

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

GUILHERME DOS SANTOS SOUSA

**REVISÃO DO ROTEIRO DE IRRADIAÇÃO DE HEMOCOMPONENTES
PARA PREVENÇÃO DA DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO
TRANSFUSIONAL**

Botucatu-SP
Dezembro – 2011

CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA

GUILHERME DOS SANTOS SOUSA

REVISÃO DO ROTEIRO DE IRRADIAÇÃO DE HEMOCOMPONENTES
PARA PREVENÇÃO DA DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO
TRANSFUSIONAL

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à FATEC - Faculdade de Tecnologia de Botucatu, para obtenção do título de Tecnólogo no Curso de Radiologia.

Orientador: Professor Mestre Caio César Quini

Botucatu-SP
Dezembro – 2011

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente a Deus, fonte de luz e inspiração, aos meus Pais, Arnaldo e Maíza, que puderam me fazer digno de que este fosse concluído, às pessoas que muito colaboraram com eles em fazer da minha vida algo importante, à Natalia Mizuhira Magro, por toda a ajuda e paciência para que o êxito pudesse ter sido alcançado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Mestre Caio Quini, pela paciência e perseverança no desenvolvimento do trabalho, à Professora Doutora Mariele Cristina Módolo Picka, que também muito contribuiu com as ideias do trabalho, à Ellen Pedroso Severino que me ajudou em momentos difíceis do trabalho, ao Luís Paulo de Souza Ramos, que incentivou-me a pesquisar este tema, a Faculdade de Tecnologia de Botucatu, que me propiciou os melhores três anos de minha vida, à todos os professores e funcionários que participaram da formação e ao Professor Doutor José Morceli, pelo idealismo de criar esse curso.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Objetivo	9
1.2 Justificativa	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Hemocomponentes	11
2.2 Doença Enxerto Contra Hospedeiro.....	15
2.2.1 <i>Doença Enxerto contra hospedeiro relacionado à transfusão de Sangue</i>	16
2.3 Radiações Ionizantes	17
2.3.1 Raios X	17
2.3.1.1 <u>Produção de Raios-X</u>	18
2.3.2 Raios Gama	18
2.3.3 <i>Interação de Raios X e Raios Gama com a matéria</i>	18
2.3.3.1 <u>Efeito Fotoelétrico</u>	19
2.3.3.2 <u>Espalhamento Compton</u>	19
2.3.3.3 <u>Produção de Pares</u>	19
2.4 Normas para irradiação de Hemocomponentes.....	20
2.4.1 <i>PORTARIA N° 1.353</i>	20
2.4.2 <i>Artigo 60 da Portaria N° 1.353</i>	20
2.5 Equipamentos para Irradiação de Hemocomponentes.....	20
2.5.1 <i>Telecobaltoterapia ou Bomba de Cobalto-60</i>	20
2.5.2 <i>Aceleradores Lineares</i>	21
2.5.3 <i>Irradiador de Hemocomponentes (Free-standing irradiator)</i>	22
3. MATERIAIS E MÉTODO	24
3.1 Revisões de literatura.....	24
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1 Armazenamento	25
4.2 Métodos de Irradiação	27
4.2.1 Roteiro de Irradiação	28
4.3 Tempos de Exposição	30
4.4 Demanda por Hemocomponentes.....	32
4.5 Considerações de Alguns Autores.....	33
5. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

RESUMO

Tratando-se de uma técnica pouco estudada atualmente e por ser uma importante ferramenta na prevenção da doença enxerto contra hospedeiro transfusional, que se tem notícia até os dias de hoje, o objetivo deste trabalho é discutir o roteiro de irradiação de hemocomponentes para prevenção de manifestação clínica desta patologia em pacientes submetidos à transfusão, tratando não somente sobre como irradiar o material, mas também de fatores como dose, tecnologias empregadas, dosimetria, efeitos celulares, tempo e método de estocagem e efeitos posteriores.

Palavras-chave: Doença enxerto contra hospedeiro, irradiação de hemocomponentes tecnologias empregadas.

1 INTRODUÇÃO

A história da Hemoterapia, ciência que estuda o tratamento de doenças com sangue, onde no princípio as transfusões eram de caráter experimental, por não existir bases científicas, e o sangue era tido como o sustentáculo da vida. No século 20 foram descobertos os fatores sanguíneos que levaram as consolidações das bases científicas das transfusões doador a receptor, sem que houvesse rejeição de fatores Rh, porém a Doença Enxerto Contra Hospedeiro relacionada à transfusão (DECH-T) ainda era algo a ser discutido e analisado.(PARANÁ, 2011) Devido ao baixo conhecimento sobre as manifestações clínicas dos efeitos que uma transfusão sanguínea de sangue total, parcial, ou apenas de hemocomponentes não irradiados pode causar em pacientes imunossuprimidos e imunodeficientes vamos comentar os seus efeitos de modo que fique clara a necessidade da irradiação dos hemocomponentes para tais necessidades e abrindo opções para rever tecnologias de irradiação dos hemocomponentes.

Ao que se tem notícia até os dias de hoje, a irradiação dos hemocomponentes através de raios-X e gama é a única maneira de prevenir a DECH-T. A maioria dos países utiliza atualmente a irradiação como pré-requisito em qualquer tipo de transfusão sanguínea.

A irradiação pode ser realizada a partir de aparelhos como irradiadores específicos para bancos de sangue, denominados irradiadores de sangue, ou aceleradores lineares e aparelhos de cobalto terapia. (MOROFF; LUBAN, 1997; MERGEN, C. *et al*, 2005)

A técnica empregada para cada tipo de irradiador difere na quantidade, capacidade e tempo que cada um deles leva para que possa incidir a dose necessária para inativação dos linfócitos T, causadores da doença enxerto contra hospedeiro.

Os linfócitos T, uma das células responsáveis pela manutenção do sistema imunológico dos seres vivos, ao entrar em contato com o sistema imunológico dos pacientes transfusionados ocasiona um colapso do mesmo fazendo com que as células T destes pacientes não reconheçam o seu próprio sistema imunológico, o que acarreta em um confronto interno que geralmente leva ao óbito. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001).

Os sintomas da DHCH podem levar dias ou até mesmo meses para se manifestar, desta maneira é classificada como fase *aguda* quando os sintomas são observados nos três primeiros meses após a transfusão. . Após este período, a DHCH é denominada *crônica*. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001).

Cada uma das fases, aguda e crônica, tem suas próprias características patogênicas reagindo de forma diferente em alguns tecidos do receptor. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001).

1.1 Objetivo

Este estudo teve como objetivo geral a análise de dados disponíveis sobre a irradiação de hemocomponentes no estado de São Paulo.

Como objetivos específicos, este trabalho avaliou uma série de fatores relacionados com a irradiação destes hemocomponentes, como método de irradiação, tempo de exposição, taxa necessária para a irradiação completa, irradiação excessiva, forma de estocagem, qual tipo de abordagem na irradiação é mais indicada em relação ao tempo e a demanda, visando a necessidade de cada hemocentro.

Este trabalho também analisou quais os tipos de hemocomponentes mais utilizado em cada região, fazendo também uma comparação entre a demanda local, o programa de controle de qualidade e o risco da doença enxerto contra hospedeiro associada à transfusão com sangue irradiado.

1.2 Justificativa

Os centros de hemoterapia utilizam radiação gama para irradiar hemocomponentes do seu banco de sangue, e cada centro utiliza um método mecânico e físico diferente para a irradiação deste material. Estas técnicas variam desde a utilização de aceleradores lineares, que trabalham com raios-X gerados artificialmente, Bombas de Cobalto-60, que utilizam a

radiação gama proveniente do decaimento de seus átomos radioativos ($Co60$) até irradiadores sanguíneos, que utilizam uma fonte de Césio-137 e, conseqüentemente, também fazem uso da radiação gama para a irradiação sanguínea. Através de uma revisão de cada um dos métodos para que a partir desse trabalho revise-se a melhor técnica para irradiação de hemocomponentes, visando tempo, custo, dose, demanda e armazenamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hemocomponentes

A transfusão sanguínea é um procedimento necessário em todo o mundo por uma série de razões, porém umas das possíveis complicações associadas com este procedimento é a Doença Enxerto Contra Hospedeiro Transfusional (DECHT).

Não existe um método para prever o desenvolvimento da DECHT em pacientes que receberão uma transfusão de sangue total ou de hemocomponentes. Tratando-se de uma doença hematológica, a DECHT está completamente ligada às células sanguíneas dos doadores. Sendo assim, é necessário conhecer as partículas e substâncias que compõem o sangue e seus componentes, denominados hemocomponentes.

O sangue é composto por uma parte celular e outra, líquida, chamada *Plasma*, como ilustra a figura 1 abaixo.

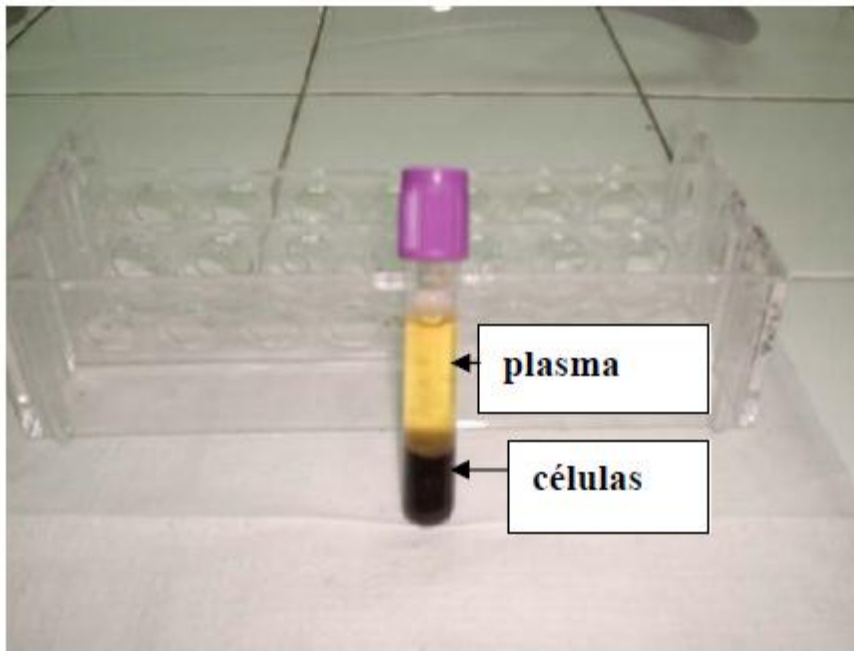


Figura 1: Plasma e Células Sanguíneas. Fonte: SHINOHARA, E. M. G., 2005

No grupo de partículas que constitui a parte celular estão os *eritrócitos* ou *hemácias*, os *leucócitos* ou *glóbulos brancos* e as *Plaquetas*. Eritrócitos são células com o formato de um disco bicôncavo, anucleadas, que apresentam um halo central que é consequência da sua biconcavidade. Os eritrócitos apresentam um diâmetro que varia de $6 \mu\text{m}$ a $8,5 \mu\text{m}$. Sua função é transportar Oxigênio e Gás Carbônico pelo corpo humano. O número de eritrócitos presentes no sangue depende do sexo, assim sendo, homens apresentam mais eritrócitos que mulheres. Este fator é apresentado em uma contagem de referência, onde mulheres adultas apresentam de 4.200.000 a 5.500.000 eritrócitos por μL de sangue enquanto que, homens adultos apresentam de 4.400.000 a 6.000.000 eritrócitos por μL de sangue. (SHINOHARA, E. M. G., 2005)

Os leucócitos correspondem a um grupo de células presentes no sangue periférico. Este grupo é composto por neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos. Os leucócitos variam em número de um indivíduo para outro, mas não dependem do sexo, ou seja, homens e mulheres podem apresentar de 5.000 a 10.000 leucócitos por μL de sangue. Alguns dos leucócitos são chamados de granulócitos, sendo eles os neutrófilos, basófilos e os eosinófilos. Tais células apresentam granulações específicas no citoplasma, diferentemente dos linfócitos e monócitos que não apresentam tais granulações, denominados agranulócitos. (SHINOHARA, E. M. G., 2005)

Os granulócitos que mais estão presentes na circulação sanguínea são os neutrófilos, que representam de 60 a 65% dos leucócitos do sangue de uma pessoa normal. Seu diâmetro é geralmente de $13 \mu\text{m}$, possuem núcleo lobulado segmentado (geralmente 3 lóbulos). Diferentemente, os eosinófilos apresentam-se maiores que os neutrófilos, com diâmetro entre 12 e $17 \mu\text{m}$, e um núcleo geralmente bilobulado. Os basófilos são células brancas mais raras, que apresentam núcleo segmentado e granulações específicas em seu citoplasma tendo forma e tamanho variados. (SHINOHARA, E. M. G., 2005)

Dos agranulócitos presentes na circulação sanguínea os que apresentam maior diâmetro são os monócitos, que apresentam diâmetro de 15 a $18 \mu\text{m}$. Tais células apresentam um núcleo grande sem presença de segmentação e com a delicada cromatina disposta em forma de rede. (SHINOHARA, E. M. G., 2005)

Os linfócitos, organela hematológica agranulócita, é classificado em dois tipos, grandes e pequenos linfócitos. Os linfócitos que apresentarem diâmetro entre 10 e $15 \mu\text{m}$ são denominados grandes linfócitos, seu núcleo tem forma arredondada e excêntrica com cromática densa. Dentro deste grupo estão presentes dois subtipos de linfócitos, os linfócitos NK e os linfócitos T, sendo também presente em termos fisiológicos o linfócito B. Os linfócitos T representam de 65 a 85% da população de linfócitos circulantes, e são originados de organelas da medula óssea que migram para o timo, por isso a nomenclatura de linfócitos "T", onde estas células amadurecem. Os linfócitos B correspondem a uma faixa de 5 a 15% dos linfócitos presentes no sangue e se originam de uma organela da medula óssea onde são maturados. Os linfócitos T e B são responsáveis por secretar citocinas e antígenos específicos. Linfócitos NK (Natural Killer) são encontrados em menor porcentagem dentre as células em circulação, também tem sua origem de uma organela da medula óssea, sendo muito pouco conhecido seu processo de maturação. Sua diferença das demais células linfoides está no fato de que ela destrói células-alvo sem a participação da molécula do complexo de histocompatibilidade principal, agindo sobre células invasoras diversas. (ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001)

Os pequenos linfócitos tem um diâmetro de 7 a $8 \mu\text{m}$ e apresentam núcleo com cromatina densa que ocupa 90% do seu citoplasma. Os linfócitos representam 20 a 30% dos leucócitos presentes na circulação. (SHINOHARA, E. M. G., 2005)

Outros hemocomponentes importantes são as plaquetas. As plaquetas se apresentam como células anucleadas participando do processo de hemostasia, trombose e coagulação,

tendo forma irregular com diâmetro variante de 1 a 3 μ m. O número de plaquetas apresentado no sangue varia entre 150.000 e 400.000 por μ L de sangue. (SHINOHARA, E. M. G., 2005)

As figuras 2 e 3 abaixo ilustram forma e tamanho relativo, referente às Hemácias, Linfócitos e Plaquetas.

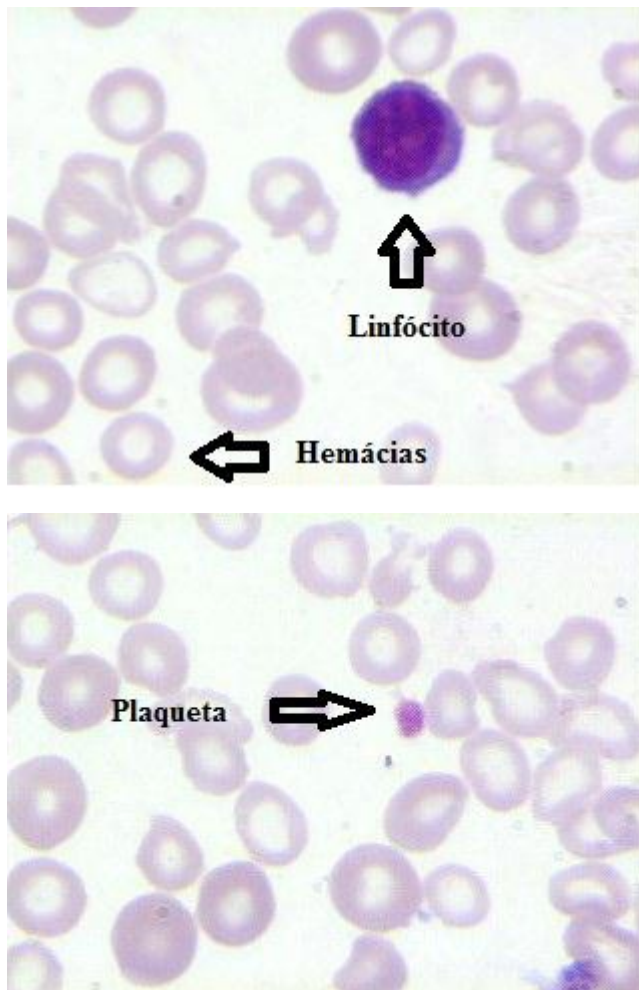


Figura 2 e 3: Hemácias, Linfócitos e Plaquetas. SHINOHARA, E. M. G. Células Sanguíneas.

A figura 4 ilustra a origem das células:

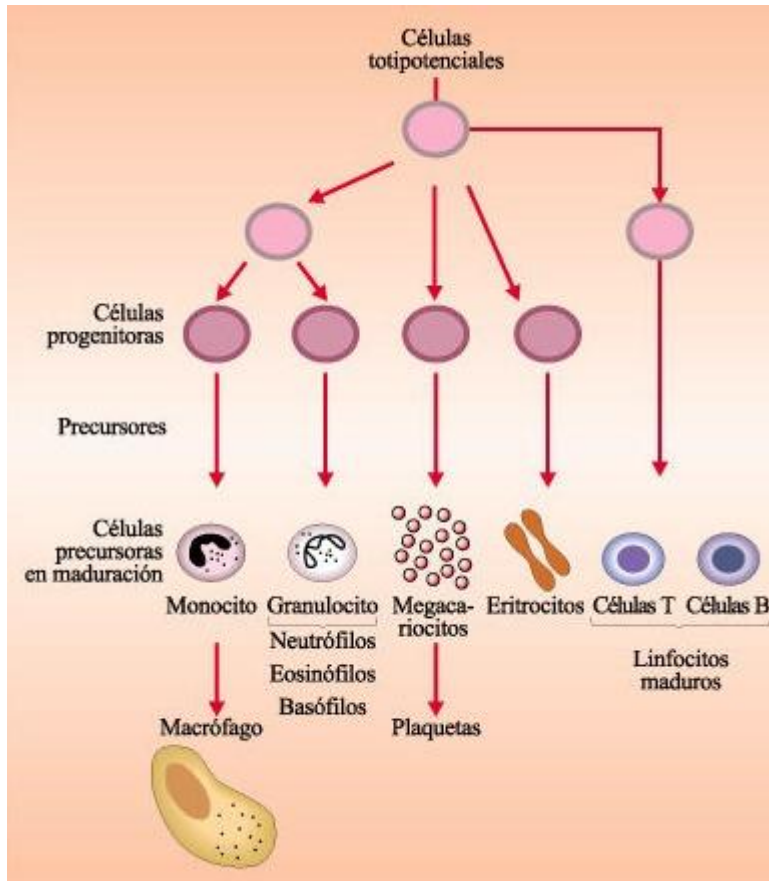


Figura 4: origem das células. Fonte: Atlas de Hematologia, McDONALD, G. A, 1998.

2.2 Doença Enxerto Contra Hospedeiro

Trata-se de uma complicação dos transplantes alogênicos que pode vir a ocorrer desde após alguns dias até após muitos meses precedendo sinais de “pega” do enxerto. Esta complicação tem a denominação de aguda nos primeiros 3 meses e de crônica após este período, sendo que não existe uma linha divisória que defina as formas agudas e crônicas, porém sua patogenia é distinta, pois, segundo Zago, Falcão e Pasquini 2001, “as células T infundidas juntamente com as células progenitoras hematopoiéticas (CHP) reagem diretamente contra alguns tecidos do receptor, determinando a forma aguda com características clínicas próprias”.

A forma aguda está relacionada a lesões tissulares epiteliais, o que leva a um processo inflamatório de intensidade variável, onde, a pele, o trato digestório e o fígado são alvos desta reação e, de acordo com a sua intensidade, classifica-se em 5 estágios (de 0 à IV), sendo os

estágios III e IV os mais graves e com índice elevado de mortalidade. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001).

Na forma crônica, segundo Zago, Falcão e Pasquini, “as células T do doador, são auto reativas, especificamente contra moléculas antigênicas comuns ao receptor e doador, a DECH crônica é estadiada em limitada e extensa”.

A forma limitada às manifestações são localizadas na pele e disfunção hepática, e a forma extensa se caracteriza por lesões cutâneas generalizadas e disfunção hepática com sintomas diversos associados à disfunção. As duas formas, aguda e crônica, estão ligadas à imunodeficiência, podendo ser agravadas pelo uso de imunossuppressores, o que acarreta em uma predisposição à complicações infecciosas, que são as maiores responsáveis pela alta mortalidade relacionada à esta complicação. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001).

2.2.1 Doença Enxerto contra hospedeiro relacionado à transfusão de Sangue

A doença enxerto contra hospedeiro relacionado à transfusão de sangue (DHCHT) é uma reação do tipo grave, potencialmente fatal, sendo responsáveis por esta reação os linfócitos alogênicos T enxertados do doador no receptor. Fazendo parte desta reação todas as transfusões associadas de sangue total, hemácias, granulócitos, plaquetas ou plasma fresco, o que leva tal conduta a ser um agravante no desenvolvimento da DHCHT. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001).

Este processo pode ser desencadeado por reações envolvendo citocinas e células alvo, onde células tronco e células hematopoiéticas são as células alvo, enquanto linfócitos T e NK são responsáveis pela liberação de citocinas e citólise de células alvo, causada pelos linfócitos NK.

Todas estas ocorrências dependem do nível de comprometimento do sistema imunológico do receptor, que pode ser deprimido devido à prematuridade, imunodeficiência congênita, doença hematológica maligna, tumor sólido, neste caso devido ao tratamento com agentes químicos que possam vir a agredir o sistema imune do paciente, ou transplante de medula óssea. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001). O risco de que tal reação ocorra em pacientes que não apresentem quadro de imunocomprometimento é maior se existir maior identidade entre sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) do doador

e receptor, ou seja, se o grau de parentesco for muito alto, como acontecia em transfusões de primos de primeiro grau. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001).

Como afirma Zago, Falcão e Pasquini, 2001, “a irradiação de hemocomponentes com radioisótopos que emitem raios- γ é o único método atualmente aceito para prevenir a DECHT”.

O que leva a todos os hemocomponentes em que se possa estar contido linfócitos T serem irradiados antes da transfusão, mesmo existindo filtros de linfócitos, os concentrados de hemácias leucorreduzidos também devem ser irradiados. (ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R., 2001).

2.3 Radiações Ionizantes

São consideradas Radiações Ionizantes aquelas que possuem energia suficiente para atravessar a matéria e remover elétrons, ionizando os átomos e moléculas. Radiação Ionizante é normalmente dividida em dois grupos: Radiação *Corpuscular* e Radiação *Eletromagnética*. Partículas subatômicas tais como elétrons, prótons, nêutrons, quando formam um feixe, são chamados de radiação corpuscular, por exemplo: emissão alfa ou beta de um elemento radioativo. Como todas as partículas têm uma massa m e uma velocidade v a energia desta radiação corpuscular pode ser calculada através da equação 1, mostrada abaixo.

$$E = \frac{1}{2} \cdot m \cdot v^2 . \quad (1)$$

A radiação eletromagnética consiste em energia em forma de eletricidade ondulatória ou campo magnético, onde *Fótons* são definidos como “pacotes” de radiação eletromagnética. Radiações eletromagnéticas não possuem massa. São enquadradas como radiações eletromagnéticas, todas as radiações que possuem oscilações elétricas e magnéticas, são ondas que viajam numa velocidade e diferem somente no comprimento de suas ondas. Este “comprimento de onda” é normalmente expresso pela letra grega λ . (THRALL, J. H; ZIESSMAN, H. A., 2003)

2.3.1 Raios X

Radiação decorrente principalmente da desaceleração de elétrons em alta velocidade com qualquer tipo de matéria. Os raios X são ondas eletromagnéticas, exatamente como os raios gama, diferindo apenas quanto à origem, pois os raios gama se originam dentro do núcleo atômico, enquanto que os raios X tem sua origem fora do núcleo. (CARRON, W.; GUIMARÃES, O., 2006)

2.3.1.1 Produção de Raios-X

Raios X podem ser produzidos quando elétrons são acelerados em direção a um alvo metálico. A desaceleração do feixe de elétrons próxima ao anodo (alvo) produz dois tipos de raios X. Um deles constitui o *espectro contínuo*, ou *bremsstrahlung* em alemão, e resulta da desaceleração do elétron durante a penetração no anodo. O outro tipo são os *raios X característicos* do material do anodo. (CARRON, W.; GUIMARÃES, O., 2006)

2.3.2 Raios Gama

Os raios gama são produzidos na passagem de um núcleo de um nível excitado para outro de menor energia, e na desintegração de isótopos radioativos em que é emitido o excesso de energia na forma de fótons chamados “Raios Gama”, que apesar de se originarem no núcleo, são de natureza eletromagnética como a luz, ondas de rádio, raios X, etc.

Os raios gama são menos ionizantes, razão de ser mais penetrantes do que os raios Alfa e Beta. A capacidade de ionização é inversamente proporcional a penetração, daí se dizer que as radiações Alfa, Beta e Gama estão entre si quanto ao poder de ionização como 10000, 100 e 1. (THRALL, J. H; ZIESSMAN, H. A., 2003)

2.3.3 Interação de Raios X e Raios Gama com a matéria

A interação de raios gama com a matéria pode ocorrer por meio de três processos: *efeito fotoelétrico*, *espalhamento Compton (efeito Compton)* e *produção de pares*. No processo de efeito fotoelétrico e no de formação de pares os fótons gama podem ser completamente absorvidos, podendo ser espalhados ou defletidos de sua trajetória original

pelo efeito Compton ou o fenômeno de espalhamento Compton, nos quais os fótons perdem parte de sua energia original. (THRALL, J. H; ZIESSMAN, H. A., 2003)

2.3.3.1 Efeito Fotoelétrico

O efeito fotoelétrico também pode ser chamado de *absorção fotoelétrica* por decorrer de uma absorção da energia dos raios-X ou raios gama, que é transferida totalmente para um elétron orbital de um átomo da matéria. (THRALL, J. H; ZIESSMAN, H. A., 2003)

Como descreveu Thrall e Zieessman, 2003, “o fóton deve possuir uma energia maior que a energia de ligação do elétron”. Tal elétron é deslocado de sua órbita para uma órbita mais interna ou o elétron é ejetado do átomo. São chamados *fotoelétrons* todos os elétrons ejetados pelo efeito fotoelétrico. (THRALL, J. H; ZIESSMAN, H. A., 2003)

Esta interação fotoelétrica faz ocorrer uma cascata de elétrons para preenchimento da vacância criada pela ejeção ou migração de elétrons orbitais, gerando uma emissão de raios X característicos. Quando a energia do fóton é maior que a da ligação do elétron, o efeito fotoelétrico ou absorção fotoelétrica ocorre com mais facilidade. (THRALL, J. H; ZIESSMAN, H. A., 2003)

2.3.3.2 Espalhamento Compton

Espalhamento Compton, é a diminuição de energia de um fóton de raios X ou de raio gama, quando ele interage com a matéria, o fóton sofre um desvio de sua direção original e continua a existir, mas com menor energia. A energia é transferida para o elétron fracamente ligado à camada mais externa do átomo e ricocheteada em forma de energia cinética. (THRALL, J. H; ZIESSMAN, H. A., 2003)

2.3.3.3 Produção de Pares

Ao descrever a produção de pares Thrall e Zieessman, 2003, disseram, “a produção de pares requer um fóton com energia mínima de 1.02 MeV (mega elétrons volts). A energia do fóton é convertida em dois elétrons, um negativo e outro positivo”.

2.4 Normas para irradiação de Hemocomponentes

2.4.1 PORTARIA Nº 1.353

Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos.

2.4.2 Artigo 60 da Portaria Nº 1.353

Segundo a portaria, no artigo 60 da mesma: “Os componentes sanguíneos irradiados são componentes celulares que devem ser produzidos utilizando-se procedimentos que garantam que a irradiação tenha ocorrido e que a dose mínima tenha sido de 25 Gy (2.500 cGy).

O objetivo da irradiação é a inativação de linfócitos viáveis dos produtos sanguíneos, e a dose de qualquer ponto do produto não pode ser inferior à 15 Gy (1.500cGy) e nem ultrapassar 50 Gy (5.000 cGy). (PORTARIA Nº 1.353, art. 60)

Todos os hemocomponentes irradiados devem ser rotulados e identificados, constando o processo de irradiação periodicamente. A irradiação deve ser feita em irradiadores próprios (*irradiadores de sangue e hemocomponentes*) e quando não for possível a utilização deste equipamento, podem ser utilizados aparelhos de radioterapia como *Aceleradores lineares* e *Telecobaltoterapia*. A irradiação pode ser feita dentro do próprio serviço de hemoterapia como também em centros contratados pelos mesmos. (PORTARIA Nº 1.353, art. 60).

2.5 Equipamentos para Irradiação de Hemocomponentes

2.5.1 Telecobaltoterapia ou Bomba de Cobalto-60

Refere-se a um equipamento que utiliza uma fonte de Cobalto-60 (Co-60) hermeticamente fechada e blindada, para que seja impedida a passagem da radiação. A fonte emite raios gama com energias de 1,17 MeV e 1,33 MeV. (Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN)

Ao ser utilizada, a fonte é deslocada a uma posição “segura” dentro do cabeçote de proteção do aparelho, que é confeccionado em chumbo e aço inoxidável, e um orifício

permite que um feixe de radiação passe por ele. Ao termino da utilização, a fonte retorna para a posição segura de origem. (CNEN)

2.5.2 Aceleradores Lineares

Este aparelho é o resultado de pesquisas feitas com micro-ondas de radar durante a Segunda Guerra Mundial. É constituído de um tubo de gás rarefeito para aceleração de elétrons, com uma fonte de elétrons numa das extremidades e um alvo de tungstênio na outra. O tubo, de aproximadamente 30 cm, é desenhado especialmente para conduzir ao longo de sua extensão um feixe de micro-ondas, introduzido na mesma extremidade da fonte de elétrons. O feixe de micro-ondas consiste de picos alternados de potenciais positivos e negativos e se move ao longo do tubo com a velocidade da luz. Os elétrons injetados no tubo são atraídos pelos picos positivos e repelidos pelos negativos e assim acelerados em direção ao alvo para produzir raios-X, a fonte de elétrons e o gerador de micro-ondas são energizados simultaneamente, muitas vezes por segundo, por um dispositivo de tempo ou modulador. A frequência com que os feixes de elétrons atingem o alvo depende da frequência do modulador que é controlável. A energia dos fótons gerado pelo acelerador linear varia entre 5 e 25 MeV. (MERGEN, C. et al. 2005). A figura 5 ilustra um acelerador linear convencional.

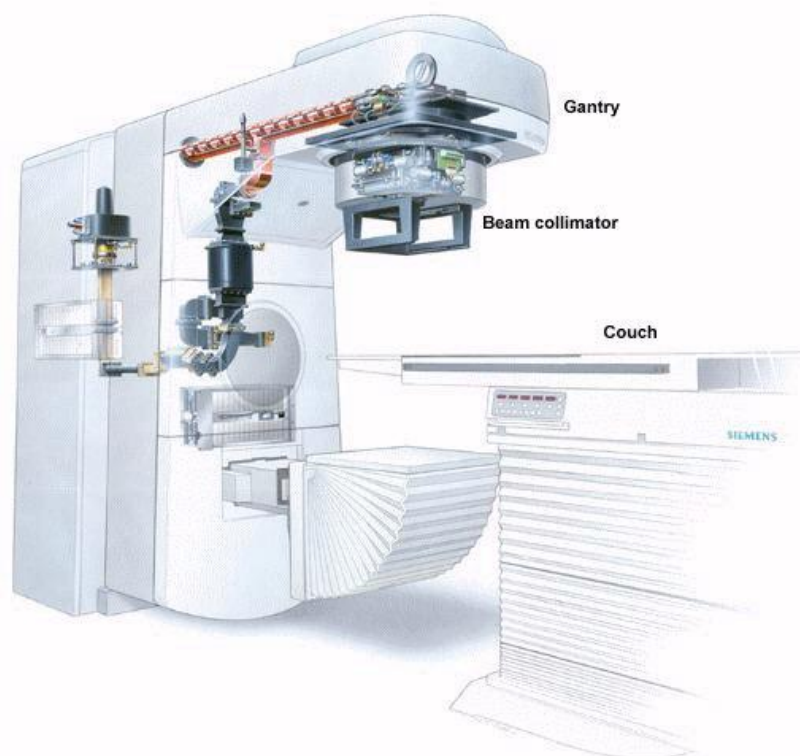


Figura 5: Acelerador linear. Fonte: PPSUS, Banco de Imagens, 2011.

2.5.3 Irradiador de Hemocomponentes (Free-standing irradiator)

O irradiador de hemocomponentes é composto por uma bandeja rotacional, com uma cânula de metal, onde é inserida de uma à quatro fontes de Césio-137 dependendo da marca e modelo, existem aberturas para que o feixe de radiação possa atravessar o produto a ser irradiado, onde o modelo mais comum contém quatro aberturas. A atividade destas fontes são geralmente de 22 a 89 TBq (600-2400 Ci). Os irradiadores empregam uma taxa de dose de 300 a 1000 cGy por minuto. A bandeja rotacional abrigará no momento da irradiação um vasilhame que tem capacidade de armazenar de 1 a 10 bolsas de sangue, dependendo da marca e fabricante, o movimento de rotação da bandeja serve para homogeneizar a dose sobre o produto a ser irradiado. (MERGEN, C. et al. 2005)

Segundo Mergen C. et al, 2005, “além do césio-137, os irradiadores de sangue também utilizam cobalto-60 como fonte emissora de raios gama. Nesse caso, normalmente, 12 fontes de cobalto-60 são configuradas em um arranjo circular”. Assim sendo, devido ao seu arranjo circular e a disposição das fontes, não é necessária a utilização de uma bandeja

rotacional, pois a disposição das fontes fornece homogeneidade da dose nos produtos a serem irradiados. (MERGEN, C. et al. 2005) A Figura 6 ilustra como é um irradiador:



Figura 6: irradiador de hemocomponentes. Fonte: PPSUS, Banco de Imagens, 2011.

3. MATERIAIS E METÓDO

Por ser um método restrito a serviços de hemoterapia, o trabalho foi realizado com o auxílio de revisão de literatura específica.

3.1 Revisões de literatura

Foram realizadas revisões de artigos de periódicos e algumas publicações na rede mundial de computadores, através de bancos de dados *on-line*, podendo estes ser acessados a qualquer tempo para pesquisa e atualização, já que são renovados conforme é produzida a literatura científica, de julho de 2011 a novembro de 2011, que se tratava de guias de irradiação de hemocomponentes para prevenção da Doença Enxerto contra Hospedeiro relacionado à transfusão sanguínea e livros de hematologia e hemoterapia. Ao todo foram utilizados 3 livros, 6 manuais de hemoterapia, 2 tese de doutorado e 21 artigos de periódicos relacionados com o assunto.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) – RDC N° 153, de 14 de Junho de 2004, resolução que rege todos os serviços de hemoterapia do Brasil, e que é vistoriada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e determina o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso de sangue e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea alguns itens do objetivo desse trabalho são satisfeitos, tendo em vista que todos os serviços devem cumprir a resolução, então alguns dos objetivos serão listados e descritos conforme a mesma.

O Anexo 1 da RDC N°153 de 14 de Junho de 2004, afirma que toda a transfusão traz risco a saúde, seja ele imediato ou tardio, e portanto deve ser estreitamente indicado e controlado. Uma das reações tardias mais abrasivas é a Doença Enxerto Contra Hospedeiro.

Então, discutiremos a seguir itens como, armazenamento, método de irradiação, tempo de exposição, qual tipo de abordagem na irradiação é mais indicada em relação ao tempo e a demanda e a considerações de alguns autores em relação à irradiação de hemocomponentes.

4.1 Armazenamento

A RDC N°153 de 14 de Junho de 2004 define que o equipamento destinado à área de armazenamento deve conter no mínimo um congelador com temperatura igual ou inferior a 80°C negativos. O congelador deve ter um sistema que garanta a segurança das bolsas criopreservadas em caso de falha do equipamento ou do fornecimento de energia elétrica. O

armazenamento das células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico (CPHSP) e células progenitoras hematopoéticas da medula óssea (CPHMO) deve ser feito em temperatura igual ou inferior a 80°C negativos. Se as células forem armazenadas em tanques de nitrogênio, ou se houver um sistema de segurança de nitrogênio para congelador mecânico com temperatura igual ou inferior a 135°C negativos, a área de armazenamento deve contar também com:

- a) Visualização externa do seu interior.
- b) Sistema exclusivo de exaustão externa, ou janela, que permita o intercâmbio de ar entre a área de armazenamento e o ambiente externo do prédio.
- c) Sensores do nível de oxigênio ambiental com alarmes interno e externo.
- d) Alarmes interno e externo que alertem para possíveis falhas no suprimento de nitrogênio líquido e ou do equipamento de armazenamento.

A que discrimina os hemocomponentes irradiados:

- a) O sangue total e o concentrado de hemácias irradiado podem ser utilizados até, no máximo, 28 dias após a data da irradiação, desde que a validade original do componente seja respeitada.
- b) Os concentrados de plaquetas e os concentrados de granulócitos irradiados mantêm as suas datas de validade original.

A bolsa plástica deve ser específica para criopreservação e, no armazenamento, deve ser protegida por um estojo adequado. A figura 7 representa bolsas de hemocomponentes sendo armazenadas:



Figura 7: exemplo de armazenamento de hemocomponentes. Fonte: PPSUS, Banco de Imagens, 2011.

4.2 Métodos de Irradiação

Segundo a RDC N°153 de 14 de Junho de 2004, a dose de irradiação administrada deve ser de 25 Gray sobre o plano médio da unidade irradiada. As unidades irradiadas devem ser adequadamente rotuladas e identificadas, e o processo de irradiação deve ser validado periodicamente, conforme ilustra a figura 8:



Figura 8: exemplo de rotulo de bolsa de sangue. Fonte: PPSUS, Banco de Imagens, 2011.

A irradiação deve ser feita, preferencialmente, em irradiador de células, próprio para irradiação de sangue componente; quando esse aparelho não estiver disponível, a irradiação pode ser feita em acelerador linear usado para tratamento de radioterapia.

O controle de qualidade da fonte radioativa do equipamento deve ser realizado e documentado, no mínimo anualmente.

4.2.1 Roteiro de Irradiação

Existem duas abordagens diferentes, uma para o irradiador de hemocomponentes e outra para quando aparelhos de radioterapia como o Acelerador linear é usado.

Quando o irradiador de hemocomponentes é usado, são inseridas até quatro bolsas de hemocomponentes dentro do cilindro de metal, que será inserido dentro do irradiador e a dose de 25Gy será aplicada aos hemocomponentes. As figuras 9 e 10 ilustram as fases da irradiação, que são os cilindros de metal e a inserção no irradiador:



Figura 9: Cilindros de Metal. Fonte: PPSUS, Banco de Imagens, 2011.



Figura 10: Inserção do cilindro de metal contendo hemocomponentes. PPSUS, Banco de Imagens, 2011.

Quando os aparelhos de Teleterapia são utilizados, a quantidade de até 8 bolsas de hemocomponentes são utilizadas no campo máximo do aparelho, à uma distância de 80cm do ponto central do campo, e a dose de 25Gy é aplicada aos hemocomponentes, o que dura cerca de 1 hora para atingir os 25Gy necessários, uma colocação importante é que se existe uma rotina nos aparelhos de Teleterapia para a radioterapia, ela dever ser mudada para atender a irradiação de hemocomponentes, para acelerar esse processo alguns autores desenvolveram uma técnica com uma caixa de acrílico que será comentado no próximo item.

4.3 Tempos de Exposição

O Tempo de exposição necessário é aquele que satisfaz a condição de que no mínimo 25 Gy sejam depositados nas bolsas de sangue e que 15 Gy sejam liberados em todas as partes das bolsas, porém alguns autores como Mergen. C, et Al. 2005, afirmam que quando os hemocomponentes são irradiados em aparelhos de um único campo, não ocorre uma homogeneização na distribuição espacial das doses no volume a ser irradiado, a equipe de

Mergen. C, et Al. 2005, fez testes com detectores termoluminescentes para realizar a dosimetria no campo de irradiação em meio aos volumes a serem irradiados e verificou a veracidade do fato de não ocorrer a homogeneização da dose.

Outro grupo de pesquisadores utilizou a mesma técnica e afirmou que a dose mínima de 15Gy foi atingida, porém o Grupo de Seren, M. E. G. utilizou água ao invés de sangue nas bolsas avaliadas para a irradiação em campo único, o que deixa uma dúvida sobre a real eficácia da medida de dose.

Uma pesquisa inédita utilizando uma caixa de Acrílico ou polimetil-metacrilato (PMMA), para que a dose fosse atingida, porém a distância principal de 80cm não era obedecida e a caixa de PMMA era colocada sobre a cabeça do acelerador linear e utilizavam um limiar maior, de 28 à 32Gy, e esperam o resultado mínimo de 15Gy, verificando que a utilização da caixa de PMMA para a irradiação pode ser uma alternativa em casos onde os centros de hemoterapia não tenham irradiadores de hemocomponentes (Free-Standing irradiator). As figuras 11 e 12 ilustram as bolsas de hemocomponentes na caixa de PMMA e a caixa colocada sobre a cabeça:



Figura 11: Caixa de PMMA contendo bolsa de hemocomponentes. Fonte: PINNARÒ, P et al, 2011.



Figura 12: Caixa de PMMA sobre a cabeça do acelerador linear. Fonte: PINNARÒ, P et al, 2011.

4.4 Demanda por Hemocomponentes

O Estado de São Paulo tem hemocentros públicos e particulares distribuídos por todo o seu território, onde são irradiados hemocomponentes e foi verificada a demanda de todo o estado por células irradiadas, retirando a informação do Caderno de Informação da Produção Hemoterápica (CIPH) no Brasil, feito pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

As cidades do estado e São Paulo que são analisadas no CIPH são: São Paulo, Americana, Araraquara, Assis, Barretos, Barueri, Bertioga, Botucatu, Campinas, Campo Limpo Paulista, Carapicuíba, Casa Branca, Cubatão, Diadema, Divinolândia, Ferraz de Vasconcelos, Franco da Rocha, Guarulhos, Itanhaém, Itapetininga, Itapira, Itaquaquecetuba, Laranjal Paulista, Marília, Mauá, Mirandópolis, Osasco, Paulínia, Peruíbe, Piracicaba, Promissão, Ribeirão Preto, Rosana, Salto, Santo André, Santos, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul, Sorocaba, Sumaré e Vargem Grande Paulista.

Totalizando a demanda por hemocomponentes é baixa, com um total de 0,03% de transfusões ambulatoriais de todos os outros procedimentos realizados nos hemocentros das

cidades de São Paulo com hemocentros, e de 3,58% em procedimentos de transfusão hospitalar. Conforme ilustra tabela-figura 13 abaixo:

FREQUÊNCIAS E PERCENTUAIS DOS PROCEDIMENTOS DE TRANSFUÇÃO AMBULATORIAL, POR TIPO DE HEMOCOMPONENTE, SÃO PAULO, 2008

Procedimento	SUS				Privado não Contratado		Total	
	Publico		Privado Contratado		N°	%	N°	%
	N°	%	N°	%				
Concentrado de Granulocitos	49	0,04%	2	0%	0	0%	51	0,03%
Concentrado de Hemacias	69.750	58,47%	46.519	74,15%	0	0%	116.269	63,87%
Concentrados de Plaquetas	20.243	16,97%	8.543	13,62%	0	0%	28.786	15,81%
Crioprecipitado	3.855	3,23%	332	0,53%	0	0%	4.187	2,30%
Plaquetas por Aferese	1.323	1,11%	2.902	4,63%	0	0%	4.225	2,32%
Plasma Fresco	21.883	18,34%	4.156	6,62%	0	0%	26.039	14,30%
Plasma Isento de Crioprecipitado	1.199	1,01%	26	0,04%	0	0%	1.225	0,67%
Sangue/Componentes Irradiados	0	0%	53	0,08%	0	0%	53	0,03%
Unidade de Sangue Total	993	0,83%	205	0,33%	0	0%	1.198	0,66%
	119.295	100%	62.738	100%	0	0%	182.033	100%

Fonte: Ministério da Saúde/SAS, Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

FREQUÊNCIAS E PERCENTUAIS DOS PROCEDIMENTOS DE TRANSFUÇÃO HOSPITALAR, POR TIPO DE HEMOCOMPONENTE, SÃO PAULO, 2008

Procedimento	SUS				Privado não Contratado		Total	
	Publico		Privado Contratado		N°	%	N°	%
	N°	%	N°	%				
Concentrado de Granulocitos	2.325	0,91%	4.843	1,31%	0	0%	7.168	1,08%
Concentrado de Hemacias	127.313	49,65%	184.152	49,77%	18.662	53,51%	330.127	49,92%
Concentrados de Plaquetas	48.725	19%	58.269	15,75%	4.792	13,74%	111.786	16,90%
Crioprecipitado	2.577	1,01%	9.475	2,56%	1.095	3,14%	13.147	1,99%
Plaquetas por Aferese	216	0,08%	113	0,03%	1.792	5,14%	2.121	0,32%
Plasma Fresco	38.274	14,93%	70.677	19,10%	8.532	24,46%	117.483	17,77%
Plasma Isento de Crioprecipitado	2.650	1,03%	3.934	1,06%	0	0%	6.584	1%
Sangue/Componentes Irradiados	2.737	1,07%	20.943	5,66%	0	0%	23.680	3,58%
Unidade de Sangue Total	31.580	12,32%	17.620	4,76%	3	0,01%	49.203	7,44%
TOTAL	256.397	100%	370.026	100%	34.876	100%	661.299	100%

Fonte: Ministério da Saúde/SAS, Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Figura 13: Frequências percentuais dos procedimentos de transfusão. Ministério da Saúde, 2008.

4.5 Considerações de Alguns Autores

Autores que pesquisaram e pesquisam a Doença Enxerto contra Hospedeiro fizeram considerações sobre as técnicas atuais de irradiação de hemocomponentes, pois como garante Anderson C. et al, a utilização de irradiação gama de até 25Gy só reduz a resposta mitótica de

90% dos linfócitos T e que uma dose maior que 50Gy diminuí a resposta mitótica em 98,5% dos linfócitos T sem causar danos às outras células presentes no processo de irradiação.

Anderson C. et al, também afirma que mais pesquisas devem ser desenvolvidas nesta área, já que em suas pesquisas, pacientes que receberam hemocomponentes irradiados manifestaram a Doença Enxerto Contra Hospedeiro.

5. CONCLUSÃO

Após uma revisão de todos os métodos de prevenção contra a Doença Enxerto Contra Hospedeiro, verificou-se que a mais eficaz é, sem dúvidas, a irradiação de hemocomponentes, e que a técnica deve ser melhorada e mais pesquisas devem ser desenvolvidas para que a dose final possa ser alcançada com o maior êxito sem que haja manifestação tegumentar, pois apesar de sua grande eficácia, ainda existem chances de ocorrer “a pega” do enxerto mesmo com a irradiação de hemocomponentes.

A irradiação também deveria ser adotada como padrão pré-transfusional, para garantir que em todo e qualquer tipo de transfusão não haja manifestação da Doença Enxerto Contra Hospedeiro.

No caso de centros que não possuem seu próprio *Free-Standing Irradiator*, deve ser explorada a técnica de utilizar uma bandeja de PMMA, pois como foi dito anteriormente, observa-se uma melhoria na eficácia e no custo da irradiação, porém um *modus operandi* deve ser construído para que a prática não atrapalhe as rotinas de cada centro de radioterapia que poderiam emprestar seus aparelhos para a irradiação.

6. REFERÊNCIAS

ALTER, H. J.; KLEIN, H. G. The hazards of blood transfusion in historical perspective. **Blood**, v 112, 2617 – 2626, 2008. Disponível em: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/112/7/2617.full.html>> Acesso em: 18 Ago., 2011.

ANDERSON, K. C. et al. Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood**, v 77, 2096 – 2102, 1991.

ASAI, T. et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan. **Transfusion Medicine**, v 10, 315 – 320, 2000.

BOGHI, C. **Desenvolvimento de procedimentos e metodologia de controle para aplicação de boas práticas de fabricação (BPF) na irradiação de sangue humano**. 2008. 69 páginas. Mestrado em tecnologia nuclear – IPEN, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BORDIN, J. O. Reações Adversas Tardias. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1ª Edição. São Paulo; Rio de Janeiro; Belo Horizonte: Editora Atheneu, 2001. Capítulo 88, 1029 - 1034.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Reações Transfusionais. In: **Investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas**. 1ª Edição. Brasília – DF: ANVISA, 2007. Capítulo 6, 77 – 80.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Anvisa nº 153, de Junho de 2004. Dispõe sobre o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos**. Brasília, 2004

BRASIL. Ministério da Saúde. **PORTARIA Nº 1.353, DE 13 DE JUNHO DE 2011: Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos**. Brasília, Junho de 2011.

CARRON, W.; GUIMARÃES, O. Radioatividade e Física Nuclear. In: CARRON, W.; GUIMARÃES, O. **FÍSICA: Volume Único**. 2ª Edição. São Paulo: Moderna, 2003. Capítulo 36, 310 – 319.

CHAPMAN, J. et al. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Transfusion Medicine**, v 6, 261 – 271, 1996.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Energia Nuclear**. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br>>. Acesso em: 24-Set-2011

GÓES et al. Quality control of blood irradiation: determination T cells radiosensitivity to cobalt-60 gamma rays. **Transfusion**, v 46, 34 – 40, 2006.

GÓES et al. Quality control system for blood irradiation using a teletherapy unit. **Vox Sanguinius**, v 86, 105 – 110, 2004.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS. Universidade Federal do Paraná. **Orientações em transfusão sanguínea**. 2ª Edição. 2007. 10 páginas.

HOSPITAL SIRIO LIBANÊS. **Padronização para utilização de sangue e hemocomponentes em adultos, no hospital sírio libanês**. 1ª Edição. 24 páginas. Disponível em: <www.hsl.org.br> Acesso em: 27 de out., 2011.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO. Universidade Federal do Ceará. **Manual de Hemotransfusão**. 2º Edição. 2008. 25 páginas. Disponível em: <http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca_cientifica/1193857709_66_0.pdf> Acesso em: 28 out., 2011.

LANDI, E. P.; de OLIVEIRA, J.S.R. Doença do enxerto contra o hospedeiro pós-transfusional – guia para irradiação gama de hemocomponentes. **Rev Ass Med Brasil**, v 45, 261 - 272, 1999.

McDONALD, G.; PAUL, J.; CRUICKSHANK, B. **Atlas de Hematología**. 5ª Edição. Madrid: Panamericana, 1998. 277 páginas.

MERGEN, C. et al. Dosimetria do sangue irradiado com equipamento de cobaltoteleterapia. **Disc. Scientia**, v 6, 67 - 77, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia para uso de hemocomponentes**. 1ª Edição Brasília – DF: MS, 2008. 125 páginas.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Indicações dos imunobiológicos dos CRIE. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual dos centros de referencia para imunobiológicos especiais**. 3ª Edição. Brasília- DF: MS, 2006. Capítulo 2, 71 – 73.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. São Paulo. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sangue e Hemoderivados: Rede Física – Serviços de hemoterapia, produção Hemoterápica, matriz de indicadores**. 1ª Edição. Brasília – DF: MS. 2009. Capítulo 34, 135 – 138.

MOROFF, G.; LUBAN, N. L. C. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. **Transfusion Medicine Reviews**, v 11, 15 - 26, 2006.

OLIVEIRA, L. C. O.; COZAC, A. P. C. N. C. Reações Transfusionais: Diagnóstico e Tratamento. **Medicina, Ribeirão Preto**, v 36, 431 – 438, 2003.

MYLLYPERKIÖ, M. H. et al. Gamma-irradiation-induced DNA single and double-strand breaks and their repair in chronic lymphocytic leukemia cells of variable sensitivity. **Hematol. Cell Ther**, v 41, 95 – 103, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10456439>>. Acesso em: 28 Ago, 2011.

PARANÁ. **História da Hemoterapia**. 2011. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=165>> Acesso em: 17 Nov., 2011

PASQUINI, R. Fundamentos e Biologia do transplante de células hematopoiéticas. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1ª Edição. São Paulo; Rio de Janeiro; Belo Horizonte: Editora Atheneu, 2001. Capítulo 83, 913-934.

PELSZYNSKI, M. M. et al. Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implications for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood**, v 83, 1683-1689, 1994.

PINNARÒ, P et al. Implementation of a new cost efficacy method for Blood irradiation using a non-dedicated device. **Journal of Experimental & Clinical Research**, v 30, 1 – 6, 2011.

PINTO, N. G. V. **Estudo dos efeitos da irradiação em sangue total, matriz celular e plasma usando espalhamento coerente de raios X e fluorescência de raios X por reflexão total**. 2008. 116 páginas. Doutorado em ciências em engenharia nuclear, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

PROGRAMA DE PESQUISA PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Banco de Imagens**. Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. 2011. Disponível em: < <http://ppsus.cederj.edu.br/site/ir?acao=0>> Acesso em: 12 Out. 2011.

SELTSAM. A, MÜLLER, T. H. UVC irradiation for pathogen reduction of platelet concentrates and plasma. **Transfus. Mod. Hemother.**, v 38, 43 – 54, 2011.

SEREN, M. E. G. ; Coelho, R.F. ; GILLI, S. C. O. . Medida de Dose na Superfície de Bolsas de Sangue Irradiadas Utilizando Dosimetria TL para Controle de Irradiação. In: XI Congresso Brasileiro de Física Médica, 2006, Ribeirão Preto/SP. **Anais do XI CBFM**, 2006.

SHINOHARA, E. M. G. Células Sanguíneas. **Disciplina de Hematologia Clínica**, 1 - 4, 2005.

SILVA, M. M.; BOUZAS, L. F. S.; FILGUEIRA, A. L. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. **An Bras Dermatol**, v 80, 69 – 80, 2005.

THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. Princípios Básicos. In: THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. **Medicina Nuclear**. 2ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2003. 1º Capítulo, 3-15.

VIZONI, S. L. et al. Papel das citocinas na imunopatogênese da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, v 30, 142 – 152, 2008.

ZOLA, P. A.; NETO, D. S. Doença do Enxerto versus hospedeiro hepática. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, v 22, 65 – 66, 2000.