata-se de um anticorpo capaz de formar aglutinados visíveis quando confrontado com glóbulos vermelhos específicos. A sua identificação e quantificação precoce atuam de modo a prevenir reações transfusionais e auxiliam no diagnóstico de imunodeficiências (PEDRAZA, 2014).

Em ocasiões as quais o receptor apresenta IHA preexistentes e o aspirado medular contenha alta concentração de eritrócitos, pode-se, durante o momento da infusão, constatar a reação hemolítica grave. No entanto, tal risco pode ser minimizado através da remoção *in vivo* das IHA do receptor e/ou através da remoção *in vitro* dos eritrócitos maduros do aspirado medular, antes da administração do mesmo (NETO *et al.*, 2014).

Dentre os casos analisados, tem-se a incompatibilidade ABO maior no Caso I (Tabela 2A).

Tabela 2A. Identificação do grupo sanguíneo ABO do Caso I

Data	ABO - Direta			ABO - Reversa		Conclusão	Classificação quimérica
	Anti - A	Anti - B	Anti - AB	Rev. A	Rev. B	ABO	
05.12.2018	0	0	0	4+	4+	O	-
01.03.2019	0	0	0	4+	4+	O	Não ident.
03.03.2019	0	0	0	4+	4+	O	Não ident.
07.03.2019	0	0	0	4+	4+	O	Não ident.
08.04.2019	4+	0	4+	3+	4+	?	Misto
13.04.2019	0	0	0	4+	4+	O	Não ident.
16.04.2019	0	0	0	4+	4+	O	Não ident.
02.05.2019	0	0	0	4+	4+	O	Não ident.
10.05.2019	2+	0	2+	2+	4+	?	Misto
12.07.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
18.07.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
23.07.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
27.07.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
31.07.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
05.08.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
10.08.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
14.08.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
19.08.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo
24.08.2019	4+	0	4+	0	4+	A	Completo

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda (2019)

Considerando os resultados obtidos no **Caso I**, observa-se a primeira identificação do estado quimérico misto em 08.04.2019, tornando inviável a determinação do grupo sanguíneo da paciente receptora. Após isto, percebe-se, em três exames consecutivos, o decréscimo do estado quimérico, tornando-o indetectável.

Devido à variação quantitativa de células receptor/ doador, fenômeno costumeiro em tal ocasião, a paciente retorna a apresentar sinais de quimerismo misto em 10.05.2019, e, por fim, o estado quimérico é dado por completo em 12.07.2019, 95 dias depois de identificada a primeira disparidade, evidenciando a completa alteração do grupo sanguíneo, tornando-a tipo sanguíneo A.

Incompatibilidade ABO Menor

A incompatibilidade ABO menor trata-se da presença de anticorpos Anti-A e/ou Anti-B do doador, dirigidos contra os eritrócitos do receptor. Esta pode, por intermédio da transferência passiva de IHA do doador, presentes no componente plasmático do aspirado medular, ocasionar quadros de hemólise aguda durante a infusão ou quadros de hemólise tardia, caso haja a síntese de IHA pelos linfócitos do doador (NETO *et al.*, 2014).

Característico pela hemólise tardia, geralmente iniciada 9 a 16 dias após o transplante, ocasiões de incompatibilidade menor exigem profilaxia caso o título de IHA no doador for igual ou superior a 1:128 (NETO *et al.*, 2014).

Dentre os casos analisados, três (Casos II; III e IV) apresentaram incompatibilidade ABO menor, estes estão descritos em Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5A, respectivamente.

Tabela 3. Identificação de grupo sanguíneo ABO do Caso II.

Data	ABO - Direta			ABO - Reversa		Conclusão	Classificação quimérica
	Anti - A	Anti- B	Anti - AB	Rev. A	Rev. B	ABO	
24.11.2015	4+	0	4+	0	4+	A	-
02.12.2015	4+	0	4+	0	4+	A	-
08.12.2015	4+	0	4+	0	4+	A	-
13.12.2015	0	0	0	0	3+	?	Misto
17.12.2015	0	0	0	0	3+	?	Misto
23.12.2015	0	0	0	0	4+	?	Misto
30.12.2015	0	0	0	0	3+	?	Misto
06.01.2016	0	0	0	0	3+	?	Misto
10.01.2016	0	0	0	0	3+	?	Misto
14.01.2016	0	0	0	0	3+	?	Misto

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda (2015)

Com os dados acima, observa-se a primeira identificação do estado quimérico misto do **Caso II** em 13.12.2015, de modo que, por meio da tipagem direta, identifica-se o grupo sanguíneo O, já a indireta evidencia o grupo sanguíneo A. O paciente em questão apresenta estado de quimerismo misto em seis exames consecutivos, no entanto, o mesmo veio a falecer antes que o estado quimérico fosse dado por completo.

Tabela 4. Identificação do grupo sanguíneo ABO do Caso III.

Data	ABO - Direta			ABO - Reversa		Conclusão	Classificação quimérica
	Anti - A	Anti- B	Anti - AB	Rev. A	Rev. B	ABO	
20.03.2019	0	4+	4+	4+	0	B	-
26.03.2019	0	4+	4+	4+	0	B	-
31.03.2019	0	4+	4+	4+	0	B	-
04.04.2019	0	4+	4+	4+	0	B	-
08.04.2019	0	4+	4+	4+	0	B	-
16.04.2019	0	4+	4+	4+	0	B	-
20.04.2019	0	4+	4+	4+	0	B	-
26.04.2019	0	4+	4+	4+	0	B	-
30.04.2019	0	3+	4+	4+	0	B	-
04.05.2019	0	3+	3+	4+	0	B	-
08.05.2019	0	2+	3+	2+	0	B	-
13.05.2019	0	0	0	1+	0	?	Misto
17.05.2019	0	0	0	1+	0	?	Misto
21.05.2019	0	0	0	1+	0	?	Misto
25.05.2019	0	0	0	1+	0	?	Misto
30.05.2019	0	0	0	2+	0	?	Misto
03.06.2019	0	0	0	2+	0	?	Misto
07.06.2019	0	0	0	2+	0	?	Misto
11.06.2019	0	0	0	2+	0	?	Misto
30.07.2019	0	0	0	4+	4+	O	Completo

03.08.2019	0	0	0	4+	4+	O	Completo
07.08.2019	0	0	0	4+	4+	O	Completo
11.08.2019	0	0	0	4+	4+	O	Completo
15.08.2019	0	0	0	4+	4+	O	Completo

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda (2019)

Assim, percebe-se a primeira identificação do estado quimérico misto evidenciado em 13.05.2019, de forma que, por intermédio da tipagem direta, identifica-se o grupo O, e quanto à indireta, identifica-se o tipo sanguíneo B.

O estado quimérico misto é mantido por 78 dias, e dado por completo em 30.07.2019, de forma que o paciente em questão apresenta exclusivamente o tipo sanguíneo O.

Tabela 5A. Identificação do grupo sanguíneo ABO do Caso IV.

Data	ABO - Direta			ABO - Reversa		Conclusão	Classificação quimérica
	Anti - A	Anti - B	Anti - AB	Rev. A	Rev. B	ABO	
19.02.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	-
21.03.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
24.03.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
25.03.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
26.03.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
27.03.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
28.03.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
29.03.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
01.04.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
05.04.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
06.04.2020	3+	1+	3+	0	0	AB	Não ident.
08.04.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
09.04.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
11.04.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
12.04.2020	3+	3+	4+	2+	0	?	Misto
14.04.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
18.04.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
19.04.2020	4+	4+	4+	0	0	AB	Não ident.
15.05.2020	0	0	0	0	0	O	Misto
03.07.2020	0	0	0	0	0	O	Misto
11.07.2020	0	0	0	0	0	O	Misto
26.07.2020	0	0	0	0	0	O	Misto
30.07.2020	0	0	0	0	0	O	Misto
03.08.2020	0	0	0	0	0	O	Misto
06.08.2020	0	0	0	0	0	O	Misto

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda (2020)

Considerando os resultados obtidos, observa-se a primeira identificação de estado quimérico misto dada em 12.04.2020, resultando como indeterminada a identificação do grupo sanguíneo do receptor.

Dando continuidade, três testes subsequentes identificam exclusivamente o tipo sanguíneo AB, evidenciando assim o decréscimo do estado quimérico, tornando indetectáveis as células providas do doador.

Dados 33 dias da primeira identificação, percebe-se novamente a caracterização do estado quimérico misto, a qual a tipagem direta descreve o grupo sanguíneo O, e a indireta, o grupo sanguíneo AB.

Incompatibilidade RhD

Dentre os casos analisados, foram detectadas três ocasiões de incompatibilidade RhD, duas destas (**Casos I e IV**) associadas à incompatibilidade ABO (descritos em **Tabelas 2A e Tabela 5A**, respectivamente). A incompatibilidade RhD destes encontra-se descrita em **Tabelas 2B e Tabela 5B**, respectivamente.

Tabela 2B. Identificação do antígeno D do Caso I.

Data	RhD		D fraco		Conclusão		Classificação quimérica
	Anti-D	Ctl Rh	Anti-D	Ctl Rh	Rh	D fraco	
05.12.2018	4+	0	-	-	Pos.	-	-
01.03.2019	4+	0	-	-	Pos.	-	Não ident.
03.03.2019	4+	0	-	-	Pos.	-	Não ident.
07.03.2019	4+	0	-	-	Pos.	-	Não ident.
08.04.2019	0	0	1+	0	?	Pos.	Misto
13.04.2019	4+	0	-	-	Pos.	-	Não ident.
16.04.2019	4+	0	-	-	Pos.	-	Não ident.
02.05.2019	4+	0	-	-	Pos.	-	Não ident.
10.05.2019	0	0	1+	0	?	Pos.	Misto
12.07.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
18.07.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
23.07.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
27.07.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
31.07.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
05.08.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
10.08.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
14.08.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
19.08.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo

24.08.2019	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Completo
------------	---	---	---	---	------	------	----------

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda (2019)

Com os dados acima, percebe-se que, por meio da técnica direta de identificação do antígeno D, realizada dia 08.04.2019, a quantidade de eritrócitos que apresentam tal antígeno circulante no organismo é mínima, de forma que os mesmos são dados por indetectáveis em tal técnica, sendo necessária a realização da técnica em cartão, denominada D fraco, para que se identifiquem tais antígenos, evidenciando o estado quimérico misto.

Dados três exames consecutivos, percebe-se a identificação de antígenos D por intermédio da técnica direta, no entanto, pode-se observar o decréscimo do mesmo, de forma que, em 10.05.2019, tal antígeno é identificado apenas pela técnica em cartão. E é a partir do dia 12.07.2019 que o estado quimérico é dado por completo, de modo que, não se é capaz de identificar o antígeno D em ambas as técnicas realizadas.

Tabela 5B. Identificação do antígeno D do Caso IV

Data	RhD		D fraco		Conclusão		Classificação quimérica
	Anti-D	Ctl Rh	Anti-D	Ctl Rh	Rh	D fraco	
19.02.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	-
21.03.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
24.03.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
25.03.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
26.03.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
27.03.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
28.03.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
29.03.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
01.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
05.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
06.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
08.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
09.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
11.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
12.04.2020	1+	0	1+	0	?	Pos.	Misto
14.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
18.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
19.04.2020	0	0	0	0	Neg.	Neg.	Não ident.
15.05.2020	2+	0	-	-	Pos	-	Misto
03.07.2020	2+	0	-	-	Pos	-	Misto
11.07.2020	2+	0	-	-	Pos	-	Misto
26.07.2020	3+	0	-	-	Pos	-	Misto

30.07.2020	3+	0	-	-	Pos	-	Misto
03.08.2020	3+	0	-	-	Pos	-	Misto
06.08.2020	4+	0	-	-	Pos	-	Misto

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda, 2020.

Com os resultados acima, percebe-se a primeira identificação do antígeno D realizada em 12.04.2020, no entanto, aos exames posteriores, observa-se o decréscimo do mesmo, tornando-o indetectável.

Já em 15.05.2020, o estado quimérico é dado como misto devido às disparidades identificadas no sistema ABO, a qual se pode deduzir a existência de uma dupla população eritrocitária sendo que uma expressa o antígeno D e a outra não, fenômeno evidenciado pelo grau de aglutinação obtido.

Por fim, tem-se o Caso V, este caracteriza-se somente pela incompatibilidade RhD, uma vez que, tanto o doador quanto o receptor possuem o mesmo grupo sanguíneo ABO (Tabela 6).

Tabela 6. Identificação do antígeno D do Caso V

Data	Rh D		D fraco		Conclusão		Classificação quimérica
	Anti-D	Ctl Rh	Anti-D	Ctl Rh	Rh	D fraco	
25.02.2018	0	0	0	0	Neg.	Neg	-
02.03.2018	0	0	0	0	Neg.	Neg	Não ident.
03.03.2018	0	0	0	0	Neg.	Neg	Não ident.
06.03.2018	0	0	0	0	Neg.	Neg	Não ident.
08.03.2018	0	0	0	0	Neg.	Neg	Não ident.
10.04.2018	?	0	?	0	?	?	Misto
15.04.2018	1+	0	2+	0	Pos.	Pos.	Misto
23.04.2018	3+	0	3+	0	Pos.	Pos.	Misto
02.05.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
04.05.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
06.05.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
09.05.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
10.05.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
23.05.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
18.07.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
19.07.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
23.07.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
28.07.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
29.07.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
02.08.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.

04.08.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
10.08.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
12.08.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
14.08.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
16.08.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
21.08.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.
05.09.2018	4+	0	4+	0	Pos.	Pos.	Não deter.

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda, 2018.

Com os dados acima, pode-se identificar a primeira evidência de eritrócitos que expressam o antígeno D em 10.04.2018, caracterizando o estado quimérico como misto por meio da intensidade de aglutinação obtida.

Seguindo este parâmetro, identifica-se que em 02.05.2018 a quantidade de eritrócitos que expressam o antígeno D é suficiente ao ponto de apresentarem o maior grau de aglutinação. No entanto, não é viável considerar o estado quimérico dado como completo devido à possibilidade de que ainda hajam eritrócitos que não expressam o antígeno D circulantes no organismo, fator este que poderia ser considerado caso houvesse a alteração do grupo sanguíneo ABO.

Regime e protocolos transfusionais

Sabe-se que, devido à prescrição de regimes de condicionamento pré-transplante, com o objetivo de preparar a medula óssea do receptor para o enxerto e erradicar a doença existente, o receptor apresenta então um período de pancitopenia, característico pela baixa de todos os componentes sanguíneos, podendo durar duas ou mais semanas. De modo, faz-se necessário um intenso suporte transfusional, de forma a prevenir as complicações providas da hipoplasia medular (AMADO *et al.*, 2007).

Em ocasiões de incompatibilidade ABO maior, até que ocorra total alteração da tipagem sanguínea do receptor para a do doador, as transfusões de hemácias devem respeitar o grupo ABO do receptor, já as transfusões de plaquetas e plasma, estas devem respeitar o grupo ABO do doador. Tal determinação é dada de forma que, em ocasiões de transfusões de hemácias, não haja interferências das IHA do

receptor às hemácias administradas, e, em ocasiões de transfusões de plasmas e plaquetas, não haja interferências de IHA contra o novo sistema eritrocitário provido do doador que se encontra em construção (NETO *et al.*, 2014).

Deste modo, ao caso de incompatibilidade ABO maior, Caso I, descrito em Tabela 2A, observa-se então a elaboração do protocolo transfusional perante a primeira administração de concentrados de hemácias pós TACTH, realizada em 01.03.2019, a qual dita a administração de concentrados de hemácias de grupo sanguíneo O (tipagem ABO inicial da receptora), irradiados e filtrados.

Já em ocasiões de incompatibilidade ABO menor, até que haja a total mudança da tipagem sanguínea do receptor para o doador, preconiza-se a transfusão de concentrados de hemácias de grupo sanguíneo O, já as transfusões de plaquetas e plasma, estas devem respeitar o grupo sanguíneo do receptor. Tal fato se dá, de modo que, em ocasiões de transfusões de hemácias, não haja interferência ou persistente produção de IHA no organismo receptor, e, em ocasiões de transfusões de plasma e plaquetas, não haja, diretamente, a administração de IHA que atuariam contra os eritrócitos do receptor (NETO *et al.*, 2014).

Tendo os casos de incompatibilidade ABO menor (Casos II, III e IV), descritos em Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5A, respectivamente, tem-se a elaboração do protocolo a qual dita a administração de concentrados de hemácias de tipo sanguíneo O, irradiados e filtrados, elaborados, respectivamente a cada caso, nos dias 20.11.2015, 26.03.19 e 20.03.2020.

Levantamento transfusional

Realizado o levantamento transfusional de cada paciente, contabilizando o quantitativo de hemocomponentes transfundidos pós TACTH, visando identificar os principais impactos ocasionados ao estoque de hemocomponentes da agência transfusional, tem-se:

Tabela 6. Levantamento do consumo transfusional

Caso	Paciente	CH	CPAD	CP5	PF	Crio	Total
Caso I	ROMC	15	24	-	-	-	39
Caso II	LOO	9	26	32	-	-	67
Caso III	HPS	28	81	-	4	-	113
Caso IV	MMBMP	23	45	-	1	-	69
Caso V	BNC	27	5	-	10	-	42
Total:		102	181	32	15	-	330

CH: Concentrado de hemácias; **CPAD:** Concentrado de plaquetas por aférese; **CP5:** Concentrado de plaquetas randômicas; **PF:** Plasma fresco; **Crio:** Crioprecipitado.

Fonte: Agência transfusional particular de Volta Redonda (2015 a 2020)

A problemática pertinente a administração destes dá-se pelo elevado consumo de concentrados de plaquetas por aférese e de concentrados de hemácias especificamente do grupo sanguíneo O, todos submetidos ao processamento denominado irradiação.

Intitulados CPAD, os concentrados de plaquetas por aférese exigem complexos processos de coleta e armazenamento, além de permanecem-se viáveis por apenas cinco dias após sua coleta. Já aos concentrados de hemácias, a problemática encontra-se na obrigatoriedade de administração de concentrados do grupo sanguíneo O, deixando a agência em questão sujeita a disponibilidade e disposição de doadores.

Evidenciado o quantitativo de hemocomponentes utilizados de forma a suprir a demanda transfusional dos pacientes submetidos ao TACTH com as devidas incompatibilidades do sistema ABO e/ou Rh, nota-se a imprescindibilidade da mobilização social de forma a promover a adesão ao ato de doar sangue, uma vez que as reservas de hemocomponentes apresentam grandes déficits ocasionados pela carência de doadores.

Considerações finais

Os dados do presente estudo reforçam que fatores como a incompatibilidade ABO e/ou Rh não atuam como impedimento a realização do TACTH, no entanto, estas ocasionam fatores quiméricos em tais sistemas, evidenciados por discrepâncias na determinação de grupo sanguíneo do receptor.

A problemática envolvida em tais ocasiões dá-se pela atividade de isohemaglutininas pré-existentes ou sintetizadas pós TACTH e aos anticorpos do sistema ABO e sistema Rh, que ocasionam quadros hemolíticos, atrasos na recuperação da eritropoese, dentre outros.

Assim, a elaboração de protocolos transfusionais associados as demais tratativas médicas, atuam de forma a diminuir significativamente a probabilidade de tais reações, além de promover o aporte complementar aos pacientes aplasiados, de forma segura e menos abrasiva.

Por tanto, tendo os dados obtidos na agência transfusional, pode-se observar a atuação do estado quimérico em pacientes submetidos ao TACTH com incompatibilidades ABO e/ou Rh, possibilitando a visualização da formação da dupla população eritrocitária, até o instante em que o estado quimérico é dado por completo.

Por fim, realizado o levantamento do consumo transfusional dos casos estudados, observa-se que fora necessária a administração de 330 hemocomponentes específicos, determinados de acordo com os protocolos, para suprir a necessidade complementar dos pacientes submetidos ao TACTH com incompatibilidades ABO e/ ou Rh.

Tais resultados salientam a significativa necessidade de adesão à prática de doação de sangue periférico e, conseqüentemente, de medula óssea, evidenciando que tal fato se é de imenso valor e significância aos receptores.

“A solidariedade corre em suas veias. Doe sangue! Doe medula! Doe Vida!”
(autoria desconhecida).

Referências

ABDELHAY, Eliana S. F. W. Valor prognóstico do quimerismo após transplante de progenitores hematopoéticos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro: Editoriais, v.30. n.3, p. 174-175, jun. 2008.

AMADO, Fátima. *et al.* Transplante de progenitores hematopoiéticos: Consumo transfusional. **Arquivos de Medicina**. Porto: FPCEUP, v.21. n.3/4, p. 91-96, set. 2007.

ARGUELLES, Guillermo J. R. *et al.* *La Importancia Del quimerismo en medicina*. **Gaceta Médica de México**. México: Medigraphic, v.140. n.5, p. 573-575, maio 2008.

BATISSOCO, Ana C.; NOVARETTI, Marcia C. Z. Aspectos moleculares do sistema sanguíneo ABO. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo: ABHH, v.25. n.1, p. 47-58, maio 2003.

BUENO, Neide. *et al.* Avaliação do valor prognóstico da detecção do status quimérico de pacientes após o transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo: ABHH, v.30. n.3, p. 177-180, mar. 2008.

CASTILHO, L.; PELLEGRINO, J.; REID, M. E. **Fundamentos de imunohematologia**. São Paulo: Atheneu, 2015.

GARCÍA, Carlos A. A. Sistema de grupo sanguíneo ABO. **Medicina & Laboratório**. Colômbia: EDIMECO, v.15. n.7/8, p. 329-347, abr. 2009.

IKEDA, Ana L. C.; CRUZ, Fernanda B. J.; ROSA, Luciana M. Coleta e infusão de células-tronco hematopoiéticas: enfermagem, tecnologia e ensino-aprendizado. **Revista de enfermagem UFPE**. Pernambuco:REUOL, v.9. n.2, p. 896-901, jan. 2015.

JUNIOR, Cláudio G. C.; GREGIANIN, Lauro J.; BRUNETTO, Algemir L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro: Castro CG, v.77. n.5, p. 345-260, ago. 2001.

JÚNIOR, José A. S. *et al.* Assessing the impact of ABO incompatibility on major allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes: a prospective, single-center, cohort study. **Hematol, Transfusion and Cell Therapy**. Minas Gerais: ABHH, v.41. n.1, p. 1-6, maio 2019.

JUNQUEIRA, Pedro C.; ROSENBLIT, Jacob; HAMERSCHLAK, Nelson. História da hemoterapia no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo: ABHH, v.27. n.3, p. 201-207, jul. 2005.

LAMEGO, Rosana M. *et al.* Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Minas Gerais: ABHH, v.32. n.2, p. 108-115, fev. 2010.

MIOLA, Marcos Paulo. **Resolução de Discrepâncias do Sistema Histo-Sanguíneo ABO**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. FAMERP, São Paulo, 2017.

NETO, Roberto P. *et al.* Incompatibilidade ABO no transplante de medula óssea. **Revista de Trabalhos Acadêmicos**. Rio de Janeiro: UNIVERSO, v.1. n.9, p. 10-28, mar. 2014.

PEDRAZA, Gonzalo R. *Detección, caracterización y titulación de isohemaglutininas. Prácticas de Inmunología Clínica*. Espanha: *Universidad de Murcia*, v.3. n.1, p. 1-6, set. 2014.

PEREIRA, Noemi F. *et al.* Seleção de doador de medula óssea ou sangue periférico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Paraná: ABHH, v.32. n.1, p. 3-5, jan. 2010.

SOUZA, Anaslina B.; GOMES, Emilian B.; LEANDRO, Márcia L. S. Fatores contribuintes para a adesão à doação de sangue e medula óssea. **Cadernos de Cultura e Ciência**. Ceará: URCA, v.2. n.1, p. 7-14, dez. 2009.

VIGORITO, Afonso C.; DE SOUZA, Cármino. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo: ABHH, v.31. n.4, p. 280-284, abr. 2009.