



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO FARMÁCIA

Camila Silva Lira

**O transplante haploidêmico no tratamento de leucemias agudas: uma  
revisão narrativa da literatura.**

Florianópolis  
2024

Camila Silva Lira

**O transplante haploidêntico no tratamento de leucemias agudas: uma  
revisão narrativa da literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Ana Carolina Rabello de Moraes, Dra.

Florianópolis  
2024

Lira, Camila Silva

O transplante haploidêntico no tratamento de leucemias agudas : uma revisão narrativa da literatura / Camila Silva Lira ; orientadora, Ana Carolina Rabello de Moraes, 2024.

50 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Farmácia. I. Moraes, Ana Carolina Rabello de. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Camila Silva Lira

**O transplante haploidêntico no tratamento de leucemias agudas:** uma revisão  
narrativa da literatura.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 03 de Dezembro de 2024.

---

Coordenação do Curso

**Banca examinadora**

---

Profa. Ana Carolina Rabello de Moraes, Dra.

Profa. Maria Cláudia Santos da Silva, Dra.  
UFSC

Profa. Iara Fabricia Kretzer, Dra.  
UFSC

Florianópolis, 2024.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao George, meu esposo e companheiro de vida, por todo apoio incondicional nesta nova jornada rumo à minha segunda graduação. Sem seu carinho, amor e incentivo, nada disso seria possível. Amo você imensamente.

A Claudinha, minha melhor amiga de toda a vida, que sempre me incentivou a buscar os meus sonhos e objetivos. É muito ruim morarmos longe uma da outra.

Aos meus pais, Eduardo e Edna, que, mesmo com as adversidades e as poucas oportunidades de estudo, sempre me incentivaram e apoiaram a buscar o conhecimento e a construir um futuro melhor.

À Professora Doutora Ana Carolina Rabello de Moraes, minha estimada orientadora, pela valiosa orientação, paciência e dedicação no desenvolvimento deste trabalho e na supervisão da monitoria de hematologia. Sou profundamente grata por todo apoio, paciência e ensinamentos ao longo desses anos.

A todos professores que, de alguma forma, deixaram sua marca positiva em minha trajetória, seja por meio de seus ensinamentos acadêmicos ou lições de vida.

Aos membros da banca avaliadora, agradeço a disponibilidade e contribuições que enriquecerão este trabalho.

## RESUMO

As leucemias são o décimo tipo de câncer mais frequente no Brasil e o Instituto Nacional de Câncer estima que no triênio de 2023 a 2025 sejam diagnosticados cerca de 11.540 novos casos. As leucemias mieloides e linfoides agudas são neoplasias malignas que resultam da proliferação clonal e do acúmulo de células progenitoras pluripotentes na medula óssea e no sangue periférico. O tratamento convencional das leucemias agudas (LA) envolve a quimioterapia com diferentes tipos de antineoplásicos e imunossupressores. Como alternativa, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é indicado em casos de resistência à terapia convencional. Existem três modalidades de transplante de células-tronco: autólogo, no qual o enxerto é obtido do próprio paciente; o alogênico, em que o enxerto é obtido de um doador 100% HLA compatível; e o haploidêntico, no qual o enxerto é obtido de um doador com pelo menos 50% de compatibilidade HLA com o receptor. O transplante haploidêntico surge como uma solução relevante, pois apenas 25% dos pacientes que necessitam de um transplante encontram um doador 100% compatível entre os familiares. Neste contexto, o transplante haploidêntico ampliou significativamente as possibilidades terapêuticas para esses pacientes. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre as técnicas de transplante haploidêntico no tratamento de LA, utilizando bases de dados digitais como Scielo, LILACS, PubMed e Google Acadêmico, com palavras-chave em português e inglês. O de transplante haploidêntico teve início na década de 1970, com experimentos em modelos animais, mas somente nos anos 2000, com a implantação do “Protocolo de Pequim” e o uso de ciclofosfamida como profilaxia pós-transplante contra a doença do enxerto contra o hospedeiro, a técnica foi mais incorporada à prática clínica. As três metodologias contemporâneas de transplante haploidêntico incluem: i) depleção seletiva de linfócitos T *in vivo* com ciclofosfamida, ii) depleção *in vitro* com processamento imunomagnético e iii) uso de globulina antitimocítica (“Protocolo de Pequim”). As principais vantagens da utilização destas técnicas, respectivamente, se dão no uso disseminado com fácil acesso e baixo custo, redução da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica, e uso em pacientes com alto risco de recidiva. As principais desvantagens, respectivamente, são recuperação lenta de linfócitos *natural killer*, elevado custo e alto índice de infecções virais, e elevada incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro. No Brasil, a única técnica utilizada de transplante haploidêntico é com depleção *in vivo* com ciclofosfamida, empregada no tratamento de imunodeficiência primária, anemia aplásica grave, anemia de Fanconi e LA. A literatura sobre o impacto dessa técnica na qualidade de vida dos pacientes com LA é escassa, com somente um estudo comparativo que não identificou diferenças significativas entre o transplante haploidêntico e o transplante autólogo com doadores relacionados ou não. Com a presente revisão foi possível concluir que, apesar da ampla divulgação da utilização do transplante haploidêntico no país em *sites* de hospitais e notícias, as publicações em periódicos são escassas, dificultando o embasamento teórico desta pesquisa e evidenciando a necessidade de mais estudos na área.

**Palavras-chave:** células-tronco-hematopoiéticas; compatibilidade HLA; tratamento de leucemias.

## HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIAS: A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

Leukemias are the tenth most common type of cancer in Brazil and the National Cancer Institute estimates that around 11,540 new cases will be diagnosed between 2023 and 2025. Acute myeloid and lymphoid leukemias are malignant neoplasms that result from clonal proliferation and the accumulation of pluripotent progenitor cells in the bone marrow and peripheral blood. Conventional treatment for acute leukemia (AL) involves chemotherapy with different types of antineoplastic agents and immunosuppressants. Alternatively, hematopoietic stem cell transplantation is indicated in cases of resistance to conventional therapy. There are three modalities of stem cell transplantation: autologous, in which the graft is obtained from the patient themselves; allogeneic, where the graft is sourced from a 100% HLA-compatible donor; and haploidentical, in which the graft is obtained from a donor with at least 50% HLA compatibility with the recipient. Haploidentical transplantation has emerged as a relevant solution, since only 25% of patients who need a transplant find a 100% compatible donor among their family members. In this context, haploidentical transplantation has significantly expanded the therapeutic possibilities for these patients. The aim of this study was to conduct a narrative review on haploidentical transplantation techniques in the treatment of AL, using digital databases such as Scielo, LILACS, PubMed and Google Scholar, with keywords in Portuguese and English. Haploidentical transplantation began in the 1970s with experiments on animal models, but it was only in the 2000s, with the implementation of the “Beijing Protocol” and the use of cyclophosphamide as post-transplant prophylaxis against graft-*versus*-host disease, that the technique was more effectively incorporated into clinical practice. The three contemporary methodologies for haploidentical transplantation include: i) selective depletion of T lymphocytes *in vivo* with cyclophosphamide, ii) depletion *in vitro* with immunomagnetic processing and iii) administration of antithymocyte globulin (“Beijing Protocol”). The main advantages of using these techniques, respectively, are widespread use with easier access and low cost, reduction of acute and chronic graft-*versus*-host disease, and use in patients at high risk of relapse. The main disadvantages, respectively, are the slow recovery of natural killer lymphocytes, the high cost and high rate of viral infections, and the high incidence of graft-*versus*-host disease. In Brazil, the only technique currently employed for haploidentical transplantation is *in vivo* depletion with cyclophosphamide, used in the treatment of primary immunodeficiency, severe aplastic anemia, Fanconi anemia and AL. The literature on the impact of this technique on the quality of life of patients with AL is limited, with only one comparative study identifying no significant differences between haploidentical transplantation and autologous transplantation with related or unrelated donors. This review concludes that, despite the wide dissemination of the use of haploidentical transplantation in the country on hospital and *news websites*, publications in journals are rare, posing challenges to provide a theoretical basis for this research and highlighting the need for more studies in the area.

**Keywords:** hematopoietic stem cells; HLA compatibility; leukemia treatment.

## LISTA DE FIGURAS E TABELA

Figura 1 - Diagrama de hematopoiese humana. ....	14
Figura 2 - Esquematização dos transplantes de células hematopoiéticas autólogo, alogênico e haploidêmico. ....	20
Figura 3 - Levantamento histórico do THCH. ....	26
Figura 4 - Esquematização do THCH in vitro com depleção de linfócitos T. ....	26
Figura 5 - Esquematização do Protocolo de Pequim. ....	29
Figura 6 - Esquematização da técnica com ciclofosfamida no pós-transplante. ....	30
Figura 7 - Condicionamento de transplante haploidêmico de células hematopoiéticas não mieloablativo e regime imunossupressor pós-enxerto....	30
Figura 8 - Esquematização da técnica mais atualizada de transplante haploidêmico de células hematopoiéticas com depleção de linfócitos T in vitro. ....	36
Tabela 1 - Estimativas para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária. ....	13
Tabela 2 - Vantagens e desvantagens de técnicas utilizadas atualmente de transplantes de células-tronco hematopoiéticas.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6-MP	6 - Mercaptoporina
6-TG	6 - Tioguanina
ABBU	Associação Brasileira de Bibliotecas Universitárias Brasileiras
Alo-NRC	Transplante alogênico de doador não relacionado compatível
Alo-RC	Transplante alogênico de doador relacionado compatível
CiPT	Ciclofosfamida no pós-transplante
CNM	Condicionamento não mieloablativo
CNPT	Condicionamento pré-transplante
CSA	Ciclosporina A
CTH	Células-tronco hematopoiéticas
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ECL	Enxerto contra leucemia
G-CSF	Fator estimulador de colônias
HLA	Antígenos leucocitários humanos
IC	Irmãos compatíveis
ICT	Irradiação corporal total
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LA	Leucemia aguda
LAs	Leucemias agudas
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saude
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LLAs	Leucemias linfoblásticas agudas
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMAs	Leucemias mieloides agudas
MMF	Micofenolato de mofetil
MNR	Mortalidade não relacionada a recidiva
MO	Medula óssea
NRC	Não relacionados compatíveis
OMS	Organização Mundial da Saude
RNL	Revisão narrativa de literatura
SBTMO	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea

Scielo *Scientific Eletronic Library Online*  
SG Sobrevida Global  
SLL Sobrevida livre de leucemia  
SP Sangue periférico  
TA Transplante alogênico  
TCTH Transplante de células tronco hematopoiéticas  
THCH Transplante haploidêntico de células hematopoiéticas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1	NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS MALIGNAS .....	13
1.1.1	<b>LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA</b> .....	13
1.1.2	<b>LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA</b> .....	15
1.2	TRATAMENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS.....	16
1.3	TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) 18	
1.3.1	<b>TIPOS DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS</b> .....	19
1.4	COMPATIBILIDADE PARA O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS .....	21
<b>2</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>23</b>
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO NARRATIVA</b> .....	<b>25</b>
4.1	HISTÓRICO DO TRANSPLANTE HAPLOIDÊNTICO .....	25
4.2	A CICLOFOSFAMIDA NO PÓS-TRANSPLANTE .....	31
4.3	TECNICAS ATUAIS DE THCH E SUAS VANTAGENS E DESVANTAGENS.....	33
4.4	TÉCNICAS DE THCH UTILIZADAS NO BRASIL.....	36
4.5	O IMPACTO DO THCH NA SOBREVIDA E QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM LEUCEMIAS AGUDAS .....	38
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A busca por um doador compatível de medula óssea (MO) é um desafio, uma vez que apenas 25% dos pacientes que necessitam de um transplante hematopoiético encontram um doador totalmente compatível entre seus familiares. Os dados do Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) e do Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME) no Brasil refletem essa dificuldade, sendo uma a cada cem mil a probabilidade de um paciente encontrar um doador não aparentado (Magedanz *et al.*, 2022).

Com o intuito de ampliar a utilização dos transplantes de células tronco hematopoiéticas (TCTH), centros de pesquisa como o do hospital John Hokpkins em 2008 refinaram a técnica do transplante haploidêntico, que é um TCTH feito com células tronco de familiares que são parcialmente compatíveis, geralmente, em torno de 50% de compatibilidade (Luznik *et al.*, 2008). A técnica se baseou em um condicionamento não mieloablativo (CNM) associado à ciclofosfamida pós-transplante (CiPT) para prevenção de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) que, por seus resultados e reprodutibilidade, impulsionou a realização do transplante haploidêntico em âmbito mundial (Luznik *et al.*, 2008).

No Brasil, de acordo com os dados da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO), até 2016, já haviam sido realizados cerca de 200 transplantes haploidêntico no país (Ribeiro *et al.*, 2016). Este número foi incrementado nos últimos anos com relatos de casos em centros especializados como o Hospital GRAACC (Portal dos Hospitais Brasil, 2021), Hospital Sírio Libanês e Hospital Israelita Albert Einstein (Fatobene *et al.*, 2021).

Apesar dos avanços recentemente alcançados, ainda ocorre uma escassez de dados compilados e publicados em periódicos nacionais. Diante de tal fato, temos por finalidade um agrupamento de dados internacionais e nacionais sobre o tema, expandindo-se assim as fontes em língua portuguesa sobre o assunto.

## 1.1 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS MALIGNAS

O Instituto Nacional de Câncer estima que para o triênio de 2023 a 2025, sejam diagnosticados no Brasil cerca de 11.540 novos casos de leucemia por ano. Esse valor representa um risco médio de 5,3 casos a cada 100 mil habitantes. Quando os dados são desagregamos por sexo, os homens são mais afetados, com uma previsão de 6.250 novos casos anuais, o que corresponde a um risco de 5,9 casos por 100 mil homens. Entre as mulheres, espera-se 5.290 novos casos por ano, com um risco estimado de 4,8 casos por 100 mil mulheres. Considerando-se todos os tipos de câncer, exceto os de pele não melanoma, as leucemias ocupam a décima posição entre os tipos de câncer mais frequentes no Brasil (Tabela 1). Essas estatísticas refletem a distribuição da doença no país e ajudam a orientar as políticas de saúde pública e os esforços de prevenção e tratamento (INCA, 2022).

Tabela 1 - Estimativas para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA NEOPLASIA MALIGNA	ESTIMATIVA DOS CASOS NOVOS								
	Homens			Mulheres			Total		
	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada
Mama feminina	-	-	-	73.610	66,54	41,89	73.610	66,54	41,89
Próstata	71.730	67,86	55,49	-	-	-	71.730	67,86	55,49
Cólon e reto	21.970	20,78	12,43	23.660	21,41	11,06	45.630	21,10	11,43
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	17,06	12,73	14.540	13,15	9,26	32.560	15,06	10,52
Estômago	13.340	12,63	9,51	8.140	7,36	4,92	21.480	9,94	7,08
Colo do útero	-	-	-	17.010	15,38	13,25	17.010	15,38	13,25
Glândula tireoide	2.500	2,33	1,84	14.160	12,79	6,68	16.660	7,68	4,83
Cavidade oral	10.900	10,30	7,64	4.200	3,83	2,61	15.100	6,99	4,95
Linfoma não Hodgkin	6.420	6,08	4,55	5.620	5,08	3,00	12.040	5,57	3,79
Leucemias	6.250	5,90	4,75	5.290	4,78	3,95	11.540	5,33	4,43

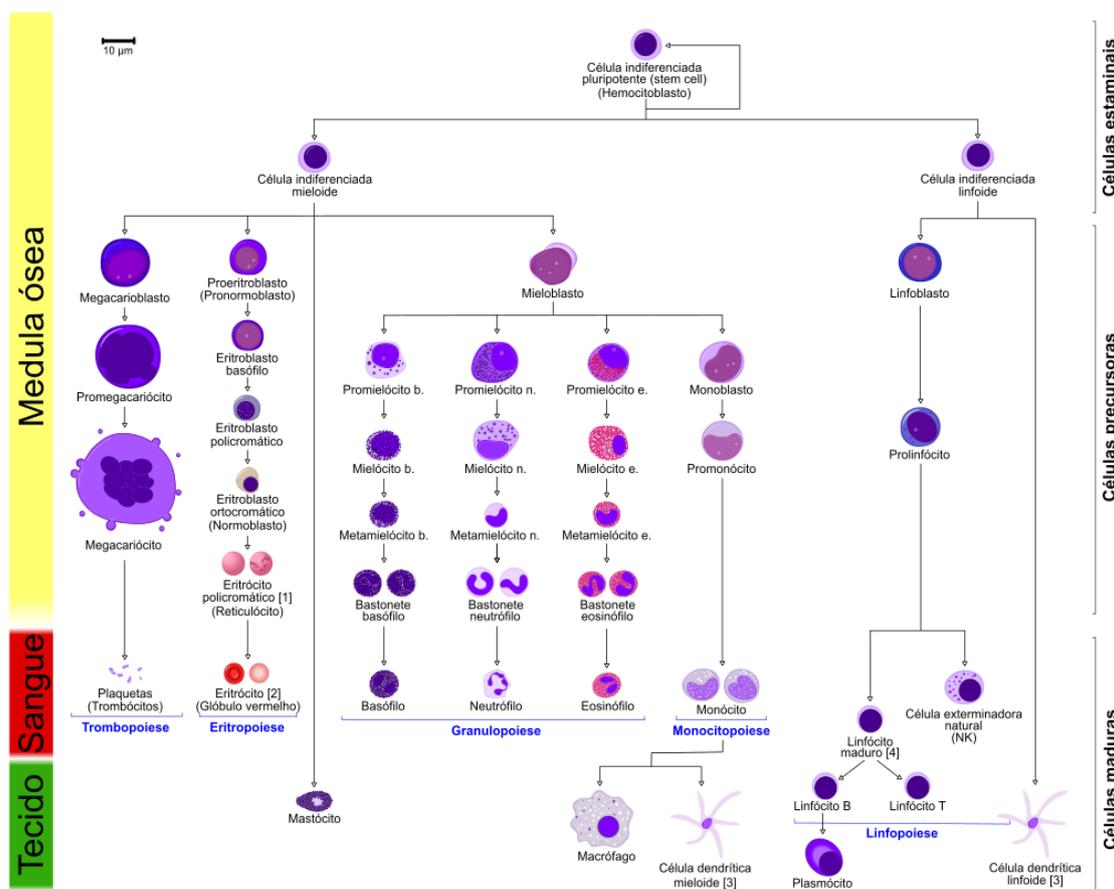
Fonte: INCA, 2022.

### 1.1.1 Leucemia mieloide aguda

A leucemia mieloide aguda (LMA) se origina devido a uma alteração genética ou epigenética nas células progenitoras pluripotentes da linhagem mieloide (Figura 1) que se expandem e podem adquirir mutações genéticas

adicionais. Isso conduz a uma proliferação de células precursoras mieloides neoplásicas e uma produção inadequada de células sanguíneas normais, incluindo leucócitos, plaquetas e eritrócitos, resultando em uma pancitopenia de células maduras. Essa condição pode afetar adversamente o sistema imunológico e o equilíbrio homeostático do indivíduo (Santos *et al.*, 2014; Ministério da Saúde, 2014).

Figura 1 - Diagrama de hematopoiese humana.



Fonte: Jmarchn. Ficheiro: Hematopoiese (humana) diagrama pt. (2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a LMA pode ser caracterizada de acordo com a quantidade de células neoplásicas mieloides presentes na contagem diferencial de células da MO ou sangue periférico (SP), que deve ser igual ou superior a 20%. Em LMAs com anormalidades genéticas definidoras, com exceção da LMA com fusão *BCR::ABL1* e LMA com mutação *CEBPA*, não há a definição da quantidade mínima de blastos, sendo a caracterização realizada pelos achados morfológicos e estudos genéticos

moleculares para garantir que a anormalidade definidora conduza ao desenvolvimento da doença (Khoury *et al.*, 2022).

A realização do diagnóstico e caracterização da LMA se dá inicialmente pela análise morfológica do SP e/ou MO, imunofenotipagem por citometria de fluxo, análise citogenética convencional e genética molecular. A biópsia de MO, que é opcional, torna-se obrigatória quando a punção é seca. A pesquisa das mutações é particularmente indicada nos casos em que o cariótipo é normal (Döhner *et al.*, 2017). Na avaliação imunofenotípica, os antígenos de superfície e/ou intracelulares como CD33, CD13, mieloperoxidase (MPO) e CD117 auxiliam na identificação das células mieloides (Duarte *et al.*, 2013).

### **1.1.2 Leucemia linfoblástica aguda**

A leucemia linfoblástica ou linfoide aguda (LLA), assim como a LMA, é uma neoplasia maligna resultante da proliferação clonal e acúmulo de células pluripotentes, mas da linhagem linfoide (linfoblastos) (Figura 1). Os linfoblastos se acumulam na MO e substituem a população normal dela. A LLA é a neoplasia mais frequente na infância, correspondendo a 30-35% dos casos de câncer neste segmento (Smith *et al.*, 2006). Seu pico de incidência ocorre entre dois e cinco anos de idade, sendo quatro vezes mais frequente nesta faixa etária do que a LMA (Barbosa *et al.*, 2002). De acordo com a classificação da OMS, as LLAs se dividem em dois grandes grupos: LLA de precursor B e LLA de precursor T (Alaggio *et al.*, 2022).

Assim como nas LMAs, o diagnóstico das LLAs se dá pela análise morfológica de SP e/ou MO, imunofenotipagem, análise citogenética convencional e análise genética molecular. Por meio da imunofenotipagem, pode-se fazer a diferenciação entre a linhagem linfoide B e T, em que os principais marcadores da linhagem B são o CD22cito, o CD19 e o CD79cito, enquanto os marcadores da linhagem T são o CD3cito, o CD2, o CD7 e o CD5 (Alaggio *et al.*, 2022).

## 1.2 TRATAMENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS

A principal forma de tratamento das leucemias agudas (LAs) é a quimioterapia. Tanto o tratamento da LMA quanto da LLA pode ser dividido em três fases: indução, consolidação e manutenção. Na primeira fase do tratamento, a indução, utiliza-se a terapia combinada de quimioterápicos e tem-se por objetivo promover a remissão hematológica completa. A fase de consolidação usualmente consiste em uma monoterapia com quimioterápico específico em altas doses, que objetiva a eliminação dos blastos remanescentes. A última fase, a manutenção, se dá pela administração de uma baixa dose de determinado quimioterápico durante meses ou anos após a consolidação; realiza-se esta etapa geralmente em portadores de LLA e de leucemia promielocítica aguda (LPA), nas demais LMAs ela raramente é empregada (Zago *et al.*, 2013).

Na abordagem terapêutica das LMAs, os quimioterápicos utilizados mais regularmente são a citarabina e as antraciclina (daunorrubicina, daunomicina, mitoxantrona e idarubicina). Além desses, ainda são utilizados outros fármacos como a fludarabina, cladribina, 6-tioguanina (6-TG), hidroxiureia, topotecano, etoposídeo, 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexato, decitabina, azacitidina e alguns corticosteroides como a prednisona ou dexametasona (Brasil, 2021). Ainda podem ser empregados os fármacos imunobiológicos como o gentuzumabe, que atua contra as células CD33 positivas (ANVISA, 2021) e venetoclax, o qual age como inibidor da proteína BCL-2 (Brasil, 2020). Ademais, a identificação de alterações genéticas pode direcionar a escolha de tratamentos específicos como, por exemplo, o ácido transretinóico ou o trióxido de arsênio para a LPA com t(15,17) ou fusão PML-RARA que, ao serem associados a uma antraciclina, podem levar o paciente à remissão em mais de 90% dos casos (Chauffaille *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2018), e a midostaurina, um imunobiológico de primeira linha utilizado na LMA com mutação de FLT3 não promielocítica (Brasil, 2020).

Para o tratamento das LLAs, são utilizados diversos fármacos como os corticosteroides (prednisona e dexametasona), que são imunossupressores e reduzem a inflamação e suprimem as células leucêmicas. Associado aos corticosteroides são empregados quimioterápicos citotóxicos como vincristina,

daunorrubicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e 6-MP (Brasil, 2022). No caso de se tratar de uma LLA-B com a presença da t(9;22), inibidores de tirosina quinase como o imatinibe podem ser utilizados (Brasil, 2021). A depender do protocolo aplicado, podem ser utilizados fármacos imunobiológicos como o blinatumomabe e rituximabe, ambos utilizados para LLA da linhagem B (Brasil, 2022). Em certas situações, a radioterapia é empregada para tratar áreas específicas do corpo com acúmulo de células leucêmicas (Brasil, 2022).

Como alternativa para pacientes com LLA de células B com doença recidivada ou refratária, pode-se usar a terapia CAR-T, na qual os linfócitos T do paciente são coletados e geneticamente modificados em laboratório dando origem às células CART-T (Haslauer *et al.*, 2021). Após este processo, estas células são multiplicadas até a dosagem adequada, criopreservadas por 45 a 60 dias e infundidas na circulação sanguínea do paciente (Brasil, 2024). Essas células modificadas expressam receptores específicos capazes de reconhecer e destruir células malignas que expressam o antígeno CD19. Embora tenha demonstrado altas taxas de resposta em pacientes previamente sem opções terapêuticas eficazes, no Brasil, a terapia CAR-T ainda é utilizada predominantemente em caráter experimental e de pesquisa, estando disponível em protocolos clínicos restritos e conduzidos por instituições especializadas (Brasil, 2024).

O TCTH pode ser uma opção de tratamento das LAs em casos de recidiva e quando o paciente não tem uma remissão da doença com terapias convencionais. Os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2012; Brasil, 2017) para TCTH em pacientes com LAs incluem a avaliação do estágio da doença, características genéticas e resposta ao tratamento inicial. Em pacientes com LMAs, o TCTH é indicado em primeira remissão completa com alto risco, como alterações citogenéticas desfavoráveis, ou em segunda e terceira remissões com carga tumoral controlada. Para as LLAs, o TCTH é considerado em casos de recidiva, resposta lenta à quimioterapia inicial ou presença da t(9;22) (Brasil, 2012; Brasil, 2017). Fatores como a detecção de doença residual mínima, idade do paciente, comorbidades e a presença de suporte psicossocial adequado também são levados em conta. A decisão é feita por equipes multidisciplinares, considerando o benefício do transplante em

relação aos riscos, com base em critérios genéticos, moleculares e clínicos (Selmeczi *et al.*, 2014; Brasil, 2012; Brasil, 2017).

### 1.3 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

A MO é o tecido encontrado no interior dos ossos, onde as células-tronco hematopoiéticas, responsáveis pela produção de células sanguíneas, são armazenadas e se desenvolvem. Quando a MO de um indivíduo é danificada devido a doenças como leucemias, linfomas, anemia aplástica, mieloma múltiplo ou outros distúrbios, um TCTH pode ser uma opção de tratamento potencialmente curativa (Magedanz *et al.*, 2022).

O TCTH consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de restabelecer a função medular e imune, pois estas células têm a capacidade de multiplicar-se e de diferenciar-se em todas as células sanguíneas maduras, sendo elas os eritrócitos, plaquetas e leucócitos (Castro *et al.*, 2009).

Para a realização do TCTH, são necessárias etapas cruciais em seu processo, sendo elas: i) seleção de um doador compatível, podendo ser este um familiar ou doador não aparentado cadastrado no REDOME; ii) coleta das células tronco hematopoiéticas do doador, as quais podem ser criopreservadas ou diretamente infundidas a depender do tipo de transplante; iii) condicionamento do paciente receptor; iv) infusão de células tronco; v) recuperação da MO ou “pega” e; vi) acompanhamento do paciente no pós-transplante (Castro *et al.*, 2009).

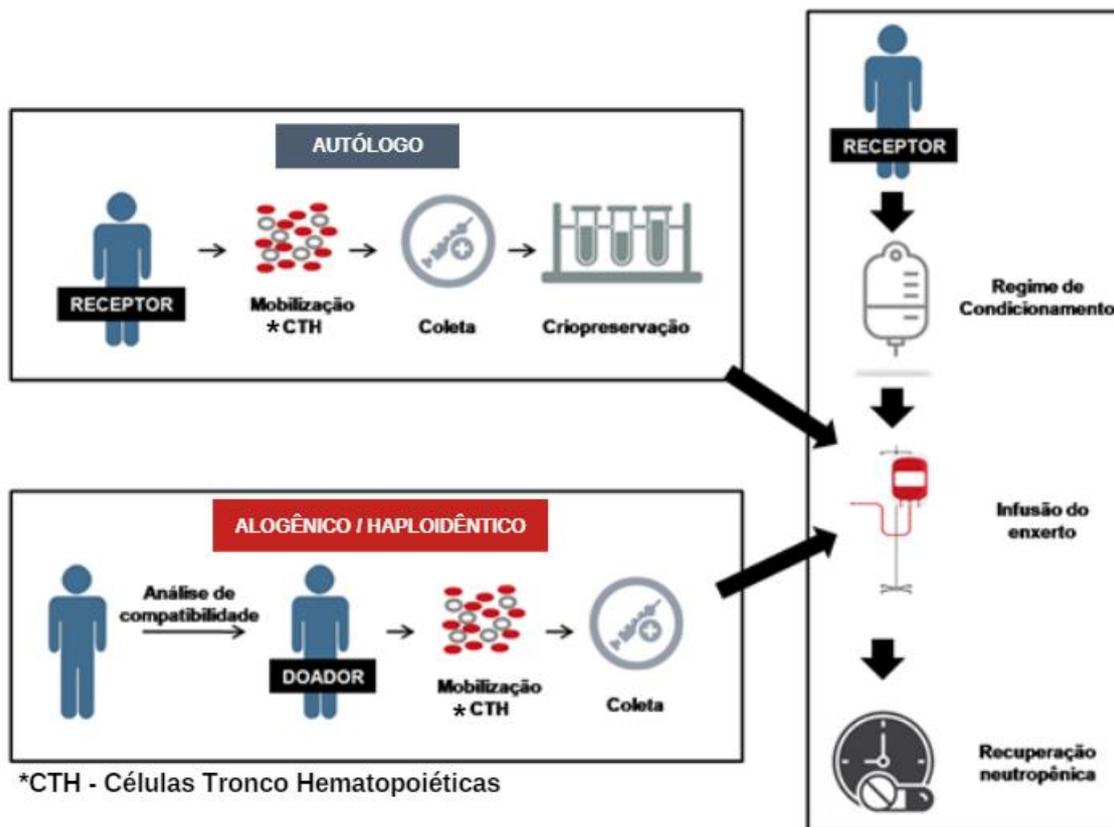
O condicionamento pré-transplante (CNPT) tem por objetivo a eliminação da doença residual no paciente e a indução a uma supressão imunológica que favoreça a aceitação das células-tronco infundidas. Este procedimento pode ser realizado utilizando-se altas doses de quimioterápicos e/ou radioterapia, sendo que a irradiação total do corpo foi inicialmente empregada como único método de condicionamento para o TCTH e, posteriormente, a ciclofosfamida foi adicionada ao protocolo, tornando-se a combinação mais utilizada atualmente. A escolha do regime de condicionamento ideal depende da doença subjacente do paciente (Castro *et al.*, 2001).

Após a infusão, as células hematopoiéticas migram para a MO do paciente devido a uma afinidade específica e cerca de nove a 15 dias após o procedimento, elas começam a regenerar progressivamente os componentes sanguíneos. Este momento é marcado pela contagem de leucócitos no sangue do paciente, que são os primeiros elementos a serem produzidos pela nova MO. Quando a contagem excede 500 leucócitos/mm<sup>3</sup>, é considerado o dia da pega da MO (“Instituto HOC - Artigo | Medula Óssea”, 2023).

### **1.3.1 Tipos de transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Atualmente, existem três tipos de TCTH: autólogo, alogênico e haploidêntico (Figura 2). No transplante autólogo, as células-tronco utilizadas são coletadas do próprio paciente antes do condicionamento e são congeladas utilizando-se crioprotetores e descongeladas para a infusão na beira do leito do paciente (Castro *et al.*, 2001; Short *et al.*, 2018). Esse tipo de transplante minimiza o risco de rejeição, uma vez que as células são do próprio paciente. Ele é frequentemente usado para tratar cânceres como mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin. Embora seja menos propenso a complicações relacionadas à compatibilidade, o sucesso depende da capacidade das células-tronco autólogas substituírem a população de células tronco doentes da MO (Hamerschlak *et al.*, 2013).

Figura 2 - Esquemática dos transplantes de células hematopoiéticas autólogo, alogênico e haploidênico.



Fonte: "Transplante de células-tronco hematopoiéticas | Colunistas - Sanar Medicina", 2023.

Nota: Figura adaptada pelo autor com a adição da palavra haploidênico.

No TA, o paciente recebe células-tronco de um doador, podendo ser algum familiar ou um doador voluntário sem parentesco. Este doador precisa ter uma compatibilidade total dos antígenos leucocitários humanos (HLAs) devido ao elevado risco de rejeição e de DECH (Castro, *et al.*, 2001). O doador não aparentado pode ser encontrado no banco nacional de doadores presente no REDOME ou em registros internacionais de doadores. As células tronco hematopoiéticas (CTH) da MO ou SP são infundidas imediatamente após a coleta, utilizando-se um cateter venoso central. Em caso de incompatibilidade ABO entre o doador e o receptor, procede-se à remoção das hemácias da MO antes de sua infusão e, algumas vezes, faz-se plasmaférese no receptor, a fim de evitar reações transfusionais severas (Sniecinsky *et al.*, 1994).

O TA também pode ser realizado utilizando-se células-tronco de cordão umbilical. Essa é uma alternativa para o tratamento de leucemias, de alguns tipos de anemia e de doenças do sistema imune. Nesta metodologia, as

células-tronco são extraídas do cordão umbilical após o parto e podem ser doadas ao Banco Público de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário pela mãe do bebê. As células do cordão são cadastradas no REDOME e estão imediatamente disponíveis para a doação. Neste tipo de transplante, não é necessária a compatibilidade total entre o sangue do cordão e o paciente, sendo definida esta compatibilidade dos HLAs por meio da determinação de HLA-A e -B de baixa resolução e do HLA-DRB1 de alta resolução, exigindo-se, no mínimo, uma compatibilidade 4/6 (4 em 6) (Rodrigues *et al.*, 2010).

O transplante haploidêntico de células-tronco hematopoiéticas (THCH) se apresentou como uma opção para pacientes que não possuem doadores compatíveis. Nesse procedimento, um doador parcialmente compatível, geralmente um membro da família, fornece as células, as quais são processadas e transplantadas para o paciente com leucemia. Ao longo do tempo, foram desenvolvidas várias técnicas deste tipo de transplante, sendo que nos primeiros ensaios utilizava-se enxertos repletos de linfócitos T, os quais foram associados a resultados desfavoráveis com uma alta incidência de DECH e rejeição de enxertos (Reisner *et al.*, 1981; Aversa *et al.*, 1994; Aversa *et al.*, 1998). Com o decorrer das pesquisas, foi desenvolvida a técnica de depleção de células T do enxerto, que ainda tiveram altas taxas de DECH devido ao desequilíbrio entre os linfócitos T do hospedeiro e do doador (Aversa *et al.*, 2005; Roy *et al.*, 2016). Os ensaios mais atuais utilizam a depleção seletiva de linfócitos T alorreativos no enxerto *in vivo* com a ciclofosfamida no terceiro e quarto dia após o transplante, e fazem uso de fatores estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) (Luznik *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2006).

#### 1.4 COMPATIBILIDADE PARA O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

A compatibilidade para os TCHs é cuidadosamente aferida por meio de testes específicos de análise dos HLAs presentes nas superfícies celulares. Os HLAs são componentes fundamentais do sistema imunológico e atuam na diferenciação entre as células próprias (*self*), ou seja, pertencentes ao próprio organismo, e as não-próprias (*non-self*) ou estranhas ao organismo (Meinerz *et al.*, 2008).

Nesse contexto, duas categorias primordiais de HLA são minuciosamente examinadas para avaliar a compatibilidade: os HLAs de classe I, englobando HLA-A, HLA-B e HLA-C, e os HLAs de classe II, que compreendem HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. A compatibilidade HLA se refere ao grau de semelhança entre os HLAs do doador e do receptor, com particular ênfase nos HLAs de classe I e II (Lee *et al.*, 2017; Pereira *et al.*, 2010).

A metodologia para a identificação das variantes alélicas inclui a linfocitotoxicidade dependente de complemento que permite determinar as especificidades sorológicas. Atualmente, os dois métodos moleculares mais utilizados são a reação em cadeia da polimerase com oligonucleotídeos iniciadores de sequência específica (*polymerase chain reaction sequence specific primers - PCR-SSP*), que é considerada de baixa resolução, e a reação em cadeia da polimerase e sequência de sondas oligonucleotídicas (*polymerase chain reaction and sequence oligonucleotide probes - PCR-SSO*), que é considerada de alta resolução (Pereira *et al.*, 2010).

## 2 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre o transplante de células-tronco haploidêntico para o tratamento de leucemias agudas (LA).

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento bibliográfico histórico do transplante haploidêntico;
- Descrever as diferentes técnicas de transplante haploidêntico de células-tronco hematopoiéticas utilizadas atualmente, destacando suas vantagens e desvantagens;
- Identificar quais técnicas de transplante de células-tronco haploidêntico utilizadas no tratamento de LAs no Brasil;
- Relatar o impacto das técnicas de transplante de células-tronco haploidêntico na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com LA.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão narrativa de literatura (RNL) que possui um caráter amplo e se propõe a descrever o desenvolvimento de determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual, mediante análise e interpretação da produção científica existente. Diferenciando-se das revisões sistemáticas e metanálises, as RNLs não apresentam metodologias rigorosas, não necessitando esgotar as fontes de informação e de busca, sendo a seleção dos estudos e sua interpretação sujeitas à subjetividade de seus autores (ROTHER, 2007).

Para obter as informações sobre os TCTH, foi realizado um levantamento bibliográfico em plataformas digitais de base de dados como: *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), Literatura Latino America e do Caribe em Ciências da Saude (LILACS), PubMed e o agregador de busca científica Google Acadêmico. A busca de artigos foi realizada por meio de palavras chaves na língua inglesa ou portuguesa, sendo estas: “*haploidentical transplantation*”, “*bone marrow*”, “*stem cell*”, “*transplante haploidêntico*” e “*células hematopoiéticas*”.

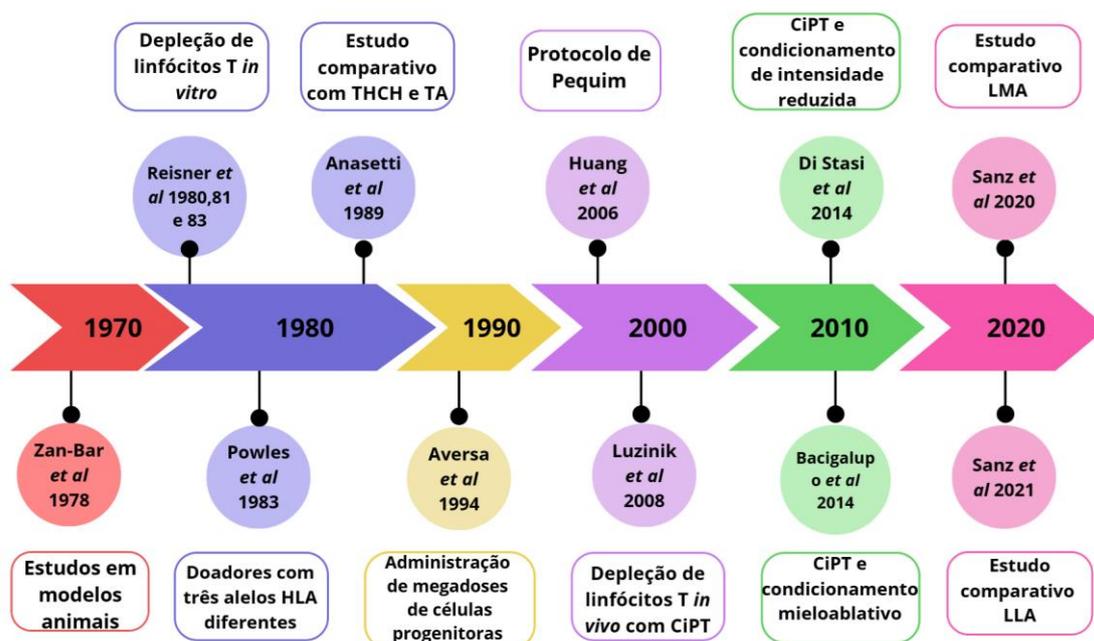
## 4 REVISÃO NARRATIVA

O TCTH alogênico é a opção de transplante mais importante para distúrbios hematológicos malignos como a LMA e LLA, com as menores taxas de recaída dentre os outros tipos de transplante (Dsouza *et al.*, 2017), e a terapia de escolha para algumas doenças não malignas como a anemia aplásica (Georges *et al.*, 2016). Contudo, a capacidade para a realização TCTH alogênico depende da disponibilidade de um doador compatível e, por isso, na ausência deste doador, o THCH se tornou uma opção viável de tratamento (Dsouza *et al.*, 2017).

### 4.1 HISTÓRICO DO TRANSPLANTE HAPLOIDÊNTICO

Os primeiros estudos que aplicaram THCH foram realizados na década de setenta (Figura 3) em modelos animais e obtiveram achados importantes para o tratamento de leucemias linfoblásticas (Zan-Bar *et al.*, 1978). Os transplantes haploidêntico iniciais em humanos foram realizados na década de 80, conforme esquematizado na Figura 4, no qual o grupo de pesquisa de Reisner desenvolveu uma técnica *in vitro* para isolar uma fração de células da MO humana, enriquecida com precursores hematopoiéticos e depletada de linfócitos T aloreativos (Reisner *et al.*, 1980). Pelo método de rosetagem com hemácias de carneiro e aglutinação com aglutinina de soja (Reisner *et al.*, 1978), os pesquisadores removeram eficientemente os linfócitos T aloreativos e enriqueceram a fração não aglutinada com células formadoras de colônias. Os resultados obtidos neste estudo levaram o grupo a utilizar a mesma técnica nos anos de 1981 e 1983 (Reisner *et al.*, 1981; Reisner *et al.*, 1983), nos quais os pacientes não desenvolveram DECH, mas apresentaram diversas infecções causadas pela depleção de linfócitos.

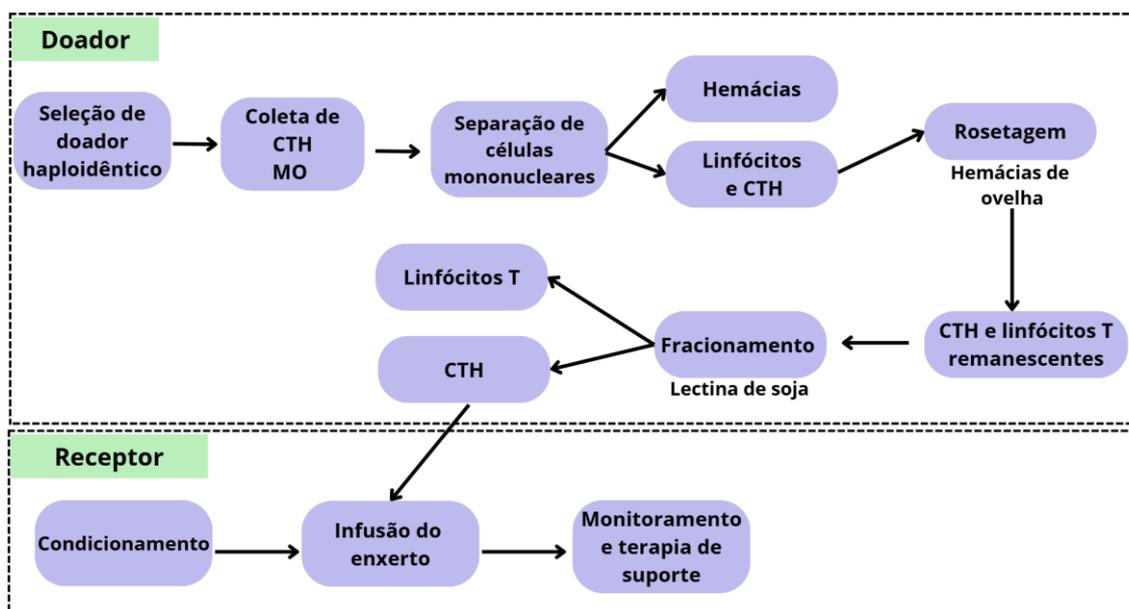
Figura 3 - Levantamento histórico do THCH.



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: THCH – transplante haploidêntico de células hematopoiéticas, TA – transplante alogênico, HLA – antígeno leucocitário humano, CiPT – ciclofosfamida pós transplante, LMA – leucemia mieloide aguda e LLA – leucemia linfoblástica aguda.

Figura 4 - Esquematisação do THCH *in vitro* com depleção de linfócitos T.



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: CTH – células tronco hematopoiéticas e MO – medula óssea.

Ainda na mesma década, no ano de 1983, o grupo de pesquisa de Powles publicou os resultados iniciais de um estudo com 35 pacientes com

LMA e LLA que foram submetidos ao THCH de doadores familiares com um a três *loci* HLA diferentes. O CNPT utilizado incluiu irradiação corporal total (ICT) combinada com ciclofosfamida ou uma combinação de ciclofosfamida e melfalano e, no pós-enxerto, foi administrada ciclosporina A (CSA). Entre os 35 pacientes, 11 sobreviveram por mais de seis meses e apenas cinco por mais de dois anos. Houve falha da enxertia em 29% dos casos, 80% dos pacientes tiveram manifestações de DECH e 34% tiveram edema pulmonar grave (Powles *et al.*, 1983). Embora os resultados iniciais terem sido insatisfatórios, eles contribuíram para se identificar as áreas que necessitavam de ajustes para a realização do THCH.

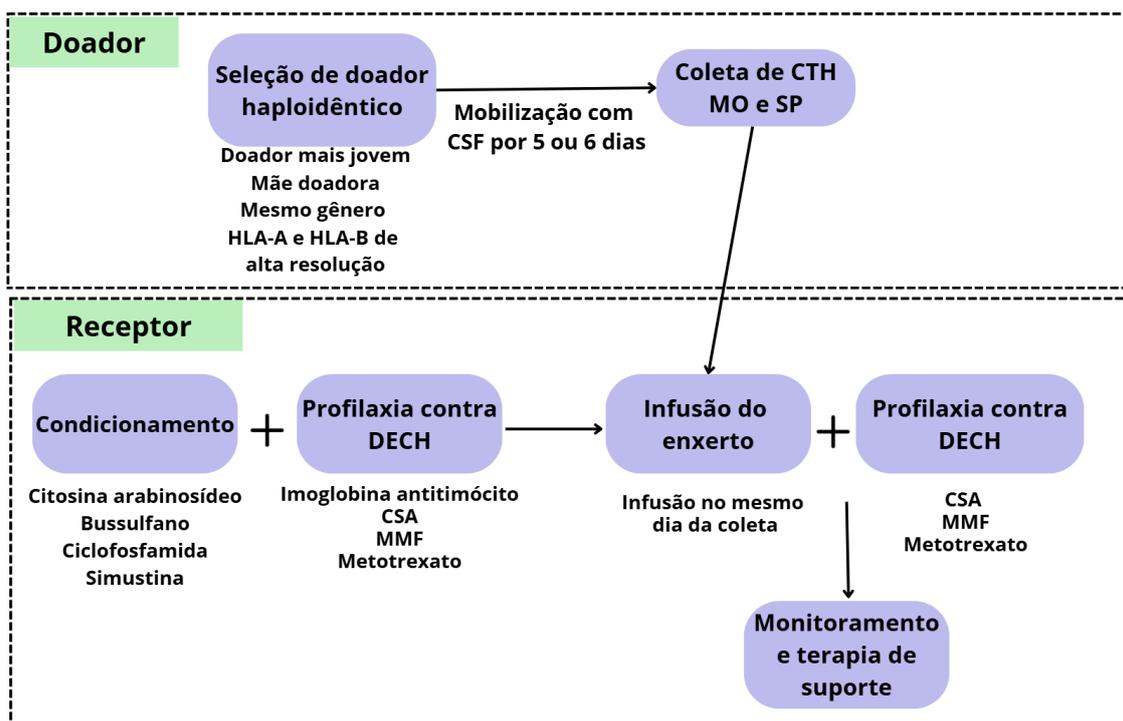
No final da década de 80, o grupo de pesquisa de Anasetti comparou o THCH com o TA, em que os pacientes e doadores haplo compartilhavam um haplótipo HLA, mas diferiam em grau variável para os antígenos HLA-A, B e D do haplótipo não compartilhado e, como grupo controle, os autores utilizaram um grupo de irmãos com genótipos HLA idênticos. Os pacientes foram tratados com ciclofosfamida e irradiação corporal total, seguida pela infusão das CTH não modificadas. Ocorreu uma taxa de falha de enxerto em 12,3% dos pacientes que receberam THCH comparados com 2,0% de pacientes controle que fizeram TA. Os pesquisadores inferiram que a elevada taxa de rejeição do enxerto foi provocada pelo regime imunossupressor ineficaz e pela aloimunização prévia dos receptores (Anasetti *et al.*, 1989).

Na década de noventa, o grupo de pesquisa de Aversa (1994) foi o primeiro a introduzir a administração de megadoses de células progenitoras periféricas juntamente com a técnica de depleção de linfócitos T aloreativos utilizada por grupos anteriores (Reisner *et al.*, 1981; O'Reilly *et al.*, 1988). Nesse estudo, os autores realizaram uma série de transplantes “*três loci*” ou três alelos HLA-haploidênticos. Participaram desta pesquisa dezessete pacientes com LLA e LMA quimiorresistente em estágio terminal, eles receberam transplante de uma combinação de CTH de membros da família provenientes de SP após mobilização pelo G-CSF. No regime de condicionamento, foi utilizada ICT, globulina antitimócito, ciclofosfamida e tiotepa para imunossupressão e mieloablação, como terapia contra DECH utilizou-se a depleção de linfócitos T do enxerto. A concentração média de

unidade formadora de CTH no inóculo final foi de sete a dez vezes maior do que a encontrada apenas na MO. Dos participantes, um (5,9%) faleceu em decorrência de DECH, 58,6% por outras causas como recaída, sepse e infecção por citomegalovírus, e 35,3% permaneceram vivos (Aversa *et al.*, 1994). A partir destes resultados, o grupo de pesquisa refinou a técnica adicionando modificações nos protocolos e obtiveram uma diminuição da toxicidade da técnica e um incremento na sobrevida dos pacientes (Aversa *et al.*, 2005; Aversa *et al.*, 2011).

No ano de 2006, o professor Huang e seus colegas da Universidade de Pequim desenvolveram um protocolo para o THCH utilizando uma combinação de células-tronco de SP e MO mobilizadas pelo G-CSF em um enxerto não manipulado (Figura 5). Juntamente com um condicionamento intensivo e a administração de globulina antitumoral, micofenolato de mofetila (MMF), CSA e metotrexato como profilaxia a DECH (HUANG *et al.*, 2006). Participaram do estudo 58 pacientes com LAs, dos quais 38% e 5% apresentaram DECH de grau II–IV e III–IV, respectivamente, e tiveram a sobrevida livre de doença após dois anos de 67% (HUANG *et al.*, 2006). Esta técnica ficou conhecida como protocolo de Pequim e demonstrou eficácia comparável ao transplante com doadores totalmente compatíveis, destacando-se pela sua capacidade de maximizar o efeito enxerto-contra leucemia em pacientes com alto risco de recidiva, embora associado a um maior risco de DECH e exigindo uma infraestrutura sofisticada para sua implementação (HUANG *et al.*, 2006).

Figura 5 - Esquemática do Protocolo de Pequim.

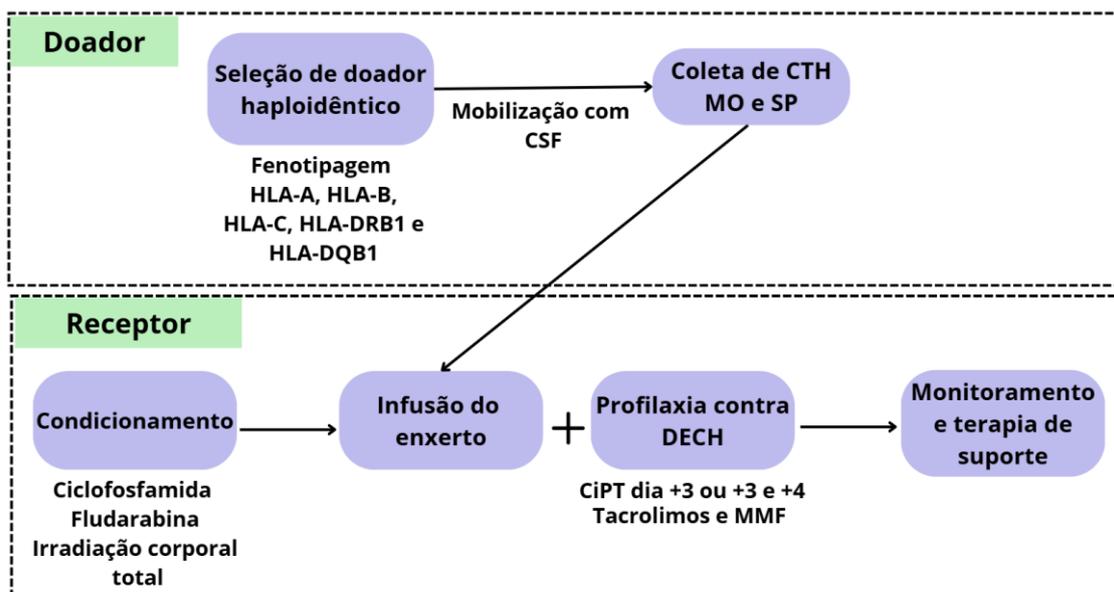


Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: HLA – antígeno leucocitário humano, CSF – fator estimulador de colônias, CTH – células tronco hematopoiéticas, MO – medula óssea, SP – sangue periférico, DECH – doença do enxerto contra o hospedeiro, CSA – ciclosporina A e MMF – micofenolato de mofetil

Em 2008, uma nova plataforma de THCH foi desenvolvida pelo grupo de pesquisa de Luzinik no hospital *John Hopkins e Fred Hutchinson Cancer Research Center*, utilizando um CNM com altas doses de ciclofosfamida no pós-transplante (CiPT) para depleção *in vivo* dos linfócitos T, esquematizada na Figura 6. Após a infusão do enxerto de CTH no dia zero, os pacientes recebem ciclofosfamida intravenosa nos dias três (+3) e quatro (+4) após o transplante, conforme mostrado na Figura 7. Nesse estudo, a falha do enxerto ocorreu em 13% dos pacientes e foi fatal em um caso, já a incidência de DECH aguda de graus II–IV e graus III–IV até o dia 200 foram de 34% e 6%, respectivamente. As incidências cumulativas de mortalidade com e sem recidiva após um ano foram de 15% e 51%, respectivamente. A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos em dois anos após o transplante foram de 36% e 26%, respectivamente (Luzinik *et al.*, 2008).

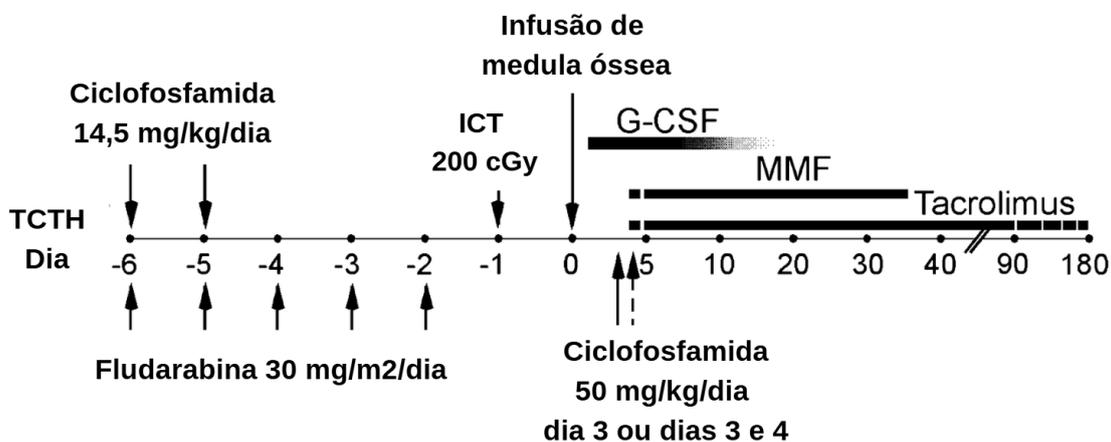
Figura 6 - Esquemática da técnica com ciclofosfamida no pós-transplante.



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: HLA – antígeno leucocitário humano, CSF – fator estimulador de colônias, CTH – células tronco hematopoiéticas, MO – medula óssea, SP – sangue periférico, DECH – doença do enxerto contra o hospedeiro, CiPT – ciclofosfamida pós transplante, MMF – micofenolato de mofetila.

Figura 7 - Condicionamento de transplante haploidêntico de células hematopoiéticas não mieloablativo e regime imunossupressor pós-enxerto.



Fonte: Biologia do Transplante de Sangue e Medula Óssea. Transplante de medula óssea HLA-haploidêntico para malignidades hematológicas usando condicionamento não mieloablativo e ciclofosfamida pós-transplante em altas doses, Luznik (2008).

Nota: A imagem foi modificada com a tradução da língua inglesa para portuguesa. Legenda: TCTH – transplante haploidêntico de células hematopoiéticas, ICT – irradiação corporal total, G-CSF – fator estimulador de colônias de granulócitos, MMF – micofenolato de mofetila.

Após os estudos de Luzinik e colaboradores (2008), outros grupos publicaram resultados utilizando tanto o condicionamento de intensidade reduzida (Di Stasi *et al.*, 2014) quanto o mieloablativo (Bacigalupo *et al.*, 2015), evidenciando uma redução na taxa de recaída entre 23% e 33%. Esses estudos confirmam a baixa toxicidade do transplante haploidêntico com CiPT e sugeriram que existe margem para aumentar as doses de quimioterapia e/ou radioterapia no processo de condicionamento. Um relatório da *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) do ano de 2013 (Passweg *et al.*, 2015) apontou um aumento de 96% no número de THCH ao longo da primeira década dos anos 2000, em que foram 802 transplantes em 2010 e 1571 em 2013. Este aumento foi diretamente relacionado a utilização da CiPT como profilaxia contra a DECH (Luzinik *et al.*, 2008).

Na última década, foram realizados estudos comparativos com dados obtidos pela EBMT em 600 centros de transplante. Os estudos incluíram pacientes com LMA (Sanz *et al.*, 2020) e LLA (Sanz *et al.*, 2021) que receberam o primeiro TCTH com CiPT de doadores HLA irmãos compatíveis (IC), não relacionados compatíveis (NRC) e haploidênticos. Observou-se que os pacientes com LMA que receberam o transplante haploidêntico apresentaram maior risco de DECH aguda de grau II–IV e MNR, um menor risco de recaída e tiveram proporções iguais na sobrevida livre de leucemia, sobrevida global e na recaída em comparação ao grupo IC e NRC (Sanz *et al.*, 2020). Já no comparativo dos pacientes com LLA, os pacientes haploidêntico apresentaram menor incidência de DECH aguda de grau II–IV e DECH crônica, uma maior sobrevida global e houve uma proporcionalidade na MNR em comparação com os grupos IC e NRC (Sanz *et al.*, 2021). Ambos os estudos concluíram por análise multivariável que o tipo de doador não afetou significativamente o resultado do transplante e que o uso de CiPT para prevenção da DECH foi eficaz (Sanz *et al.*, 2020; Sanz *et al.*, 2021).

#### 4.2 A CICLOFOSFAMIDA NO PÓS-TRANSPLANTE

A ciclofosfamida é um agente antineoplásico da classe dos alquilantes com propriedades altamente imunossupressoras e desempenha um papel bem estabelecido no condicionamento no TA. Tradicionalmente, a ciclofosfamida é

administrada antes do transplante para evitar a rejeição do enxerto, suprimindo o sistema imunológico do receptor (Luznik *et al.*, 2008). Contudo, esse CNPT pode aumentar o risco de DECH após a infusão de células T alogênicas em modelos de camundongos (Lehnert *et al.*, 1994). Em contrapartida, a administração de uma dose elevada e cuidadosamente programada de ciclofosfamida após o TCTH pode inibir tanto a rejeição do enxerto quanto a DECH (Mayumi *et al.*, 1987; Luznik *et al.*, 2002). Embora o mecanismo de ação do uso da CiPT não esteja completamente esclarecido, sabe-se que a sua administração após a infusão do enxerto pode eliminar as células T aloreativas de rápida proliferação nas direções enxerto *versus* hospedeiro e hospedeiro *versus* enxerto, preservando as CTH e as células T reguladoras e de memória de divisão lenta, devido ao seu alto conteúdo de aldeído desidrogenase (Jones *et al.*, 1995).

Apesar dos avanços no uso da CiPT em THCH, ainda não há um consenso estabelecido sobre o melhor esquema de administração, especialmente no que concerne ao momento ideal de utilização da ciclofosfamida e a combinação com outros imunossuppressores (Ruggeri *et al.*, 2020). Com o intuito de comparar os principais regimes e condicionamentos que utilizam a CiPT, a EBMT junto ao grupo de pesquisa de Ruggeri (Ruggeri *et al.*, 2020) fizeram um estudo retrospectivo comparando os três principais protocolos do uso da CiPT em THCH, sendo estes: i) CNM com CiPT nos dias 3 e 4, associado a imunossupressão no dia 5 com tacrolimus e micofenolato de mofetil (MMF); ii) CNM com CiPT nos dias 3 e 4, mais imunossupressão no dia 5 com CSA e MMF; e iii) condicionamento mieloablativo com CiPT nos dias 3 e 5, e imunossupressão no dia 5 com CSA e MMF. Os resultados do estudo mostraram que o terceiro protocolo apresentou resultados mais promissores quando comparado aos outros dois, com uma sobrevida livre de doença e uma sobrevida livre de DECH maiores, com menor incidência de recaída e DECH. No entanto, mesmo com esses resultados, os autores concordam que ainda não há um consenso definitivo e que mais pesquisas são necessárias para padronizar o melhor protocolo (Ruggeri *et al.*, 2020).

#### 4.3 TECNICAS ATUAIS DE THCH E SUAS VANTAGENS E DESVANTAGENS.

Até o presente, várias metodologias foram desenvolvidas e utilizadas para o controle da aloreatividade bidirecional decorrente da disparidade de HLA entre o doador e o receptor de THCH. Dentre as metodologias mais utilizadas para este tipo de transplante tem-se as técnicas que utilizam a depleção seletiva de células T *in vitro*, bem como enxertos não manipulados com o uso de altas doses de CiPT, ou ainda utilizando a globulina antitimocítica no pós transplante contra a DECH, conhecida como “Protocolo de Pequim” (Shah *et al.*, 2020).

A plataforma que utiliza a CiPT é uma das mais empregadas em THCH no mundo atualmente. São empregadas diferentes variações nos protocolos quanto ao regime de imunossupressão e dias de administração após a infusão, como explicado anteriormente no *item 4.2*. As principais vantagens são seu uso disseminado, um relativo fácil acesso, custo baixo quando comparada as demais plataformas, um efeito do enxerto contra leucemia (ECL) preservado, favorecendo a eliminação residual das células leucêmicas após o transplante, e uma redução das taxas de DECH, pela da supressão de células T alorreajentes (Emadi *et al.*, 2009), resumidamente descritas na Tabela 2. As desvantagens se dão principalmente por complicações associadas como síndrome de liberação de citocinas, cistite hemorrágica, doença veno-oclusiva e recuperação lenta de células NK, comprometendo temporariamente o efeito do enxerto contra a leucemia (Emadi *et al.*, 2009).

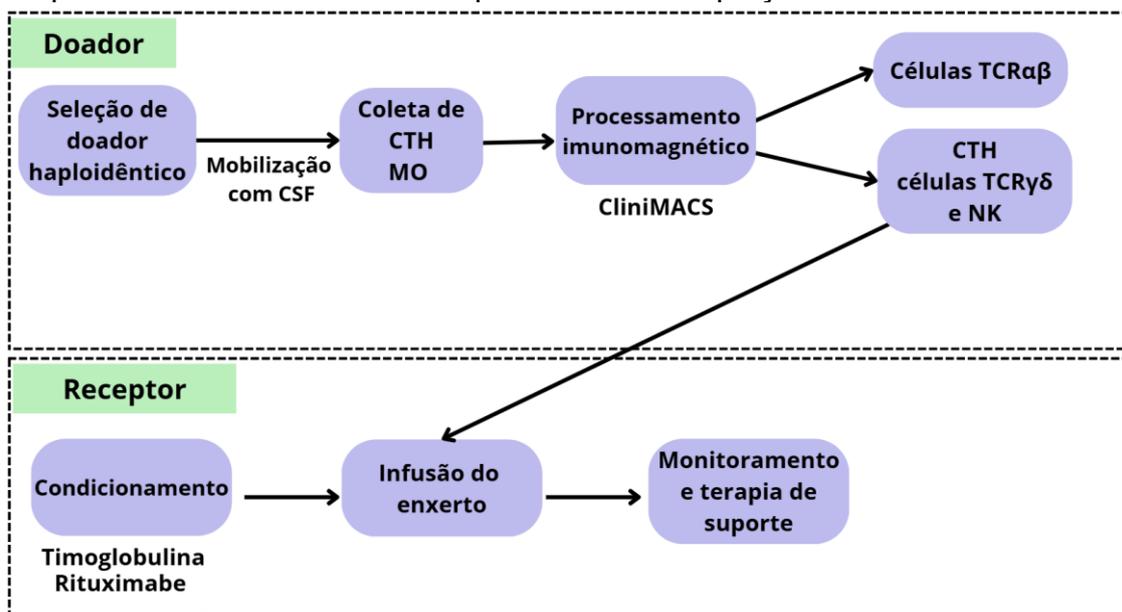
Tabela 2 - Vantagens e desvantagens de técnicas utilizadas atualmente de transplantes de células-tronco hematopoiéticas.

<b>Técnica de THCT</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>Ciclofosfamida no pós-transplante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso disseminado</li> <li>• Fácil acesso</li> <li>• Custo baixo</li> <li>• Efeito de enxerto contra leucemia preservado</li> <li>• Redução taxas de DECH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de liberação de citocinas</li> <li>• Cistite hemorrágica</li> <li>• Doença veno-oclusiva</li> <li>• Recuperação lenta de células NK</li> </ul>
<b>Depleção imunomagnética de linfócitos T</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da DECH aguda e crônica</li> <li>• Rápida recuperação imunológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevado risco de infecções virais</li> <li>• Elevado custo de equipamentos</li> <li>• Infraestrutura laboratorial robusta</li> </ul>
<b>Protocolo de Pequim</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolos individualizados</li> <li>• Recomendada para pacientes com alto risco de recidiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada taxa DECH aguda e crônica</li> <li>• Alta complexidade</li> <li>• Alto custo com infraestrutura</li> </ul>

Fonte: Autoral utilizando dados extraídos do texto.  
 Legenda: DECH – doença do enxerto versus o hospedeiro.

As plataformas atuais que utilizam a depleção de células T com o processamento *in vitro*, o enxerto passa por um processamento imunomagnético com o equipamento CliniMACS (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Alemanha) (Chaleff *et al.*, 2007), ocorre a remoção das células TCR $\alpha\beta$ , que foram identificadas como as principais responsáveis pela DECH (Locatelli *et al.*, 2013), e a manutenção das células TCR $\gamma\delta$  e NK, que oferecem imunidade antitumoral e podem facilitar a reconstituição imunológica após o transplante (Locatelli *et al.*, 2013), esta técnica está esquematizada na Figura 8. Bertaina e colegas (2018) recentemente relataram dados atualizados em pacientes pediátricos com LA, mostrando que o transplante com depleção de células TCR $\alpha\beta$  está associado a uma baixa incidência de DECH aguda e crônica, além de melhores taxas de sobrevivência em comparação com transplantes de doadores não relacionados, especialmente quando o doador apresentava uma ou mais disparidades de HLA com o receptor (Bertaina *et al.*, 2018). Como principais vantagens desta técnica, têm-se a redução significativa da DECH aguda e crônica e uma rápida recuperação imunológica para o efeito ECL. Como desvantagens, existe um elevado risco de infecções virais, pois as células TCR $\alpha\beta$  tem importante função na defesa antiviral e sua remoção pode enfraquecer a resposta imunológica contra vírus como o citomegalovírus. Além disso, a técnica também apresenta um elevado custo para o processamento do enxerto e uma robusta infraestrutura laboratorial com pessoal treinado (Shah *et al.*, 2020; Bertaina *et al.*, 2018).

Figura 8 - Esquematização da técnica mais atualizada de transplante haploidêmico de células hematopoiéticas com depleção de linfócitos T *in vitro*.



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: CSF – fator estimulador de colônias, CTH – células tronco hematopoiéticas, MO – medula óssea e NK – *Natural Killer*.

A plataforma de GIAC ou Protocolo de Pequim é a técnica de THCH mais utilizada na China, ela combina várias estratégias para otimizar a enxertia, minimizar complicações e conta com protocolos individualizados de condicionamento (Meng Lv *et al.*, 2019). A plataforma é adequada para pacientes com alto risco de recidiva, principalmente em casos de malignidades hematológicas agressivas, em que há a necessidade de se maximizar o efeito ECL. Ela é uma técnica amplamente utilizada na China, em centros de pesquisa de alta complexidade com infraestrutura necessária e experiência clínica adequada. Como desvantagens, ela apresenta uma elevada taxa de DECH, tanto aguda quanto crônica, devido ao alto conteúdo de células T no enxerto. Além disso, o procedimento é complexo, requerendo dois procedimentos de coleta de CTH do doador e uma infraestrutura robusta, o que pode limitar sua aplicação em ambientes com menos recursos (Shah *et al.*, 2020).

#### 4.4 TÉCNICAS DE THCH UTILIZADAS NO BRASIL

Ao se analisar as publicações brasileiras de pesquisadores sobre o THCH no país, foi possível averiguar que a única plataforma utilizada deste tipo

de transplante no país é a de enxertos não manipulados com CiPT e/ou com e/ou sem mieloablação. Esta estratégia tem sido utilizada no tratamento de crianças com imunodeficiência primária (Fernandes *et al.*, 2020), em anemia aplásica grave (Bonfim *et al.*, 2020; Arcuri *et al.*, 2020), em anemia de Fanconi (Bonfim *et al.*, 2022) e em leucemias agudas (Rocha *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2022).

Um estudo retrospectivo multicêntrico nacional realizado nos centros de pesquisa do Hospital das clínicas – USP/SP, Hospital Israelita Albert Einstein – SP, Hospital do IOP-GRAACC – SP, Hospital Infantil Pequeno Príncipe – Curitiba/PR, entre outros, analisou 114 THCH em crianças, realizados entre os anos de 2011 e 2018 (Rocha *et al.*, 2021). Dentre os pacientes do estudo, 86 tinham LLA (67,4% com LLA-B e 22,2% LLA-T) e 58 LMA, as quais foram submetidas a um condicionamento diversificado de acordo com os protocolos utilizados em cada instituição participante, podendo ser um regime mieloablativo ou de intensidade reduzida e o enxerto utilizado foi obtido do SP mobilizado em 42% dos casos e da MO em 58%. Como profilaxia contra DECH, os pacientes receberam CiPT nos dias 3 e 4, MMF no dia 5 e ciclosporina ou tacrolimus no dia 5, de acordo com o protocolo de cada instituição. A pesquisa destacou três fatores principais que influenciaram os desfechos clínicos observados: i) a presença de doença residual mensurável (DRM); ii) o uso de células tronco de SP como fonte de enxerto e iii) a relação do doador, com foco em mães doadoras. Em relação ao primeiro fator, os resultados indicaram que crianças com DRM positiva antes do transplante apresentaram um risco aumentado de recaída, sendo esta de 50% de incidência em dois anos para aqueles com DRM positivo, em comparação com 33% para aqueles com DRM negativo. Além disso, pacientes com DRM positivo tiveram menor sobrevida livre de leucemia, com 28,6% para LLA e 57,1% para LMA, e menor sobrevida global, sendo 40,6% para LLA e 57,1% para LMA. Em relação ao segundo fator, o uso de células tronco de SP foi associado a uma maior incidência de DECH crônica, com 39% para os pacientes transplantados em dois anos, sem uma redução correspondente no risco de recaída. Sobre o terceiro fator, a utilização de mães como doadoras do enxerto foi identificada como um fator de pior prognóstico, relacionado a uma maior incidência de DECH crônica (74% usando SP), menor sobrevida global

(25% em dois anos) e menor sobrevida livre de DECH e recaída, com 16,7% para LLA e 35,7% para LMA em pacientes com DRM positivo. O estudo concluiu que evitar a utilização de mães e de SP como fonte de células, além de garantir a negatividade para DRM antes do transplante, pode melhorar significativamente os resultados do THCH com CiPT em crianças com LA, contribuindo para uma maior taxa de sucesso e menores complicações a longo prazo (Rocha *et al.*, 2021).

Houve outro estudo retrospectivo multicêntrico (Hospital das Clínicas-USP/SP, Hospital Israelita Albert Einstein – SP, Hospital Amaral Carvalho – Jau/SP, Hospital Sírio Libanês – SP, Hospital de Câncer – Barretos/SP) realizado entre os anos de 2007 e 2017 em cinco centros de referência para transplantes no Brasil que analisou os THCT com todos os tipos de doador e que contou com 275 pacientes com LLA e idade acima de 16 anos (Silva *et al.*, 2022). Dentre os transplantes relatados, 50 eram do tipo haploidêmico, nos quais foi utilizado um enxerto não manipulado e a CiPT nos dias 3 e 4 contra a DECH, as demais medicações imunossupressoras utilizadas não foram relatadas. Como principais destaques sobre o THCH no estudo, tem-se uma menor incidência de DECH aguda e crônica quando comparado ao transplante de doadores não relacionados, um baixo índice de falha do enxerto e de recaída da leucemia após cinco anos, se mostrando uma opção viável e segura em casos em que não ocorre a disponibilidade de um doador HLA compatível disponível. O estudo ainda apresentou uma sobrevida global de 40,7% em um período de cinco anos, a qual foi influenciada por fatores como a idade do doador e *status* da doença no momento do transplante, em que os pacientes que estavam em primeira remissão completa tiveram uma sobrevida global de 52,7%, em segunda remissão de 36,4% e com a doença ativa a sobrevida global foi de 8,4% no período de cinco anos (Silva *et al.*, 2022).

#### 4.5 O IMPACTO DO THCH NA SOBREVIDA E QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM LEUCEMIAS AGUDAS

Um estudo realizado no hospital universitário *Cleveland Medial Center* entre os anos de 2014 e 2019 e que incluiu 421 participantes com doenças hematológicas diversas, dos quais 191 tinham LMA e 31 LLA, comparou a

qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) no pós-transplante de pacientes que realizaram THCH, transplante alogênico de doador relacionado compatível (alo-RC) e transplante alogênico de doador não relacionado compatível (alo-NRC) que receberam CiPT. O desfecho primário do estudo foi a comparação da qualidade de vida pré-transplante e nos dias 100 e 180 pós-transplante, utilizando o questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant* (FACT-BMT) da FACIT trans (Mcquellon *et al.*, 1997), com base em fontes de doadores e estratificado por intensidade de condicionamento. Os desfechos secundários incluíram comparações de sobrevivência, recidiva, mortalidade por recidiva, MNR, incidências de DECH, falha do enxerto e infecção (Hong *et al.*, 2022).

No estudo, os pacientes com LMA e LLA que receberam o THCH tiveram uma QVRS comparável a dos pacientes alo-RC e alo-NRC, tanto nos regimes de condicionamento mieloablativo quanto de intensidade reduzida. Observou-se que não ocorreram diferenças significativas na qualidade de vida entre os grupos com pontuações no FACT-BMT muito semelhantes. Com relação aos desfechos secundários, os resultados obtidos também foram semelhantes entre os grupos, com o diferencial de que no THCH ocorreu uma maior taxa de infecção por citomegalovírus e menor taxa de MNR. Este foi o primeiro estudo que avaliou a QVRS em pacientes que receberam o THCH e foram apontadas algumas limitações como o pequeno grupo de pacientes analisados, as diferentes doenças hematológicas dentro da mesma pesquisa e pacientes que receberam regimes de condicionamento diferentes (Hong *et al.*, 2022).

Não foram encontrados estudos brasileiros que avaliaram o impacto do THCH na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com LAs na literatura pesquisada.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho apresentou uma revisão narrativa da literatura sobre o THCH no tratamento de LAs. Com a sua realização, foi possível observar que este tipo de transplante é realizado há cerca de 50 anos e que as técnicas e protocolos evoluíram significativamente e se tornaram uma alternativa viável para pacientes sem doadores HLA compatíveis. O levantamento da literatura mostrou que a técnica mais difundida e utilizada atualmente é o THCH com CiPT, a qual apresenta como vantagens um acesso relativamente mais fácil, menor custo, enxerto preservado e baixa taxa de DECH, mas pode ter como desvantagens a lenta recuperação de células NK. Esta mesma técnica é a única plataforma de THCH utilizada no Brasil tanto para o tratamento de LAs, como para a anemia aplásica, anemia de Fanconi e as imunodeficiências primárias.

Com relação a sobrevida e QVRS para THCH, a literatura foi extremamente escassa, não foram encontrados estudos nacionais e mesmo os internacionais apenas um estudo foi encontrado. Nele foi possível verificar que não há diferença significativa na QVRS e sobrevida para pacientes que receberam o THCH em comparação com o alo-RC e alo-NRC.

Por meio deste trabalho foi possível notar que o THCH tem sido amplamente utilizado no Brasil, encontrando-se diversas notícias em *sítes* de hospitais relatando o sucesso da técnica, contudo, as publicações em periódicos são raras, o que dificultou o embasamento desta pesquisa.

## REFERÊNCIAS

- ABRALE. **Transplante de medula óssea**. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/informacoes/tratamentos/transplante-de-medula-ossea/#1583784537697-668d0f54-27a4f58a-e11a>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- ALAGGIO, R; AMADOR, C; ANAGNOSTOPOULOS, L; ATTYGALLE, A D; ARAÚJO, I; Barreto de Oliveira; BERTI, E; BHAGAT, G; BORGES, A M; BOYER, D; CALAMINICI, M. **A 5ª edição da Classificação de Tumores Hematolinfóides da Organização Mundial da Saúde: neoplasias linfóides. Leucemia**, v. 7, 2022.
- ANVISA. Ministério da Saúde. **Mylotarg® (gentuzumabe ozogamicina): nova indicação**. Brasília, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/mylotarg-r-gentuzumabe-ozogamicina-nova-indicacao>>. Acesso em: 06 dez. 2024.
- ARCURI, L J; NABHAN, S K; CUNHA, R; NICHELE, S; RIBEIRO, A A F; FERNANDES, J F; DAUDT, L E; RODRIGUES, A L M; ARRAIS-RODRIGUES, C; SEBER, A; ATTA, E H; DE OLIVEIRA, J S R; FUNKE, V A M; LOTH, G; JUNIOR, L G D; PAZ, A; CALIXTO, R F; GOMES, A A; ARAUJO, C E S; COLTURATO, V; SIMÕES, B P; HAMERSCHLAK, N; FLOWERS, M E; PASQUINI, R; ROCHA, V; BONFIM, C. **Impacto da Dose de Células CD34 e Regime de Condicionamento nos Resultados após Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas de Doador Haploidêntico com Ciclofosfamida Pós-Transplante para Recidiva/ Anemia Aplástica Grave Refratária**. *Transplante de medula sanguínea Biol*, v. 26, 2020.
- AVERSA, F; TERENCEI, A; TABILIO, A; FALZETTI, F; CAROTTI, A; BALLANTI S. **Transplante completo de células-tronco hematopoéticas com haplótipos incompatíveis: um estudo de fase II em pacientes com leucemia aguda com alto risco de recidiva**. *J. Clin. Oncology*, 2005.
- AVERSA F. **Estabelecendo o padrão em transplante haploidêntico com depleção de células T e além**. *Melhores Práticas em Residência Clínica em Hematologia*, 2011.
- AVERSA, F; TABILIO, A; TERENCEI, A; VELARDI, A; FALZETTI, F; GIANNONI, C. **Enxerto bem-sucedido de transplantes incompatíveis de “três loci” haploidênticos com depleção de células T em pacientes com leucemia pela adição de células progenitoras do sangue periférico mobilizadas por fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes ao inóculo da medula óssea**, v. 84, *Blood*, 1994.
- AVERSA, F; TABILIO, A; VELARDI, A; CUNNINGHAM, I; TERENCEI, A; FALZETTI, F. **Tratamento de leucemia aguda de alto risco com células-tronco depletadas de células T de doadores relacionados com um haplótipo HLA totalmente incompatível**. *N Engl J Med.*, 1998.
- BARBOSA, C M; NAKAMURA, C; TERRERI, M T; LEE, M L; PETRILLI, A S; HILÁRIO, M O. **Manifestações músculo - esqueléticas como apresentação**

**inicial das leucemias agudas na infância.** Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, 2002.

BASHEY, A; ZHANG, X; SIZEMORE, C A; MANION, K; BROWN, S; HOLLAND, H K. **O transplante hematopoiético haploidêntico HLA repleto de células T para malignidades hematológicas usando ciclofosfamida pós-transplante resulta em resultados equivalentes aos do transplante contemporâneo de doadores relacionados e não relacionados com HLA compatível.** Jornal Clínico de Oncologia. 2013.

BAUMANN, I; TESTA, N G; LANGE, C; DE WINTER, E; LUFT, T; DEXTER, TM; VAN HOFF, M; HOWELL, A. **Células hematopoiéticas mobilizadas para a circulação por lenograstim como alternativa à medula óssea para transplantes alogênicos.** The Lancet, v. 341, 1983.

BONFIM, C; NICHELE, S; LOTH, G; FUNKE, V; NABHAN, S K; PILLONETTO, D V; LIMA, A C M; PASQUINI, R. **Transplante para anemia de Fanconi: lições aprendidas no Brasil.** Lancet Haematology, 2022.

BONFIM, C; ARCURI, L J; NABHAN, S; SEBER, A; NICHELE, S; FUNKE, V A M; FERNANDES, J F; DAUDT, L Esteves, DARRIGO, Luiz G, RODRIGUES, A L M, CUNHA, R; ARRAIS, C; RIBEIRO, A; ATTA, E; OLIVEIRA, J S; PAZ, A; CALIXTO, R F; GOMES, A; ARAÚJO, C E S; COLTURATO, V; FLORES, M; PASQUINI, R. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidênticas com ciclofosfamida pós-transplante para anemia aplásica grave.** Biologia do Transplante de Sangue e Medula, V.26, N° 3, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. Gabinete do ministro. **Portaria N°312 de 27 de março de 2013.** Aprova o protocolo de tratamento de leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia de adulto com mesilato de imatinibe. Brasília, 2013. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0312\\_27\\_03\\_2013.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0312_27_03_2013.html). Acesso em: 01 de out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de Recomendação. **Uso de venetoclax em combinação com azacitidina para pacientes recém-diagnosticados com leucemia mielóide aguda inelegíveis à quimioterapia intensiva.** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Atualização do rol de procedimentos e eventos em saúde. CICLO 2019/2020.** Disponível em: [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re\\_257\\_midostaurina\\_leucemia\\_mieloide\\_aguda.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_257_midostaurina_leucemia_mieloide_aguda.pdf). Acesso em: 06 dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria conjunta nº21, de 10 de dezembro de 2021**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Brasília, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria conjunta nº04, de 01 de março de 2021**. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto. Brasília, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Manual de bases técnicas – Oncologia**. V 30. Brasília, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. CONITEC. **Protocolo de Uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B Derivada Pediátrica em Primeira Recidiva Medular de Alto Risco**. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Coordenação Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Brasília, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal de notícias, 2024. **Saúde investe mais de R\$ 200 milhões em pesquisas com terapia para tratamento do câncer**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/saude-investe-mais-de-r-200-milhoes-em-pesquisas-com-terapia-para-tratamento-do-cancer>>. Acesso em: 06 dez. 2024.

CAMPO, E; SWERDLOW, S H.; HARRIS, N L.; PILERI, S; STEIN, H; JAFFE, E S. **A classificação de neoplasias linfoides da OMS de 2008 e além: conceitos em evolução e aplicações práticas**. Blood, v. 19, 2011.

CASTRO, C G Jr; GREGIANIN, L J; BRUNETTO, A. L. **Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria**. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, 2001.

CHALEF, S; OTTO, M, BARFIELD, R C; LEIMIG, T; IYENGAR, R; MARTIN, J. **Um método em larga escala para a depleção seletiva de linfócitos T alfabéticos de PBSC para transplante alogênico**. Citoterapia, nº9, 2007. CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes; BORRI, Daniela; MARTINS, Sergio. **Leucemia mielóide aguda t(8; 21): frequência em pacientes brasileiros**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 26, nº 2, 2004.

DÖHNER, H; ESTEY, E; GRIMWADE, D; AMADORI, S; APPELBAUM, F R; BÜCHNER, T; DOMBRET, H; EBERT, B L; FENAUX, P; LARSON, R A; LEVINE, R L; LO-COCO, F; NAOE, T; NIEDERWIESER, D; OSSENKOPPELE, G J; SANZ, M; SIERRA, J; TALLMAN, MS; TIEN, HF; WEI, A H; LÖWENBERG, B; BLOOMFIELD, C D. **Diagnóstico e tratamento da LMA em adultos: recomendações do ELN 2017 de um painel internacional de especialistas**. Blood, 2017.

DSOUZA, S; LEE, X; ZHU, M; PASQUINI. **Uso atual e tendências em transplante de células hematopoiéticas nos Estados Unidos**. Biol Blood Marrow Transplant, 2017.

DUARTE, A J da S; SALES, M M; VASCONSELOS, D de M. **Citometria de Fluxo: Aplicações no Laboratório Clínico e de Pesquisa**. São Paulo: Atheneu, 2013.

DUHRSEN, U; VILLEVAL, J L; BOYD, J; KANNOURAKIS, G; MORSTYN, G; METCALF, D. **Efeito do fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes em células progenitoras hematopoiéticas em pacientes com câncer**. Blood, n° 72,1988.

ELMARIAH, H; KASAMON ,Y L; ZAHURAK, M; MACFARLANE, K W; TUCKER, N; ROSNER, G L; BOLAÑOS-MEADE, J; FUCHS, EJ; WAGNER-JOHNSTON, N; SWINNEN, L J; HUFF, C A; MATSUI, W H; GLADSTONE, D E; MCCURDY, S R; BORRELLO, I; GOCKE, C B; SHANBHAG, S; COOKE, K R; ALI, A S; BRODSKY, R A; DEZERN, A E; LUZNIK, L; JONES, R J; AMBINDER, R F. **Transplante de medula óssea haploidêntico com ciclofosfamida pós-transplante usando doadores não relacionados de primeiro grau**. Biol Blood Marrow Transplant, 2018.

EMADI, A; JONES, R J, BRODSKY, R A. **Ciclofosfamida e câncer: aniversário de ouro**. Nat Rev Clin Oncol,v 6, 2009.

FATOBENE, G; KERBAUY, M N; HAMERSCHLAK, N; ROCHA, V. **Transplante de células-tronco haploidênticas**. Jornal de Transplante de Medula Óssea e Terapia Celular, v. 4, n° 1, 2021.

FERNANDES, J F; NICHELE, S; ARCURI, L J; RIBEIRO, L; ZAMPERLINI-NETTO, G; LOTH, G; RODRIGUES, A L M; KUWAHARA, C; KOLISKI, A; TRENNEPOHL, J; GARCIA, J L; DAUDT, L E; SEBER, A; GOMES, A A; FASTH, A; PASQUINI, R; HAMERSCHLAK, N; ROCHA , V; BONFIM, C. **Resultados após Transplante de Células-Tronco Haploidênticas com Ciclofosfamida Pós-Transplante em Pacientes com Doenças de Imunodeficiência Primária**. Biologia do Transplante de Sangue e Medula, V 26, n° 10, 2020.

GEORGES, G E; STORB, R. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas para anemia aplástica adquirida**. Curr Opin Hematol, v. 23, n. 6, 2016.

GRAACC. **Hospital do GRAACC chega à marca de 900 transplantes de medula óssea TMO**. HOSPITAIS BRASIL; PORTAL HOSPITAIS BRASIL. 2021. <https://portalhospitaisbrasil.com.br/hospital-do-graacc-chega-a-marca-de-900-transplantes-de-medula-ossea-tmo/>. Acesso em: 30 ago. 2024.

HAMERSCHLAK, N; BOUZAS, L F da S; SEBER, A; SILLA, L; RUIZ, M A. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea 2012**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, 2013.

HAMERSHLAK, N. **Transplante haploidêntico de células-tronco hematopoiéticas**. Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2016.

HASLAUER, T; Greil, R; Zaborsky, N; Geisberger, R. **Terapia com células T CAR em malignidades hematológicas**. International journal of molecular sciences, 2021.

HOFFBRAND, V A. **Fundamentos em hematologia**, v 6. Porto Alegre: Artmed, 2013. Instituto HOC - Artigo | Medula Óssea. Disponível em: [https://www.institutohoc.com.br/artigo\\_medula-ossea.html](https://www.institutohoc.com.br/artigo_medula-ossea.html). Acesso em: 01 set. 2024.

HONG, S; RYBICKI, L; MCLELLAN, L; DABNEY, J; GERDS, A T; ROTZ, S J; KALAYCIO, M; HANNA, R; HAMILTON, B K; MAJHAIL, N S; SOBECKS, R M. **Comparação da qualidade de vida e resultados entre transplante de células hematopoiéticas alogênicas de doadores haploidênticos e pareados relacionados/não relacionados**. Transplantation and Cellular Therapy, v 28, n 4, 2022.

HUANG, X J; LIU, D H; LIU, K Y; XU, L P; CHEN, H; HAN, W; CHEN, Y H; WANG, J Z; GAO, Z Y; ZHANG, Y C; JIANG, Q; SHI, H X; LU, D P. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidênticas sem depleção de células T in vitro para o tratamento de malignidades hematológicas**. Bone Marrow Transplant, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 12 ago. 2024.

JONES, R J; BARBER, J P; VALA, M S; COLLECTOR, M I; KAUFMANN, S H; LUDEMAN, S M; COLVIN, O M; HILTON, J. **Avaliação da aldeído desidrogenase em células viáveis**. Blood, 1995.

KHOURY, J D; SOLARY, E; ABLA, O; AKKARI, Y; ALAGGIO, R; APPERLEY, J F; BÉJAR, R; BERTI, E; BUSQUE, L; CHAN, J K C. **A 5ª edição da Classificação de Tumores Hematolinfóides da Organização Mundial da Saúde: neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas**. Science and Business Media LLC, 2022.

LEATHE, L H; POON, B B. **Leucemia Aguda**. In: **DIPIRO, Farmacoterapia: uma abordagem fisiopatológica**. Nova York: The Mcgraw-hill Company, V 7, 2008.

LEE, K H; LEE, J H; LEE, J H; KIM, D Y; PARK, H S; CHOI, E J; KO, S H; SEOL, M; LEE, Y S; KANG, Y A; JEON, M; BAEK, S; KANG, Y L; KIM, S H; YUN, S C; KIM, H; JO, J C; CHOI, Y; JOO, Y D; LIM, S N. **Condicionamento de intensidade reduzida com bussulfano, fludarabina e globulina antitimócito para transplante de células hematopoiéticas de doadores familiares não relacionados ou haploidênticos em pacientes com leucemia mieloide aguda em remissão**. Biol Blood Marrow Transplant, 2017.

LEHNERT, S; RYBKA, W B. **Amplificação da reação enxerto versus hospedeiro por ciclofosfamida: dependência do momento da administração do medicamento.** Bone Marrow Transplant, 1994.

LIU, H X; WEI, D L; SHAO, S; JIANG, Y; LI, S; ZHU, J; WANG, C; ZHAO, C X. **Impacto do regime de condicionamento intensificado por imunossupressão para pacientes com anticorpos anti-HLA (DSAs) específicos do doador pré-transplante positivos fortes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidênticas.** Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, v 44, 2023.

LOCATELLI, F; MERLI, P; RUTELLA, S. **À beira do leito: imunidade inata como ferramenta de imunoterapia para neoplasias hematológicas.** J Leukoc Biol; 2013.

LUZNIK, L; ENGSTROM, L W; IANNONE, R; FUCHS, E J. **Pós-transplante de ciclofosfamida facilita o enxerto de medula alogênica idêntica ao complexo de histocompatibilidade principal em camundongos condicionados com irradiação corporal total de baixa dose.** Biol Blood Marrow Transplant, 2002.

LUZNIK, L; O'DONNELL, P V; SYMONS, H J; CHEN, A R; LEFFELL, M S; ZAHURAK, M; GOOLEY, T A; PIANTADOSI, S; KAUP, M; AMBINDER, R F; HUFF, C A; MATSUI, W; BOLAÑOS-MEADE, J; BORRELLO, I; POWELL, J D; HARRINGTON, E; WARNOCK, S; FLOWERS, M; BRODSKY, R A; SANDMAIER, B M; STORB, R F; JONES, R J; FUCHS, E J. **Transplante de medula óssea HLA-haploidêntico para malignidades hematológicas usando condicionamento não mieloablativo e ciclofosfamida pós-transplante em altas doses.** Biol Blood Marrow Transplant. 2008.

LV, M; CHANG, Y J; HUANG, X J. **Atualização do transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidênticas do "Protocolo de Pequim".** Bone Marrow Transplantation, v 54, 2019.

MAGEDANZ, L.; LEAL, J V de O; SANTOS, B L dos; BRITO, E S de; SAAVEDRA, P A E; SOARES, L S da S; D'OLIVEIRA, L da C L; GALATO, D. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020.** Ciência & Saúde Coletiva, 2022.

MARCHN, J. **Diagrama de hematopoiese humana.** Ficheiro de Figuras Wikipedia. Disponível em: [https://pt.m.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Hematopoiesis\\_\(human\)\\_diagram\\_pt.svg](https://pt.m.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Hematopoiesis_(human)_diagram_pt.svg) Acesso em: 03 de out. 2024.

MATSUNAGA, T; SAKAMAKI, S; KOHGO, Y; OHI, S; HIRAYAMA, Y; NIITSU, Y. **O fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes pode mobilizar quantidades suficientes de células-tronco do sangue periférico em voluntários saudáveis para transplante alogênico.** Bone Marrow Transplant, v 11, 1993.

MAYUMI, H; UMESUE, M; NOMOTO, K. **Tolerância imunológica induzida por ciclofosfamida: uma visão geral.** Immunobiology, 1996.

MCQUELLON, R P; RUSSELL, G B; CELLA, D F; CRAVEN, B L; BRADY, M; BONOMI, A; HURD, D D. **Medição da qualidade de vida no transplante de medula óssea: desenvolvimento da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant (FACT-BMT)*.** Bone Marrow Transplant. 1997.

MEINERZ, C; CHAGAS, M; DALMOLIN, L C; SILVEIRA, M D P; CAVALHERO, F; FERREIRA, L A P; BAZZO, M L; **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, v. 30, 2008.

O'REILLY, R J; KERNAN, N A; CUNNINGHAM, I; BROCHSTEIN, J; CASTRO-MALASPINA, H; LAVER, J; FLOMENBERG, N; EMANUEL, D; GULATI, S; KEEVER, C T; COLLINS, N H; BORDIGNON, C; **Transplantes alogênicos depletados de células T por aglutinação de lectina de soja e depleção de E-roseta.** Bone Marrow Transplant, v 3, 1988.

PASSWEG, J R; BALDOMERO, H; BADER, P; BONINI, C; CESARO, S; DREGER, P; DUARTE, R F; DUFOUR, C; FALKENBURG, J H F; FARGE-BANCEL, D; GENNERY, A; KRÖGER, N; LANZA, F; NAGLER, A; SUREDA, A; MOHTY, M. **SCT hematopoiético na Europa 2013: tendências recentes no uso de doadores alternativos mostrando mais doadores haploidênticos, mas menos transplantes de sangue do cordão umbilical.** Bone Marrow Transplant, v 50, nº 4, 2015.

PASSWEG, J R; BALDOMERO, H; CICERI, F; CORBACIOGLU, S; DE LA CÁMARA, R; DOLSTRA, H; GLASS, B; GRECO, R; MCLORNAN, D P; NEVEN, B; DE LATOUR, R P; PERIĆ, Z; RUGGERI, A; SNOWDEN, J A; SUREDA, A. **Transplante de células hematopoiéticas e terapias celulares na Europa 2021. O segundo ano da pandemia de SARS-CoV-2. Um relatório da Pesquisa de Atividades EBMT.** Bone Marrow Transplant, 2023.

PEREIRA, N F; OLIVEIRA, D; TORRES, M; ALENCAR, I S B; SALOMÃO, I; MUAUAD, MA; COLTURATO, V A R; BOUZAS, L F S; MORAES, M E. **Seleção de doador de medula óssea ou sangue periférico.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v 32, 2010.

POWLES, R L; MORGENSTERN, G R; KAY, H E; MCELWAIN, T J; CLINK, H M; DADY, P J; BARRETT, A; JAMESON, B; DEPLEDGE, M H; WATSON, J G; SLOANE, J; LEIGH, M; LUMLEY, H; HEDLEY, D; LAWLER, S D; FILSHIE, J; ROBINSON, B. **Doadores familiares incompatíveis para transplante de medula óssea como tratamento para leucemia aguda.** Lancet, 1983.

REISNER, Y; ITSICOVITCH, L; MESHORER, A; SHARON, N. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas usando medula óssea de camundongo e células do baço fracionadas por lectinas.** Proc Natl Acad Sci EUA 1978.

REISNER, Y; KAPOOR, N; KIRKPATRICK, D; POLLACK, M S; CUNNING, HAM; RUNDLES, S; DUPONT, B; HODES, M Z; GOOD, R A; O'REILLY, R J. **Transplante para imunodeficiência combinada grave com células da medula parental incompatíveis com HLA-A, B, D, DR fracionadas por aglutinina de soja e glóbulos vermelhos de ovelha.** Blood, v 61,1983.

REISNER, Y; KAPOOR, N; O'REILLY, R J; GOOD, R A. **Transplante alogênico de medula óssea usando células-tronco fracionadas por lectinas: VI, análise in vitro de células de medula óssea humana e de macaco fracionadas por hemácias de carneiro e aglutinina de soja.** Lancet. 1980.

REISNER, Y; KIRKPATRICK, D; DUPONT, B O; KAPOOR, N; POLLACK, M; GOOD, R; O'REILLY, R. **Transplante para leucemia aguda com células da medula parental não idênticas HLA-A e B fracionadas com aglutinina de soja e glóbulos vermelhos de ovelha.** The Lancet, v 318, 1981.

REISNER, Y; KIRKPATRICK, D; DUPONT, B O; KAPOOR, N; POLLACK, MARILYNS; GOOD, R; O'REILLY, R. **Transplante para leucemia aguda com células de medula parental hla-a e b não idênticas fracionadas com aglutinina de soja e glóbulos vermelhos de ovelha.** The Lancet, v 318,1981.

RIBEIRO, A. **Comparação de transplante haploidêntico usando ciclofosfamida pós-transplante com transplante alogênico HLA compatível 10x10.** In: XX CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. Fortaleza: 2016.

ROCHA, C; ARCURI, L J.; SEBER, A; COLTURATO, V; ZECCHIN, V G; KUWAHARA, G; NICHELE, V; GOUVEIA, R; FERNANDES, J F; MACEDO, A V; TAVARES, R; DAUDT, L; DE SOUZA, M P; DARRIGO-JR, L G; VILLELA, N C; MARIANO, L C B; GINANI, V C; ZANETTE, A; LOTH, G; GOMES, A A; HAMERSCHLAK, N; FLOWERS, M E; BONFIM, C. **Impacto da mãe doadora, células-tronco do sangue periférico e doença residual mensurável nos resultados após transplante de células hematopoiéticas haploidênticas com ciclofosfamida pós-transplante em crianças com leucemia aguda.** Bone Marrow Transplant, n°56, 2021.

RODRIGUES, C; NOEMI, F P; DANIELLI, C M O; MARGARETH, T; IRACEMA, S B A; IZABELLA, S; MARCOS, A M; VERGÍLIO, A R C; LUÍS, F S B; MARIA, E M; **Transplante de sangue de cordão umbilical - SCU.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v 32, 2010.

ROTHER, E T. **Revisão sistemática X revisão narrativa.** Acta Paulista de Enfermagem, 2007.

ROY, D C; WALKER, I; MAERTENS, J; LEWALLE, P; OLAVARRIA, E; SELLESLAG, D; LACHANCE, S; BUYSE, M; WANG, K; ROVERS, J; SANTI, I; BONIG, H; SANDLER, A; VELTHUIS, J; MIELKE, S. **ATIR101 administrado**

**após HSCT haploidêntico com depleção de células T reduz NRM e melhora a sobrevida global em leucemia aguda.** *Leukemia*, 2020.  
SANAR MEDICINA. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas | Colunistas.** Disponível em: <https://www.sanarmed.com/transplante-de-celulas-tronco-hematopoiéticas-colunistas>. Acesso em: 01 mar. 2024.

SANTOS, F P. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, **PORTARIA Nº 834**, DE 05 DE SETEMBRO DE 2014.

SANZ, J; GALIMARD, J E; LABOPIN, M; AFANASYEV, B; ANGELUCCI, E; CICERI, F; BLAISE, D; CORNELISSEN, J J; MEIJER, E; DIEZ-MARTIN, J L; KOC, Y; ROVIRA, M; CASTAGNA, L; SAVANI, B; RUGGERI, A; NAGLER, A; MOHTY, M. **Grupo de Trabalho de Leucemia Aguda da Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula (EBMT). Ciclofosfamida pós-transplante após transplantes de doadores irmãos, não aparentados e haploidênticos em pacientes com leucemia mieloide aguda: um estudo comparativo do ALWP EBMT.** *J Hematol Oncol.*, 2020.

SANZ, J; GALIMARD, J E; LABOPIN, M; AFANASYEV, B; SERGEEVICH, M I; ANGELUCCI, E; KRÖGER, N; KOC, Y; CICERI, F; DIEZ-MARTIN, J L; ARAT, M; SICA, S; ROVIRA, M; ALJURF, M; TISCHER, J; SAVANI, B; RUGGERI, A; NAGLER, A; MOHTY, M. **Regimes contendo ciclofosfamida pós-transplante após transplantes de doadores compatíveis entre irmãos, não relacionados e haploidênticos em pacientes com leucemia linfoblástica aguda em primeira remissão completa, um estudo comparativo do ALWP da EBMT.** *J Hematol Oncol.*, 2021.

SHAH, R M. **Estratégias contemporâneas de transplante de células-tronco haploidênticas em crianças com neoplasias hematológicas.** *Bone Marrow Transplant*, v 56, 2021.

SHAH, R M; ELFEKY, R; NADEMI, Z; QASIM, W; AMROLIA, P; CHIESA, R; RAO, K; LUCCHINI, G; SILVA, J M F; WORTH, A; BARGE, D; RYAN, D; CONN, J; CANT, A J; SKINNER, R; ABD, HAMID I J; FLOOD, T; ABINUN, M; HAMBLETON, S; GENNERY, A R; VEYS, P; SLATTER, M. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidênticas e incompatíveis com receptor de células T alfabética (+) e CD19 (+) na imunodeficiência primária.** *J Alergia Clin Immunol*, 2018.

SILVA, G C. Da; PILGER, D A; CASTRO, S M; WAGNER, S. **Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. São Paulo: UNIFESP, v. 42, nº 2, 2006.

SILVA, J P da; SILVA, M C S.; MATIOLLO, C; **Avaliação de metodologias para detecção de doença residual mínima em leucemia mieloide aguda com alterações citogenéticas em pacientes atendidos no hospital universitário (HU/UFSC).** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2018.

SILVA, W F; CYSNE, D N; KERBAUY, M N; COLTURATO, I; MAIA, A C A; TUCUNDUVA, L; BARROS, G M N; COLTURATO, V A R; HAMERSCHLAK, N; ROCHA, V. **Fatores Preditivos e Resultados após Transplante Alogênico de Células-Tronco para Adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda no Brasil.** Transplantation and Cellular Therapy, v 28, n 11, 2022.

Short, N J, Rytting, M E, Cortes, J E. **Leucemia mieloide aguda.** The Lancet, v 392, n 10147, 2018.

SMITH, O P H; **Características clínicas e tratamento da leucemia linfoblástica.** Hematologia Pediátrica. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006.

SNIECINSKY, I; **Manejo da incompatibilidade ABO no transplante alogênico de medula óssea.** Bone Marrow Transplantation. Massachusetts: Publicações Científicas da Blackwell, 1994.

SWERDLOW, S H; CAMPO, E; PILERI, S A; HARRIS, N L; STEIN, H; SIEBERT, R; ADVANI, R; GHIELMINI, M; SALLES, G A.; ZELENETZ, A D. **A revisão de 2016 da classificação de neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde.** Blood, v. 20, 2016.

ZAGO, M A; FALCÃO, R F; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia.** São Paulo: Atheneu, 2013.

ZAN-BAR, I; SLAVIN, S; STROBER, S. **Indução e mecanismo de tolerância à albumina sérica bovina em camundongos com irradiação linfóide total (TLI).** J Immunol, 197.