

## **Quimerismo: Mecanismos envolvidos no pós transplante de medula óssea – revisão literária**

### **Chimerism: Mechanisms involved in post bone marrow transplantation - literary review**

DOI:10.34117/bjdv7n6-193

Recebimento dos originais: 07/05/2021

Aceitação para publicação: 01/06/2021

#### **Julianna Cristina Ayres Da Silva**

Graduação em Biomedicina, pela Instituição Centro Universitário do Norte – Ser Educacional

Instituição: Centro Universitário do Norte – Ser Educacional

Endereço: Av. Leonardo Malcher, 715, Bairro Centro - Manaus, Amazonas, CEP: 69020 – 010

E-mail: jujuayresdasilva25@gmail.com

#### **Jéssica Fernanda De Almeida**

Graduação em Biomedicina, pela Instituição Centro Universitário do Norte – Ser Educacional

Instituição: Centro Universitário do Norte – Ser Educacional

Endereço: Av. Leonardo Malcher, 715, Bairro Centro - Manaus, Amazonas, CEP: 69020 – 010

E-mail: jessicafernanda.almeida94@hotmail.com

#### **Priscila Retroz Magalhães**

Graduação em Biomedicina, pela Instituição Centro Universitário do Norte – Ser Educacional

Instituição: Centro Universitário do Norte – Ser Educacional

Endereço: Av. Leonardo Malcher, 715, Bairro Centro - Manaus, Amazonas, CEP: 69020 – 010

E-mail: priluc.retroz@hotmail.com

#### **Alexander Leonardo Silva-Junior**

Graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário Fametro,  
Especialista em Microbiologia e Imunologia pelo Centro Universitário Fametro,  
Mestre em Ciências Aplicadas a Hematologia pela Universidade Estadual do Amazonas (UEA)

Doutorando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM),  
Docente do curso de Biomedicina no Centro Universitário do Norte – Ser Educacional

Endereço: Av. Leonardo Malcher, 715, Bairro Centro - Manaus, Amazonas, CEP: 69020 – 010

E-mail alexanderleo2551@gmail.com

## **RESUMO**

Objetivo: Descrever as ferramentas empregadas para diagnosticar um quadro quimérico após o transplante de medula óssea. Revisão Bibliográfica: Este estudo é uma revisão literária de referências publicadas entre 2010 a 2020, onde utilizou as plataformas Scielo,

Pubmed e Google Acadêmico para pesquisa bibliográfica nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os materiais encontrados demonstram que o processo de transplante é uma fase complexa, e os cuidados com o paciente após esse procedimento são fundamentais para identificar a eficácia do processo. O quimerismo entra nesse meio como um possível preditor de rejeição, e os métodos moleculares utilizam o estudo de locus através de sequenciamentos do genoma humano polimórficos para prevenir a forma grave da rejeição de pacientes com medula transplantada. Considerações finais: Este estudo pôde esclarecer quais os mecanismos envolvidos para o surgimento do quimerismo, assim como os métodos mais empregados para a detecção. A biologia molecular ainda é o melhor método para quantificar e qualificar o quimerismo após o transplante.

**Palavras-chave:** Quimerismo; Transplante de Medula; Recuperação.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To describe the tools used to diagnose a chimeric condition after bone marrow transplantation. **Bibliographic Review:** This study is a literary review of references published between 2010 and 2020, where it used the Scielo, Pubmed and Google Scholar platforms for bibliographic research in English, Spanish and Portuguese. The materials found demonstrate that the transplantation process is a complex phase, and patient care after this procedure is essential to identify the effectiveness of the process. Chimerism enters this medium as a possible predictor of rejection, and molecular methods use the study of locus through sequences of the polymorphic human genome to prevent the severe form of rejection in patients with transplanted marrow. **Final considerations:** This study was able to clarify the mechanisms involved for the emergence of chimerism, as well as the most used methods for detection. Molecular biology is still the best method to quantify and qualify chimerism after transplantation.

**Ke words:** Chimerism; Marrow Transplantation; Recovery.

## **1 INTRODUÇÃO**

O transplante de células hematopoiéticas desempenha um papel relevante no tratamento de leucemias, linfomas e outras doenças hematológicas, como aplasia medular e anemia aplástica. Uma importante ferramenta clínica na avaliação dos transplantes de medula óssea é o estudo do quimerismo, que permite saber se o sistema linfematopoiético do doador foi capaz de se implantar no organismo do receptor e se o fez deslocando o sistema receptor linfematopoiético ou coexistindo em equilíbrio com ele (MATTOS, 2017).

O termo quimerismo é definido como uma eventualidade rara na genética humana, fazendo com que o ser humano apresente em seu organismo dois diferentes tipos de DNA. Em uma primeira concepção o conteúdo interessaria principalmente aos estudos sobre o genoma humano, porém o que se verifica é que o fato ainda há repercussões jurídicas. No ser humano o quimerismo pode ser classificado de dois tipos, o artificial que acontece de

forma não embrionária ocasionada por transplante de medula óssea ou transfusões sanguíneas, e o natural que acontece de três formas distintas: quimerismo tetragamético, quimerismo partenogenético e microquimerismo feto maternal (GRANZEN, 2014; LUIZ, 2018).

Em 1953, no *British Medical Journal*, foi publicado a primeira ocorrência relatado e comprovado de quimerismo em humano, cujo seu sistema sanguíneo ABO se apresentou como A e O. Ao longo dos anos foram comprovados através de estudos da difusão da doença, a existência de 40 casos no mundo com este tipo de condição (RAMOS & CUNHA, 2016).

A maioria dos humanos viverá toda a sua vida sem nunca perceber seu status quimérico, e como resultado a maior parte das quimeras permanecerá sem identificação para a ciência médica. Visto que os indivíduos que possuem essa condição não apresentam sinais fenotípicos e devido a isso se torna bastante peculiar e de difícil revelação, e o diagnóstico dar-se por testes de DNA de vários tecidos do corpo onde irão identificar o quimerismo, porém estes testes são complexos e exorbitantes (SERRA et al., 2014).

Existem vários métodos para investigar a presença de células inteiras ou ácidos nucleicos geneticamente estranhos em um ser humano. Uma delas é mediante a técnica de FISH (hibridização in situ por fluorescência) onde, é possível identificar uma deformação envolvendo certa região de um cromossomo específico, como por exemplo, o Y. E por meio da PCR (reação em cadeia da polimerase) que é capaz de amplificar e identificar seguimentos específicos dos cromossomos X ou Y, ou microssatélites dos cromossomos altamente específicos para cada indivíduo. Em pacientes transplantados com células hematopoiéticas para células poligênicas, é possível estudar o quimerismo dos glóbulos vermelhos quando há disparidades no grupo sanguíneo ou no doador e receptor Rh (LUIZ, 2018; FONSECA, 2017).

Assim, o teste para quimerismo é realizado quando surgem sintomas raros, como sintomas físicos, que possam caracterizar o quimerismo. Os sintomas físicos incluem ambiguidade genital, hermafroditismo, pele com coloração desigual ou olhos com cores distintas. Quando não há uma manifestação física do quimerismo o diagnóstico se torna difícil, dependendo da ocorrência de um evento específico que possa desencadear a desconfiança da condição de quimera (COSTA, 2016; MESSNER et al., 2019).

Dessa maneira, através de determinações sequenciais, é possível conhecer a evolução do quadro de quimerismo, e assim confirmar a falha primária do enxerto. Tem

como método principal de identificação a PCR, uma ferramenta importante para os estudos de quimerismo, que atualmente é de uso geral no mundo para amplificar e sequenciar fragmentos de DNA, para fins de diagnóstico e análise de rotina em centros dedicados à terapia de transplante de medula óssea (MERZONI, 2010).

Diante disto, este estudo tem como finalidade realizar uma revisão de literatura sistemática para descrever a importância do quimerismo para identificar reação adversa ao transplante de medula óssea e abordar a temática corroborando com a necessidade de elucidar os mecanismos biológicos envolvidos nos pós transplante.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Este estudo se trata de uma revisão literária de artigos publicados entre os anos de 2010 a 2010 a fim de descrever os tipos de quimerismo que o homem apresenta e apontar os métodos mais utilizados para o diagnóstico, com foco em pacientes no pós-transplante de medula óssea. A pesquisa foi realizada através de buscas de dados de bases de artigos científicos em três bases de dados bibliográficas — Pubmed, Scielo e Google acadêmico, utilizando os descritores “quimerismo”, “transplante de medula óssea”, “tipos de quimerismo”. Foram selecionados artigos escritos em português, inglês e espanhol, e em seguida computados os dados da pesquisa em uma planilha de Excel versão 2013, para posterior análise dos elementos.

### 2.1 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA E OS EFEITOS ADVERSOS

O transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento terapêutico com o objetivo de tratar doenças oncohematológicas como anemia aplástica, leucemias e linfomas. Envolve o transplante de células-tronco hematopoiéticas que, provém da medula óssea de um doador, para um paciente com problemas na produção de células sanguíneas. Esse procedimento passa por duas etapas: (ALVES, 2012; BARRIGA et.al, 2012):

- Pré transplante: nessa etapa ocorre a admissão hospitalar, avaliação médica e administração das doses de quimioterapia / radioterapia, onde o paciente poderá apresentar alguns efeitos colaterais: náuseas, vômitos, diarreia, mucosite e alopecia. Esses sintomas acontecem devido à remoção da medula óssea defeituosa para então receber a nova (LIMA, 2012).
- Transplante: momento da infusão da medula óssea nova, onde as células-tronco são transfundidas na circulação sanguínea do paciente e percorrem até chegar na

medula óssea, local que irão se situar e iniciar o processo de proliferação celular e hematopoese. (TOMASSINI, 2013)

Após o transplante, o paciente apresenta um estado de aplasia medular por um período aproximado de 14 dias, onde a “pega” da medula óssea pode ocorrer, e os cuidados para não haver rejeição devem ser tomados. Os efeitos adversos agudos observados nos pós transplante de medula óssea ocorrem logo em seguida ao regime de acondicionamento até o centésimo dia após o transplante; enquanto os efeitos crônicos sucedem após o centésimo dia pós transplante. É uma fase intensa visto que requer uma monitoração cautelosa, pois o paciente poderá manifestar Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) e/ou infecções bacteriana, viral ou fúngica sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade. (SOUZA et.al, 2012; BOUZAS, 2010)

Os pacientes submetidos ao TMO têm um risco de 30% a 60% em desenvolver as reações crônicas, e apenas 10% tendem a manifestar um grau da reação mais elevado, levando a óbito. As reações crônicas podem ser caracterizadas por danos pulmonares, doenças autoimunes, tumores malignos secundários, Doença do Enxerto Contra Hospedeiro crônica (DECHc) e quimerismo (HOFFBRAND & MOSS 2013; ZEISER & BLAZAR, 2017).

A doença do enxerto contra o hospedeiro é um revés do método de TMO alogênico e é resultante de uma ação imunológica dos linfócitos T do doador contra os antígenos específicos do receptor. É uma das complicações mais frequentes, que afeta cerca de 60% a 80% dos pacientes transplantados e atinge principalmente a pele, trato gastrointestinal e fígado, cujos principais sinais clínicos são febres, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, erupções cutâneas (FUNKE et al., 2016).

A DECH é dividida em DECHa (aguda) e DECHc (crônica), onde a fase aguda acontece dentro dos primeiros 100 dias e acomete a pele com exantema maculopapular em regiões das orelhas, pescoço, ombros, mãos e pés; e a crônica ocorre logo após os 100 dias e atinge ao um órgão específico ou é dispersado levando a inflamações, fibrose e alterações da imunidade celular e humoral. Tendo em consideração que essas características clínicas são determinadas pelo Instituto Nacional de Saúde com a finalidade de identificar a DECH para então iniciar o tratamento adequado conforme a fase em que o paciente apresentar. Considera-se que na DECHa a reação é apenas alorreativa, e na DECHc abranja tanto a ação alorreativa como o autorreativo (BOUZAS, 2010; SOUZA, 2019).

Vale ressaltar que a DECH é um ponto de partida para adquirir quimerismo, uma forma posterior da condição, onde há presença do material genético do receptor e do doador após um transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas. Este tipo de quimerismo é caracterizado como artificial devido à conjugação das células e interferência humana, onde poderá ou não permanecer no organismo do indivíduo, isso dependerá da quantidade de células do doador encontradas no receptor e se classificará em quimerismo misto ou total. Visto que, se a quantidade de células for pequena será denominada microquimerismo, e tem uma duração média de 90 dias no organismo do receptor, período no qual a medula óssea leva para gerar novas células progenitoras hematopoiéticas (HOFFBRAND & MOOS, 2013; LUIZ, 2018).

Outro tipo de quimerismo é o natural, que ocorre com a junção das células geneticamente distintas antes do nascimento do ser humano, essa condição é muito rara e só há 8 casos relatados na literatura. Elas podem ser vistas através de três formas: quimerismo tetragamético – união de dois zigotos com material genético divergente resultando em um único indivíduo; quimerismo partenogenético – um ovulo é fecundado por dois espermatozoides e em decorrência desse erro genético o indivíduo nasce com o dobro de material genético paterno e microquimerismo feto materno – troca de material genético transplacentário (PIÑA et al., 2019).

Dado o exposto, o resultado do transplante de medula óssea no paciente pode ser avaliado de duas maneiras: recuperação hematológica, quando as células transplantadas se adequarão ao ambiente medular e assim irão gerar um novo perfil hematopoiético para o paciente; e pela análise do quimerismo, quando o paciente passará ou não a ter dois materiais genéticos (do próprio paciente + do doador). Essas avaliações com resultados positivos significam que o paciente obteve sucesso no procedimento de transplante de medula óssea (QUIROGA, 2014).

## 2.2 QUIMERISMO NO PÓS-TRANSPLANTE

A presença de mistura de células geneticamente diferentes em um organismo é definida como quimerismo, usa-se o termo microquimerismo quando uma dessas linhagens celulares se encontra em menor número, usualmente menos de 1% do total de células do corpo (EIKMANS et al., 2014).

Um paciente submetido a Transplante de Células Tronco Hematopoiético – TCTH torna-se uma quimera permanente, uma vez que as novas células sanguíneas

produzidas têm perfis de DNA diferente das demais células do corpo (WILLASCH et al., 2014).

No TCTH as células do doador repovoam a medula óssea produzindo novas células sanguíneas que serão responsáveis pela reconstituição hematopoiética e imunológica do receptor. Consequentemente, o TCTH resulta no restabelecimento da hematopoiese e na gradativa transformação do perfil genético das células hematopoiéticas do receptor para o perfil do doador. Esta gradativa transformação do perfil genético é denominada quimerismo, onde pode coexistir células hematopoiéticas do receptor e do doador. Este fenômeno pode ser observado no sangue periférico é também na medula óssea de pacientes submetidos ao TCTH (MERZONI, 2010).

No caso de transplantados de MO, em que é possível observar mistura de DNA na corrente sanguínea (quimerismo misto), decorrente da mistura de duas diferentes populações celulares, a concentração do DNA do receptor é menor e considerada residual. A presença ascendente, com aumento progressivo no número de células oriundas do receptor está associada a um maior risco de recidiva da doença de base (HORKY et al., 2011; PREUNER et al., 2016).

O Microquimerismo do doador no receptor hematopoiético é frequentemente observado após o Transplante de Órgão Sólido – TOS em contraste com o macroquimerismo que pode ser observado quando há o TOS paralelo ao TCTH (EIKMANS et al., 2014).

Por outro lado, o condicionamento semiablativo consiste na redução das doses de quimioterapia, evitando a dupla toxicidade. Essa semiablação leva a possibilidade de se induzir um quimerismo mais lentamente e tem sido recentemente investigado como ponto-chave para a tolerância doador específica (ORLANDO et al., 2010). O quimerismo misto pode educar as células T e B a reconhecer antígenos do doador e hospedeiro como 'auto', resultando em tolerância específica entre doador/receptor sistêmica (FILOMENO, 2016).

Acredita-se que o quimerismo induz a não reatividades das células T e B através da deleção clonal de células T autorreativas no timo. Isso é cedido pela inclusão de células dendríticas provenientes do doador, que opta negativamente as células T reativas doador (MESSNER, 2019).

O quimerismo pode evoluir tanto para uma recuperação alogênica quanto autóloga. Contudo, a ocorrência de quimerismo misto não significa necessariamente que ocorrerá rejeição do enxerto, em pacientes com Anemia Aplástica Severa - AAS o TCTH

geralmente é realizado usando regime de condicionamento não mielo ablativo, portanto, o quimerismo misto é comumente encontrado. Os níveis de quimerismo misto podem variar durante o tempo de acompanhamento sem qualquer intervenção específica (QUIROGA, 2014).

Após o transplante, informações sobre o status quimérico do paciente em combinação a outros critérios também podem auxiliar na intervenção terapêutica com o intuito de prevenir a rejeição do enxerto ou melhorar a qualidade da função hematopoiética. Na literatura, os dados em relação à recuperação hematológica se referem na sua maioria a períodos imediatamente após o transplante, não tendo sido encontrado trabalhos que relacionem parâmetros hematológicos e quimerismo em pacientes com mais de 18 meses após o transplante (QUIROGA, 2014).

O quimerismo misto é relacionado com o aumento do risco de recaída em pacientes com leucemia aguda. O quimerismo com baixos níveis de células CD3+ e de células Natural Killer é correlacionado com aumento do risco de rejeição do enxerto (EIKMANS, 2014).

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH), uma resposta de células T provenientes do doador aos antígenos expressos pelo recipiente, apresentando-se como uma reação muito severa e de difícil controle devido à aplicação intensiva de tratamentos imunossupressores (SZYSKA & NA, 2016).

### 2.3 MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO

Existem na literatura alguns métodos de identificação do quimerismo dentre eles podemos citar Reação em Cadeia da Polimerase com *primers* com sequência específica (PCR-SSP), indução ao quimerismo misto ou completo e/ou *Short Tandem Repeats* (STR). Estas técnicas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Principais técnicas, procedimentos metodológicos e princípios para identificação de regiões quiméricas.

<b>Técnica</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Princípio</b>	<b>Referências</b>
<b>PCR – SSP (reação em cadeia da polimerase, utilizando primers com sequência específica)</b>	Baseia-se na análise de polimorfismos únicos de nucleotídeos, principalmente para determinar antígenos HLA (que são altamente polimórficos) com teste de compatibilidade entre doadores e receptores em transplante.	Consiste em intensificar uma única cópia ou algumas cópias de um segmento de DNA em várias ordens de grandeza, gerando repetidamente cópias de uma determinada sequência de DNA.	<b>RAMOS &amp; CUNHA, 2016. NOVOTNÝ et.al, 2018. EKERT et.al, 2018.</b>
<b>Indução ao quimerismo misto ou completo</b>	Consiste na radiação corporal total (ICT) com 10 a 13,4 Gy para abordagem de regime de condicionamento pré-TMO, seguindo-se da associação da ICT com a ciclofosfamida na dose de 60mg/kg dia.	Consistem em irradiação, drogas citostáticas e agentes depletors de células. Os regimes podem ser mieloablativos ou não mieloablativos, dependendo da capacidade de recuperação hematológica autóloga.	<b>VICENTE, 2016. FILOMENO, 2016. NUNES &amp; KANAKRY, 2019.</b>
<b>Short Tandem Repeats (STR)</b>	O estudo dos STRs ou microssatélites foi realizado através do uso da reação em cadeia de polimerase multiplex e a detecção de produtos da PCR, no qual permite à amplificação seletiva de sequências específicas do DNA	São sequencias de 3 a 7 pares de bases que designam alelos diferenciados e nomeados pelo número de cópias de sequências repetidas contidas nas regiões do DNA e demonstram um alto nível de heterozigosidade e polimorfismo e são altamente informativos da individualidade humana	<b>MERZONI, 2010. CHO et.al, 2020. LEE et.al, 2019.</b>

#### 2.4 INDUÇÃO DO QUIMERISMO MISTO OU COMPLETO

Para condição de quimerismo misto, tem-se quando após o transplante de medula óssea, o receptor passa a apresentar células de seu doador, na qual farão a hematopoese do organismo, em conjunto as antigas células-tronco presentes na medula antes da transfusão. Entretanto, o aparecimento do quimerismo misto, principalmente se ele se expressar ascendente está ligada à recidiva da doença em aproximadamente 90% dos casos, e é capaz de sintomatizar em torno de 2 meses (VICENTE, 2016; SANTOS, 2018).

Para incitar o quimerismo, o processo de condicionamento é fundamental para extinguir o sistema imunológico do receptor e assim propiciar o enxerto da medula óssea do doador no receptor. Esses processos comumente baseiam-se em irradiação, drogas citostáticas e agente depletors de células. Os processos de condicionamento podem ser mieloablativos ou não mieloablativos, conforme a capacidade de regeneração hematológica autóloga (SANTOS, 2018; NUNES & KANAKRY, 2019).

No entanto, os regimes mieloablativos são mais severos, não concedem a recuperação hematológica e manifestam uma elevada toxicidade e estão correlacionados a existência da doença do enxerto contra o hospedeiro, pois possibilitam a instigação do quimerismo completo (BAILÓN, 2019).

O quimerismo completo ocorre quando todas as células localizadas são oriundas do doador. A manutenção da hematopoese completa no pós-transplante é essencial para a prevenção da recaída da doença de base, e para isso é importante detectar a presença do quimerismo no receptor (MESSNER, 2019).

## 2.5 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)

Desde 1980, diversas técnicas como hibridização fluorescente in situ (FISH), reação em cadeia da polimerase (PCR), polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), repetição em tandem curta (STR) e análise de número variável têm sido usadas para o diagnóstico de quimerismo (EKERT et.al, 2018; CHOO et. al. 2020).

Análise de DNA: estes são os métodos baseados em PCR e são os mais sensíveis, incluindo análises de VNTR e STR. Para o diagnóstico de quimerismo, a análise de STR com detecção de fluorescência é considerada o padrão ouro. As curtas repetições em tandem são sequências curtas de DNA altamente polimórficas, que são repetidas individualmente em cada sujeito (NOVOTNÝ, 2018).

Assim, diferentes pessoas terão diferentes números de unidades repetidas (minissatélites) em um locus, permitindo que a análise dessas regiões do DNA seja usada para identificar e diferenciar dois materiais genéticos diferentes. Esses minissatélites são marcados com primers específicos e amplificados por PCR. Após a amplificação dessas sequências, os fragmentos são separados por eletroforese para verificar o número de repetições (JIMÉNEZ et al.,2015).

O grande avanço na determinação do quimerismo veio com o desenvolvimento da técnica de PCR. Este método permite à amplificação exponencial de segmentos curtos do DNA, através de 3 ciclos: ciclo 1, inicia o ciclo de desnaturação, onde ocorre o aquecimento para a separação da dupla fita de DNA; ciclo 2, anelamento, onde ocorre o resfriamento para permitir que os primers formem pontes de hidrogênio com as sequências alvo do DNA e ciclo 3, extensão, no qual o DNA polimerase (replicação) adiciona nucleotídeos ao lado 3 de cada primer (VICENTE, 2016).

O método de PCR convencional mais utilizado para a avaliação do quimerismo é a amplificação de minissatélites (“*variable number tandem repeats*”: VNTR) e de

microssatélites (“*short tandem repeat*”: STR). Essas técnicas tem ajudado bastante tanto o método primário e secundário, nos testes de identificação e reconhecimento, e agora está sendo de extrema importância nos estudos sobre o “transplante de medula óssea alogênico” sendo assim, o QUIMERISMO adquirido após o TMO tem sido avaliado pelas mesmas técnicas VNTR e STR auxiliado pela PCR (CHOO et.al, 2020).

De acordo com a literatura, o método de PCR junto as técnicas VNTR e STRs possuem maior aplicabilidade (1,5%) e sensibilidade moderada quanto à detecção do quimerismo. Os métodos já citados, se tornam viáveis e eficaz para a identificação do quimerismo em todos os pacientes na fase pós transplante (VICENTE, 2016 & LEE et.al, 2019).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante os resultados expostos pode-se estabelecer que o surgimento do quimerismo em pacientes transplantados está relacionado a fatores como tolerância imunológica, condicionamento do tipo mieloablativos e grau de depleção celular, mais especificamente células T e B. Após o procedimento o paciente pode ser detectado com quimerismo misto ou completo, conforme a quantidade de células encontrada no organismo, na qual a coexistência de duplo material genético se refere à eficácia do transplante.

As ferramentas de identificação do quimerismo auxiliam no procedimento e monitoramento dos indivíduos submetidos ao transplante de medula. Assim, recomenda-se a quantificação de quimerismo em todos os pacientes submetidos a tal procedimento, identificar o quimerismo completo e evitar rejeições do enxerto.

## REFERÊNCIAS

ALVES, R.P.; CARDOSO, E.O.; SANTOS, M.A.; et.al. **Transplante de Células Tronco- Hematopoiéticas e Qualidade de Vida Após Alta Hospitalar.** Revista Psicologia, Saúde & Doença, 2012.

BAILÓN, A. M. **Dinámica del Quimerismo en Sangre Periférica, Médula Ósea y Linajes Leucocitarios en el Transplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos.** Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Tesis Doctoral, 2019.

BOUZAS, L.F.S; SILVA, M. M.; TAVARES, R. C. B. S.; et.al. **Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2010.

BARRIGA, F.; RAMÍREZ, P.; WIETSTRUCK, A. et.al. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Clinical Use and Perspectives.** Biological Research, volume 45, N 03, 2012.

CHO, S.; LEE, H.Y.; KIM, M-Y.; LYOO, S-H.; et.al. **A Case of 46, XX/46, XX Chimerism in a Phenotypically Normal Woman.** International Journal of Legal Medicine, 2020.

COSTA, C.O. **Multiplicidade GENÉTICA E QUIMERISMO EM SERES HUMANOS: AS INCERTEZAS NO EXAME DE DNA E SEU STATUS DE PROVA PERICIAL ABSOLUTA.** Trabalho de Conclusão de Curso, Centro de Ensino Superior do Seridó – Campus Caicó, Rio Grande do Norte, 2016.

EIKMANS, M.; HALTEREN, A. GS. V.; BESIEN, K.V.; ROOD, J.J.V.; et.al. **Naturally Acquired Microchimerism: Implications for Transplantation Outcome and Novel Methodologies for Detection.** Landes Bioscience, 2014.

ERKET, M.HF.; MAZANEK, M.L.; MIRANDA, C. S.; SANTOS, A, LN.; et.al. **Tri-Allelic Pattern at The TPOX Locus: Human Identification in Brazil.** Journal Forensic Science and Criminology, Laboratory of Forensic Genetics – Official Expertise of Alagoas, Brazil, 2018.

FILOMENO, J. L. B. **Indução de Tolerância Doador – Específico em Transplante de Órgãos Sólidos Através do Quimerismo de Células Tronco Hematopoiéticas.** Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES, 2016.

FONSECA L. L. C. G. **Caracterização citogenética clássica e molecular (FISH) em pacientes com suspeita clínica de síndrome de Prader-Willi.** Trabalho de Conclusão de Curso. Laureate International Universities – IBMR, Rio de Janeiro, 2017.

FUNKE, V.A.M.; MOREIRA, M.C.R.; VIGORITO, A. C. **Acute and Chronic Graft – Versus – Host Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplatation.** Revista Associação de Medicina Brasileira, 2016.

GRANZEN R. R. **The Human Chimera: Legal Problems Arising from Individuals with Multiple Types of DNA.** Law School Student Scholarship, 2014.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H.; **Fundamentos em Hematologia.** 6º Edição, Porto Alegre, Editora Artmed, 2013.

HORKY, O.; MAYER, J.; KABLASKOVA, L.; RAZGA, F.; et.al. **Increasing Hematopoietic Microchimerism is a Reliable Indicator of Incipient AML Relapse.** International Journal of Laboratory Hematology, 2011.

JIMÉNEZ, I. A; SUAREZ, W. C; CENTENO, E. H; ARENAS, A. R; et.al. **Revisión Bibliográfica Implicaciones Médico Legales Del Quimerismo.** Medicina Legal de Costa Rica – Edición Virtual, Vol.32, 2015.

LEE, J-M.; KIM, Y-J.; PARK, S-S.; H, E.; et.al. **Simultaneous Monitoring of Mutation and Chimerism Using Next – Generation Sequencing in Myelodysplastic Syndrome.** Journal of Clinical Medicine, 2019.

LIMA, K.; BERNARDINO, E.; WOLFF, L.D.G.; et.al. **Características da Produção Científica de Enfermagem Acerca de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.** Revista Cogitare Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, 2012.

LION, T.; WATZINGER, F.; PREUNER, S.; KREYENBERG, H.; et.al. **The Euro Chimerism Concept for a Standardized Approach to Chimerism Analysis after Allogenic Stem Cell Transplantation.** Macmillan Publishers Limited, 26, 2012.

LUIZ, L. F. **As quimeras humanas e a questão do dna como prova irrefutável na filiação.** Trabalho de Conclusão de Curso, Centro Universitário de Brasília - UniCEUB Faculdade de Ciências Jurídicas Sociais – FAJS, Brasília, 2018; 1021 p.

MATTOS, D. S. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas em pacientes com leucemias agudas.** Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso). Laureate International Universities – IBMR, Rio de Janeiro, 2017; 69f.

MERZONI, J. **Análises de STRs e qualificação de quimerismo misto no pós-transplante de células tronco hematopoiéticas: uma ferramenta diagnóstica que permite uma conduta clínica antecipada.** Relato de caso, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2010.

MESSNER, F.; ETRA J. W.; DODD-O J. M.; BRANDACHER G. **Chimerism, Transplant Tolerance, and Beyond.** Review Transplantation, Baltimore – USA, v. 103, n. 8, p. 1556-1567, February 2019.

NOVOTNÝ, J.; LOTZ, P.; MULLER, S.; et.al. **Identification of Tetragametic Human Chimerism by Routine DNA Profiling.** International Journal of Legal Medicine, 2018.

NUNES, N. S. and KANAKRY, C.G. **Mechanisms of Graft – Versus – Host Disease Prevention by Post – Transplantation Cyclophosphamide: An Evolving Understanding.** Frontiers in Immunology, 2019.

ORLANDO, G.; HEMATTI, P.; STRATTA, R. J.; BURKE III, GW.; et al. **Clinical Operational Tolerance After Renal Transplantation: Current Status and Future Challenges**. HHS Public Access, 2010.

PIÑA, E.S; SANTURTÚN, A; ZARRABEITIA, M.T. **Forensic implications of the presence of chimerism after hematopoietic stem cell transplantation**. Forensic Science International, 2019.

PREUNER, S.; BARNA, A.; FROMMLET, F.; CZURDA, S.; et.al. **Quantitative Analysis of Mutant Subclones in Chronic Myeloid Leukemia: Comparison of Different Methodological Approaches**. International Journal of Molecular Sciences, 2016.

QUIROGA, M.R.S. **Avaliação do quimerismo em pacientes com anemia aplástica severa adquirida, após 18 meses do transplante de células tronco hematopoiética, submetidos a diferentes regimes de condicionamento**. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

RAMOS, A. V. G. F. F.; CUNHA L. R. B. **Um outro eu: o caso das quimeras humanas**. Revista Bioética y Der. Barcelona, v. 38 p. 101-117, 2016.

SANTOS, M. D. **Marcadores Inserção/Deleção na Quantificação de Quimerismo Hematopoiético**. Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2018.

SERRA A.; LOPES V.; BALSAL F.; BRITO P.; et.al. **Uma investigação de paternidade que se tornou investigação de maternidade**. 1ª Conferencia do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, Universidade de Coimbra – Portugal, 31 de outubro de 2014.

SOUZA, M.P.; AZEVEDO, W.M.; COLTURATO, V.A.R. **Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea**. II Reunião de Diretrizes da Sociedade Brasileira Transplante de Medula Óssea, Angra dos Reis – Rio de Janeiro, 2012.

SOUZA, P.F.A. **Doença do Enxerto Versus Hospedeiro: Fisiopatologia e Implicações Clínicas**. Trabalho de Conclusão de Curso, Centro Universitário de Brasília - UniCEUB Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Brasília, 2019.

SZYSKA, M. and NA, II-KA. **Bone Marrow GvHD after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation**. Frontiers in Immunology, 2016.

TOMASSINI, P.D. **Transplante de Células- Tronco Hematopoiéticas e a Atuação do Enfermeiro**. Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES, 2013.

VICENTE, D. C. **Quantificação do Quimerismo Após Transplante Alogênico de Células – Tronco Hematopoiéticas Usando Amplificação por PCR em Tempo Real de Polimorfismos de Inserção/Deleção Dialélicos**. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, 2016.

WILLASCH, A.M.; KREYENBERG, H.; SHAYEGI, N.; RETTINGER, E.; et.al. **Monitoring of Hematopoietic Chimerism after Transplantation for Pediatric Myelodysplastic Syndrome: Real- Time or Conventional Short Tandem Repeat PCR in Peripheral Blood or Bone Marrow?** Journal Biology of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 20, 2014.

ZEISER, R.; BLAZAR, B.R. **Pathophysiology of Chronic Graft- Versus- Host Disease and Therapeutic Targets.** The New England Journal of medicine, 2017.