

REJEIÇÃO E COMPATIBILIDADE HLA

SILVA, Cristiane Barden¹
KOROBINSKI, Carla Pricila²
CHINELATO, Juliana Maganha³
BOEIRA, Lucimara Bolsoni⁴
SARTURI, Paulo Roberto⁵

RESUMO

A difusão da realização dos transplantes de órgãos e tecidos inaugurou uma nova era no tratamento de diversas doenças, como neoplasias e hemoglobinopatias. Contudo, os transplantes de medula óssea, células-tronco hematopoiéticas ou órgãos sólidos requer planejamento adequado para evitar a rejeição pelo organismo, realizado pelo sistema imunológico. A descoberta do sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) foi de extrema importância para auxiliar nos estudos de compatibilidade imunológica dos tecidos e órgãos transplantados. Além disso, o sistema HLA está relacionado a algumas doenças e sua elucidação pode ajudar na prevenção e até tratamento das mesmas. O presente trabalho realiza uma breve revisão sobre esse importante sistema de glicoproteínas.

PALAVRAS-CHAVE: Transplantes, Rejeição, Compatibilidade, HLA.

REJECTION AND COMPATIBILITY HLA

ABSTRACT

The spread of realization of transplant organs and tissues inaugurated a new era in the treatment of several diseases such as cancer and blood disorders. However, bone marrow transplants, hematopoietic stem cell or solid organ requires proper planning to prevent rejection by the body, carried by the immune system. The discovery of the Human Leukocyte Antigens (HLA) was extremely important to assist in immunological compatibility studies of tissue and organ transplantation. In addition, the HLA system is related to certain diseases and can assist in elucidation and prevention treatment to them. This paper provides a review on this important system of glycoproteins.

KEYWORDS: Transplants, Rejection, Compatibility, HLA

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos transplantes de diversos órgãos e tecidos, sem dúvida, mudou drasticamente a medicina, renovando a esperança de milhares de pessoas que tinham apenas o óbito como expectativa. Contudo, o transplante de um órgão ou tecido não baseia-se na mera existência e necessidade do mesmo. O organismo possui complexos mecanismos imunológicos que correspondem a um desafio para encontrar doador e receptor compatíveis e, mais do que isso, aceitação total do órgão de composição imunológica desconhecida pelo organismo do receptor.

A pesquisa de moléculas do sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen* ou Antígenos Leucocitários Humanos) é de extrema importância para a compatibilidade e aceitação do órgão ou tecido transplantado.

2. DESENVOLVIMENTO

Os transplantes de órgãos e tecidos foram um dos maiores avanços obtidos pela medicina no século XX, obtendo resultados satisfatórios acima de 80% e com taxa de sobrevida dos receptores ultrapassando 05, até mesmo 10 anos após o procedimento (MARINHO, 2006).

O primeiro transplante humano (de rim) ocorreu no ano de 1954; no Brasil, o primeiro transplante de órgão sólido (rim) ocorreu em 1965. O primeiro transplante entre vivos no país ocorreu em 1971, na doação de um rim da esposa para o marido (MARINHO, 2006; PASSARINHO *et al* 2003).

A partir do ano de 1990 houve um grande progresso brasileiro na realização de transplantes, estimulado em grande parte pela criação do Sistema Único de Saúde - SUS (lei 8.080 de 19 de setembro de 1990) e a posterior lei para doação de órgãos (Lei nº 9.434 de fevereiro de 1997) e, também, um maior número de profissionais que tiveram pós-graduação médica complementada na Europa e Estados Unidos (Associação Médica Brasileira – AMB, 2003).

¹ Biomédica e Pós-Graduada na Especialização *Lato Sensu* em Análises Clínicas da Faculdade Assis Gurgacz. Email: cristianearden@bol.com.br

² Farmacêutica e Pós-Graduada na Especialização *Lato Sensu* em Análises Clínicas da Faculdade Assis Gurgacz. Email: c_pricila@hotmail.com

³ Biomédica e Pós-Graduada na Especialização *Lato Sensu* em Análises Clínicas da Faculdade Assis Gurgacz. Email: juliana.chinelato@hotmail.com

⁴ Farmacêutica do Laboratório Diagnósticos da América e Pós-Graduada na Especialização *Lato Sensu* em Análises Clínicas da Faculdade Assis Gurgacz. Email: luh_b2@hotmail.com

⁵ Farmacêutico Bioquímico docente do curso de Especialização *Lato Sensu* em Análises Clínicas da Faculdade Assis Gurgacz. Email: paulo_sarturi@fag.edu.br

O SUS atualmente financia mais de 95% de todos os transplantes realizados no país e subsidia todos os medicamentos imunossupressores dos pacientes (medicamentos como azatioprina, ciclosporinas, tacrolimus, micofenolato-mofetil, rapamicina, anticorpos receptores de linfócitos, etc.); esse sistema de subsídio de medicamentos é muito semelhante ao programa de tratamento da AIDS, que tem colocado o Brasil entre os países com maior efetividade no controle desta síndrome (AMB, 2003).

A atuação do SUS permite ao Brasil possuir um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo. Contando com 548 estabelecimentos de saúde e 1.376 equipes médicas autorizadas a realizar transplantes, o Sistema Nacional de Transplantes está presente em 25 estados, por meio das Centrais Estaduais de Transplantes (PORTAL DA SAÚDE, 2012).

A Política Nacional de Transplantes de órgãos e tecidos está fundamentada na Legislação (Lei 9.434/1997 e Lei 10.211/2001), tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e a não maleficência em relação aos doadores vivos. Contudo, ainda existem muitas dúvidas por parte da população em geral, assim como opções religiosas e/ou outros motivos individuais que comprometem bastante uma maior efetividade na realização de transplantes no país (PORTAL DA SAÚDE, 2012; SANTOS *et al*, 2006)

Além disso, o recrutamento de pessoas em situação economicamente desfavorável para comercialização de seus órgãos duplos para pacientes em situação clínica grave, entre outras práticas questionáveis de captação de órgãos, mesmo com todos os mecanismos jurídicos existentes para evitar essas infrações bioéticas permite que boa parcela da população fique com muito receio da doação de órgãos de seus entes falecidos, prejudicando bastante o Sistema Nacional de Transplantes (PASSARINHO *et al*, 2003).

Outro grave problema no sucesso da Política Nacional de Transplantes é a falta de maior número de profissionais habilitados na detecção de um potencial doador em situações de risco eminente (traumatismo crânio-encefálico – TCE) e também nos cadavéricos (com a mesma causa de óbito), custando o bem-estar e a sobrevivência de outros que estão nas filas de espera.

Além dos transplantes de órgãos sólidos, atualmente vive-se numa realidade onde o transplante de tecidos líquidos como a medula óssea e as células-tronco presentes no sangue do cordão umbilical promovem a terapêutica de doenças hematológicas malignas e não-malignas, tumores sólidos, doenças genéticas (doença de Wiskott-Aldrich, doença granulomatosa crônica, etc.) e metabólicas (mucopolissacaridoses, adrenoleucodistrofia ligada ao X, etc.) (SEBER *et al.*, 2010; NAOUM *et al*, 2002).

As doenças hematológicas manifestam-se em grande parte por alterações do sangue periférico circulante e acometimento da medula óssea. Nesses casos, o transplante de medula óssea tem por objetivo destruir a medula doente e transferir células progenitoras normais para o indivíduo acometido. O propósito dessa terapia é reconstituir os sistemas hematopoético e imunológico. O enxerto irá assumir a produção de novas células e participará na destruição citotóxica das células doentes remanescentes. O transplante sendo bem sucedido, a hematopoese será realizada pelo novo enxerto e não mais pela medula óssea doente (OLIVEIRA-CARDOSO *et al*, 2009).

São três as modalidades existentes para transplantes de medula óssea (CASTRO JR *et al*, 2001):

- Transplante alogênico: onde o doador recebe a medula de uma outra pessoa, podendo ser familiar (doador aparentado) ou (doador não aparentado);
- Transplante singênico: as células progenitoras vêm do irmão gêmeo idêntico (univitelinos), sendo esta a modalidade mais rara;
- Transplante autogênico (ou autólogo): utiliza células do próprio paciente, coletadas previamente. Empregado pela primeira vez na década de 70 para o tratamento de pacientes com linfoma.

A pesquisa com medula óssea vem desde o século XIX, com preparações orais para tratar leucemia (1891), algum sucesso no tratamento de infecções em 1937. Mas a pesquisa com medula óssea só foi realmente estimulada após a Segunda Guerra Mundial, após a observação da radiação sobre a hematopoese com as bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki. O transplante de medula óssea foi uma idéia bem aceita para a clínica, visando à proteção contra os efeitos mieloablativos da quimio e da radioterapia nas falências medulares (TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO BRASIL – TMOBR, 2012).

O início das bases científicas do transplante de medula óssea, contudo, só iniciaram através de experiências com roedores expostos a radiações letais e sobreviviam após receber infusão intravenosa de medula óssea. Nas décadas de 50 e 60, experimentos com cães que recebiam doses mieloablativas de irradiação total, o transplante de medula óssea foi bem sucedido após infusão de medula de doadores aparentados. Os estudos com cães foi o principal modelo para o desenvolvimento do transplante de medula óssea em humanos (CASTRO JR *et al*, 2001).

O primeiro transplante de medula óssea no Brasil foi feito no ano de 1979, através dos estudos do Dr. Ricardo Pasquini e sua equipe juntamente com o Dr. Eurípedes Ferreira no estado do Paraná, no Hospital de Clínicas de Curitiba. Em 1987 foi realizado o primeiro transplante autogênico de medula óssea em criança portadora de tumor sólido no hospital Sírio-Libanês. Em 1993, foi realizado o primeiro transplante alogênico no hospital Sírio-Libanês. Em 1996 foi realizado o primeiro transplante de medula óssea ambulatorial do Brasil e também o primeiro desse tipo de internamento na América Latina (CASTRO JR, *et al*, 2003; TMOBR, 2012).

Verifica-se nos últimos 15 anos um crescimento exponencial dos transplantes de medula óssea, com um aumento médio de 2.000 pacientes que recebem os benefícios desses transplantes a cada ano. Contudo, esses excelentes

resultados, especialmente o sucesso dessa terapia, só foram possíveis após a identificação e compreensão do complexo principal de histocompatibilidade humano (MHC - *Major Histocompatibility Complex*) (TMOBR, 2012; CASTRO JR *et al*, 2001).

O transplante de medula óssea é muitas vezes a única chance de cura para doenças como anemia falciforme com homozigose (SS); anemia falciforme associada com o gene β^0 da talassemia; leucemia mielóide crônica; talassemia de uma forma geral (PIERONI *et al*, 2007; TABAK, 2000).

O sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen* ou Antígenos Leucocitários Humanos) compreende duas de três classes de genes altamente polimórficos conhecidos como MHC, localizado no braço curto do cromossomo 6. As proteínas codificadas pelo sistema HLA estão relacionadas com processos de resposta imunológica (SOUZA *et al*, 2012; BORTOLOTTTO, 2011).

Esse sistema codifica glicoproteínas de membrana altamente polifórmicas, sendo classificadas como moléculas de classe I e classe II, sendo estruturalmente semelhantes e funcionalmente especializadas na apresentação de fragmentos antigênicos a diferentes populações de linfócitos T, iniciando a resposta imunitária e desempenhando importante papel no reconhecimento próprio/não-próprio (DALALIO *et al*, 2002).

Genes de classe I compreendem três *loci*, intimamente ligados, denominados HLA-A, -B e -C, que codificam glicoproteínas expressas em todas as células nucleadas, que tem por função apresentar peptídeos endógenos aos linfócitos T citotóxicos, CD8+. O polimorfismo das moléculas HLA é decorrente das diferenças nas seqüências dos aminoácidos localizados na região aminoterminar, da cadeia alfa pesada (DALALIO *et al*, 2002).

As glicoproteínas de classe II expressam-se constitutivamente em linfócitos B, células dendríticas e células epiteliais do timo, podendo ser induzidas em macrófagos e linfócitos T humanos (MIRANDA-VILELA, 2007).

A pesquisa das moléculas HLA é tradicionalmente realizada por técnicas sorológicas e por técnicas de cultura mista de linfócitos. Técnicas moleculares começam a ter destaque na identificação e definição dos alelos HLA (BORTOLOTTTO, 2011; DALALIO *et al*, 2002).

O sistema HLA tem importância central no transplante de órgãos sólidos e tecidos líquidos, pois é fundamental para o sistema imunológico. Essa importância se torna ainda mais evidente no transplante de medula óssea, pois a infusão do novo enxerto altera drasticamente as funções das células de linhagem branca (formadas na medula doente do paciente), tendo como objetivo substituir a medula doente. Além disso, conseqüências naturais da adaptação ao novo enxerto (como por exemplo, a diminuição de neutrófilos) predispõe o paciente a uma série de complicações como infecções bacterianas e fúngicas, exigindo a utilização de medicamentos no combate a essas infecções como antimicrobianos e antifúngicos (VOLTARELLI; STRACIERI, 2000; SILVA, 2007, GALANTE *et al*, 2002).

Apesar da eficiência dos transplantes com medula óssea baseados na compatibilidade do sistema HLA entre doador e transplantado, não é suficiente para o completo sucesso do processo. O tratamento exige terapia imunossupressora pré e pós-transplante (com agentes como ciclofosfamida, bussulfano, citarabina – ARA-C –, por exemplo) e, ainda assim, há chances entre 55% a 60% de rejeição no transplante de determinadas condições patológicas (anemia aplástica severa) (LENZ E SILVA; PASQUINI, 2005; HAMMERSCHLAK *et al*, 2006).

O tipo de transplante (autogênico ou alogênico), também determina uma maior sobrevida em algumas condições clínicas, com sobrevida maior para transplantes de medula óssea autogênicos. Contudo, nesses casos é necessário avaliar, o tipo de prognóstico (pacientes que utilizam transplante de medula alogênico geralmente possuem pior prognóstico que os autogênicos). A doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) também é uma importante variável limitante do transplante de medula óssea (HAMMERSCHLAK *et al*, 2006).

A pesquisa de compatibilidade de HLA entre doador e receptor também se torna importante para a qualidade de vida e sobrevida de pacientes com enxertos de órgãos sólidos.

No caso do enxerto renal, a sobrevida melhorou significativamente, com sobrevida no primeiro ano após o transplante passando de 88,8% para 93,9% em rins com doadores vivos e de 75,7% para 87,7% em rins de doadores cadavéricos. A diminuição de rejeição aguda só foi possível com a utilização de terapia imunossupressora (GALANTE *et al*, 2002).

Contudo, o desenvolvimento de nefropatia crônica de enxerto (NCE) continua sendo a principal causa de perda de transplantes a longo prazo. A NCE é definida como uma condição onde ocorre o declínio lento e progressivo na taxa de filtração glomerular após 3-6 meses do transplante, geralmente acompanhada de proteinúria e hipertensão arterial. Essa condição depende de fatores dependentes de aloantígenos e não-dependentes de aloantígenos, além da demanda metabólica do receptor em comparação com a capacidade fisiológica do órgão, idade, peso, sexo do doador e necrose tubular aguda são alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento de NCE, mas os fatores imunológicos são os mais decisivos (SILVA, 2007; GALANTE *et al*, 2002).

No caso do enxerto de pâncreas a maior preocupação é com a rejeição aguda mediada por anticorpos contra o sistema HLA do doador. O transplante de pâncreas é um dos tratamentos para pacientes diabéticos insulino-dependentes e renais crônicos, sendo geralmente realizado um transplante simultâneo de rins e pâncreas (RANGEL *et al*, 2008).

A maioria das rejeições agudas é mediada por células, mas a quando mediada por anticorpos apresenta um pior prognóstico (geralmente rápida deterioração funcional) e terapia diferenciada e mais agressiva que a rejeição mediada por anticorpo. Para o diagnóstico são utilizadas evidências morfológicas de lesão tecidual aguda, evidência

imunopatológica da ação do anticorpo, incluindo o depósito de linfócitos CD4 e evidência sorológica de anticorpos circulantes contra o sistema HLA do doador (RANGEL *et al*, 2008).

A rejeição aguda mediada por anticorpos também é um importante fator limitante para o sucesso do enxerto renal. Tanto no transplante renal como no pancreático a rejeição ao enxerto pode ser crônica, principalmente em situações de redução de imunossupressão ou falta de adesão ao tratamento. Para o diagnóstico em ambos os tipos de transplante recomenda-se o monitoramento da disfunção do enxerto, positividade na deposição de linfócitos CD4 e pesquisa de anticorpos antidoador (DAS) detectável no soro do receptor, mas novas metodologias, que incluem a pesquisa de marcadores moleculares e a expressão de genes relacionados com a rejeição mediada por anticorpos e células prometem melhorar o diagnóstico dessas complicações e, com isso, proporcionar uma intervenção clínica mais adequada e rápida (RANGEL *et al*, 2008; DALPIAZ, 2011).

Além de contribuir no desenvolvimento dos transplantes, o sistema HLA é importante para estudos de genética de populações, por seu elevado polimorfismo e forte equilíbrio entre os *loci* próximos (BORTOLOTTI, 2011).

A narcolepsia, doença que caracteriza-se por episódios de cataplexia, sonolência diurna, alucinações hipnagógicas, paralisia de sono, etc.; é geneticamente caracterizado por forte ligação com o sistema HLA, com cerca de 90% dos pacientes apresentando com HLA DR2 e hipocretina, um neurotransmissor (BACELAR *et al*, 2004).

Os haplótipos HLA de classe I está associado com progressão mais rápida de alterações anatômicas da cabeça do nervo óptico em pacientes com glaucoma (ZENHA, 2008).

Também tem sido relacionado a esse sistema de histocompatibilidade a predisposição genética para diabetes melito tipo 1, onde múltiplos genes de classe II tem sido relacionados. Por exemplo, verifica-se em caucasianos que os antígenos HLA-DR3 e -DR4 são associados à susceptibilidade e -DR2, à proteção. Não se tem muito conhecimento sobre a base genética de diabetes melito tipo 1 em populações nativas, descendentes de africanos, etc. Em países com uma grande miscigenação como o Brasil, se torna importante esse tipo de estudo (ALVES *et al*, 2006).

É possível que no futuro as informações obtidas atualmente esclareçam mecanismos de indução e inibição dessas doenças, assim como um uso adequado e racional para as células-tronco com objetivos curativos dessas patologias (BORTOLOTTI, 2011).

3. CONCLUSÃO

A presente revisão demonstrou que a pesquisa de antígenos HLA é de extrema importância para a aceitação do organismo do novo órgão e tecido e, com isso, aumentar a qualidade e a sobrevida do paciente transplantado. Um resultado que confirme a compatibilidade entre doador e receptor pode diminuir a espera, múltiplos transplantes, gastos desnecessários e certamente a frustração do paciente.

Demonstrou também que um maior estudo e elucidação desse sistema de glicoproteínas imunológicas pode, além de auxiliar no sucesso de transplantes, também auxiliar na compreensão de algumas outras doenças, permitindo no futuro a aplicação de células-tronco e mecanismos de indução de proteção e inibição de susceptibilidade das mesmas.

REFERÊNCIAS

ALVES, C.; MEYER, I.; VIEIRA, N.; TORALLES, M. B. P.; LEMAIRE, D. Distribuição e frequência de alelos e haplótipos HLA em brasileiros com Diabetes Melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n° 3, 2006, 436-444.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Transplantes de órgãos no Brasil. Editorial. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n° 1, 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100001>.

BACELAR, A.; PEREIRA, F. C.; CARELLOS, S.; LEON, S. V. A. ALVARENGA, R. M. P. HLA e susceptibilidade para narcolepsia. **Cadernos Brasileiros de Medicina**, v. 17, edição especial, 17-24.

BORTOLOTTI, A. S. **Frequências de alelos e haplótipos HLA –A, -B, e -DRB1em uma amostra de doadores voluntários de medula óssea do estado do Rio Grande do Sul**. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2011, 54.

CASTRO JR, C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n° 5, 2003, 413-422.

CASTRO JR, C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, v. 77, nº 5, 2001, 345-360.

DALALIO, M. M. O.; SELL, A. M.; TODA, L. Y.; CANO, M. F. F.; SOSSAI, C. R.; FRACALLOSSI, L. Frequência dos antígenos HLA-A e HLA-B em populações das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do estado do Paraná. **Acta Scientiarum**, v.24, nº 3, 2002, 743-748.

DALPIAZ, T. **Biomarcadores moleculares na rejeição mediada por anticorpos em transplantados renais**. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011, 68 páginas.

GALANTE, N. Z.; TEDESCO, H. S. J.; MACHADO, P. G. P.; PACHECO-SILVA, A.; MEDINA-PESTANA, J. O. Rejeição aguda como fator de risco para sobrevida e sua incidência reduzida por ciclosporina entre HLA-idênticos. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 24, nº1, 2002, 12-19.

HAMMERSCHLAK, N.; BARTON, D.; PASQUINI, R.; SARQUIS, Y. N.; FERREIRA, E.; MOREIRA, F. R.; COLTURATO, V. A. R.; SOUZA, C. A.; VOLTARELLI, J.; PIRON-RUIZ, L.; SETÚBAL, D. C.; ZANICHELLI, M. A.; CASTRO, C. G.; BUENO, N. D.; SEBER, A.; ROTOLO, M. A.; SILLA, L. M. R.; BITTENCOURT, H.; SOUZA, M. P.; VIGORITO, A. C.; BRANDALISE, S. R.; MAIOLINO, A.; NUCCI, M.; COELHO, E.; OSTRONOFF, M.; SIMÕES, B, RUIZ, M. A. Estudo retrospectivo do tratamento da leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea – A experiência brasileira. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, nº 1, 2006, 11-18.

LENZ E SILVA, L. C.; PASQUINI, R. Análise da rejeição nos pacientes transplantados por anemia aplástica severa condicionados com ciclofosfamida ou a associação desta com bussulfano. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, nº 1, 2005, 5-11.

MARINHO, A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde Brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, nº 10, 2006, 2229-2239.

MIRANDA-VILELA, A. L. **A diversidade genética do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e sua relação com a susceptibilidade para doenças auto-imunes e câncer**. Monografia de Especialização em Genética Humana, do Departamento de Genética e Morfologia, da Universidade de Brasília, 2007, 75 páginas.

NAOUM, F. A.; MARTINS, L. T. V.; CASTRO, N. S.; BARROS, J. C.; CHIATTONE, C. S. Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiro trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, nº 2, 2002, 91-96.

OLIVEIRA-CARDOSO, E. A.; MASTROPIETRO, A. P.; VOLTARELLI, J. C.; SANTOS, M. A. Qualidade de vida de sobreviventes de transplante de medula óssea (TMO): um estudo prospectivo. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 25, nº 4, 2009, 621-628.

PASSARINHO, L. V.; GONÇALVES, M. P.; GARrafa, V. Estudo Bioético dos transplantes renais com doadores vivos não-parentes bo Brasil: a ineficácia da legislação no impedimento do comércio de órgãos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, nº 4, 2003, 382-388.

PIERONI, F.; BARROS, G. M. N.; VOLTARELLI, J. C.; SIMÕES, B. P. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, nº 3, 2007, 327-330.

PORTAL DA SAÚDE. **Transplantes**. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1004>.

RANGEL, E. B.; MALHEIROS, D. M. A. C.; ANTUNES, I.; TORRES, M.; CASTRO, M. C. R.; CRESCENTINI, F.; GENZINI, T.; MIRANDA, M. P. Rejeição aguda mediada por anticorpo após o transplante de pâncreas. **Einstein**, v. 6, nº 3, 2008, 311-322.

SANTOS, A. L. G. A.; SILVA, A. A. M.; SANTOS, R. F. Estimativa do número potencial de doadores cadavéricos e da disponibilidade de órgãos e tecidos para transplantes em uma capital do Nordeste do Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 28, nº1, 2006, 25-30.

SEBER, A.; BONFIM, C. M. S.; DAUDT, L. E.; GOUVEIA, R. V.; GINANI, V. C.; MAUAD, M.; CASTRO JR, C. G. Indicações de Transplante de células-tronco hematopoiéticas em Pediatria: Consenso Apresentado no I Encontro de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas – Sociedade Brasileira e Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2009. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, nº 3, 2010, 225-239.

SILVA, D.M. **Rejeição aguda em enxertos renais com disfunção inicial. A influência do regime imunossupressor e da compatibilidade HLA.** Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007, 77 páginas.

SIMÕES, B. P.; PIERONI, F.; BARROS, G. M. N.; MACHADO, C. L.; CANÇADO, R. D.; SALVINO, M. A.; ANGULO, I.,; VOLTARELLI, J. C. Consenso Brasileiro em Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas : Comitê de Hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, supl. 1, 46-53.

SOUZA, I. R.; BARBETA. L. P.; PETZL-ERL, M. L. Estudo do Polimorfismo do Haplótipo HLA-DRA-DRB3-DRB5-DRB1-DQA1-DQB1 na população isolada de Valongo, no estado de Santa Catarina. **4ª Semana de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina**, 2012.

TABAK, D. G. Transplante de Medula Óssea na Leucemia Mielóide Crônica. **Medicina**, v. 33, 2000, 264-277.

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO BRASIL – TMOBR. **O que é TMO? – Histórico do Transplante de Medula Óssea.** Disponível em <<http://www.tmo.br.com.br/tmo.html>>.

VOLTARELLI, J. C.; STRACIERI, A. B. P. L. Aspectos imunológicos dos transplantes de células trono hematopoiéticas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, 2000, 443-462.

ZENHA, F. **Haplótipos HLA de classe I e evolução do glaucoma primário de ângulo aberto.** Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2008, 71 páginas.