



## ARTIGO ORIGINAL

## *Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica*

### *Clinical and epidemiological analysis of bone marrow transplantation in a pediatric oncology unit*

Cláudio Galvão de Castro Jr.<sup>1</sup>, Lauro José Gregianin<sup>2</sup>, Algemir Lunardi Brunetto<sup>3</sup>

#### Resumo

**Objetivos:** Descrever o perfil e as complicações agudas mais importantes das crianças que receberam transplante de medula óssea no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Casística e métodos:** Análise retrospectiva de 41 pacientes, menores de 21 anos, transplantados entre agosto de 1997 até junho de 2002. Deste total, 20 pacientes receberam transplante alogênico, e 21 transplante autogênico.

**Resultados:** No transplante de medula óssea alogênico, a média de idade foi de  $8,9 \pm 5,4$  anos, sendo 12 pacientes do sexo masculino. As fontes de células foram: medula óssea, 12; sangue periférico, 5; e sangue de cordão umbilical não aparentado, 3. As doenças tratadas foram: leucemia linfóide aguda em 7 pacientes, leucemia mielóide crônica em 2, leucemia mielóide aguda em 4, síndrome mielodisplásica em 2, linfoma de Burkitt em 1, anemia aplástica grave em 1, anemia de Fanconi em 1, síndrome Chediak-Higashi em 1, e imunodeficiência congênita combinada grave em 1. Um paciente desenvolveu doença do enxerto contra hospedeiro aguda grau 2, três pacientes grau 4, e outros três desenvolveram doença do enxerto contra hospedeiro crônica. Todos haviam recebido sangue periférico como fonte de células. A sobrevida global aos 4 anos foi de  $70,0 \pm 10,3\%$ . A principal causa do óbito foi doença do enxerto contra hospedeiro, em três pacientes, e sepse, em outros três. Todos os óbitos ocorreram antes do centésimo dia. Um dos pacientes que recebeu sangue de cordão umbilical não aparentado está vivo, em bom estado e sem uso de medicações 3 anos e 6 meses pós-transplante. No transplante de medula óssea autogênico, a média de idade foi de  $8,7 \pm 4,3$  anos, sendo 11 pacientes do sexo masculino. As fontes de células foram: sangue periférico, 16; medula óssea, 3; sangue periférico mais medula óssea, 2. As doenças tratadas foram: tumor de Wilms em 5 pacientes, tumores da família do sarcoma de Ewing em 4, neuroblastomas em 3, linfomas de Hodgkin em 3, rhabdomyosarcomas em 2, tumor neuroectodérmico primitivo do sistema nervoso central em 2, linfoma não-Hodgkin em 1, e leucemia mielóide aguda em 1 pacien-

#### Abstract

**Objectives:** To describe the demographics and the most important acute clinical complications in patients undergoing bone marrow transplantation in the Pediatric Oncology Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

**Material and methods:** A retrospective analysis was performed including 41 patients treated between August 1997 and June 2002. Twenty patients received allogeneic transplants (AG) and 21 received autologous transplants (AT).

**Results:** The mean age of AG patients was  $8.9 \pm 5.4$  years. Twelve patients were male. Stem cell sources were: bone marrow in 12 patients; peripheral blood in 5; and unrelated cord blood in 3. The diseases were acute lymphoid leukemia in 7 patients; acute myeloid leukemia in 4; chronic myeloid leukemia in 2; myelodysplastic syndrome in 2; Burkitt's lymphoma in 1; severe combined immunodeficiency in 1; Chediaki-Higashi syndrome in 1; Fanconi anemia in 1; and aplastic anemia in 1. One patient developed grade II acute graft-versus-host-disease (GVHD), and three patients had grade IV GVHD. Three patients developed chronic GVHD. In all of them, the cell source was peripheral blood. Survival in this group was  $70.0 \pm 10.3\%$ . The main cause of death was GVHD in three patients and sepsis in another three. All deaths occurred before day 100. One of the patients who received unrelated cord blood is alive 3.5 years after the transplantation. In AG patients, mean age was  $8.7 \pm 4.3$  years. Eleven patients were male. The stem cell sources were: peripheral blood in 16; bone marrow in 3; and peripheral blood + bone marrow in 2. The diseases were: Wilms' tumor in 5 patients; Ewing's sarcoma family tumors in 4; neuroblastoma in 3; Hodgkin's disease in 3; non-Hodgkin's lymphoma in 1; rhabdomyosarcoma in 2; neuroectodermic tumor of the central nervous system in 2; acute myeloid leukemia in 1. Survival in this group was  $59.4 \pm 11.7\%$ . Five patients died due to tumor relapse, 2 patients due to sepsis and one patient died in remission 20 months after bone marrow transplantation due to infection. In the whole group, the most common toxicities were vomiting, mucositis, diarrhea and abdominal pain. Infections were

1. Médico oncologista pediatra. Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Médico oncologista pediatra. Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Pediatria da Faculdade de Medicina, UFRGS.

3. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professor adjunto da Faculdade de Medicina da UFRGS. Professor titular da Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil. Mestre e Doutor pela Universidade de Newcastle upon Tyne – Inglaterra.

te. A sobrevida global aos 4 anos está em  $59,4 \pm 11,7\%$ . Cinco óbitos tiveram como causa a progressão da doença de base, um óbito ocorreu devido à infecção 20 meses pós-transplante, e dois óbitos foram precoces por sepse. As toxicidades mais comuns em ambos os grupos foram vômitos, mucosite, diarreia e dor abdominal. Infecções foram documentadas em 58,5% dos pacientes, e 46,9% tiveram no mínimo um agente isolado na hemocultura. O tempo de enxertia de neutrófilos e plaquetas correlacionou-se com o número de células progenitoras infundidas.

**Conclusão:** A sobrevida de nossos pacientes é semelhante à encontrada na literatura de outros serviços nacionais e internacionais. Não encontramos diferença entre os dois tipos de transplante com relação às toxicidades agudas e às infecções.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(5):413-22:* Transplante de medula óssea, câncer infantil, sangue de cordão umbilical, células progenitoras hematopoiéticas.

recorded in 58.5% of the patients. In 46.9%, at least one pathogen was isolated in the blood culture. The time required for neutrophil and platelet engraftment was correlated to the number of hematopoietic stem cell infused.

**Conclusion:** The overall survival in our patients is similar to that reported in the literature. We did not find differences between AT and AG patients regarding acute toxicities and infections.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(5):413-22:* Bone marrow transplantation, pediatric cancer, umbilical cord blood, hematopoietic stem cell.

## Introdução

O transplante de medula óssea (TMO) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de restabelecer a função medular<sup>1</sup>.

Nesse artigo, apresentamos apenas uma descrição sobre a experiência com TMO no Brasil, já que, recentemente, publicamos uma ampla revisão sobre esse assunto<sup>2</sup>.

Embora dados sobre o TMO em crianças, suas complicações e prognóstico estejam disponíveis na literatura internacional, a maioria dessas informações provêm de países desenvolvidos. O TMO é realizado em nosso país desde a década de 70<sup>3</sup>, porém poucos trabalhos foram publicados a respeito da experiência, peculiaridades e complicações das crianças e adolescentes submetidos ao TMO no Brasil<sup>4</sup>.

Consideramos importante conhecer o perfil epidemiológico das crianças e adolescentes submetidos ao TMO em nosso meios e as complicações relacionadas ao procedimento.

## Transplante de medula óssea no Brasil

Com a finalidade de conhecer o panorama do TMO em crianças no Brasil, entramos em contato com as principais instituições que realizam este tipo de procedimento. Os dados que apresentaremos referem-se aos serviços que responderam ao nosso questionamento, fornecendo informações atualizadas, artigos, teses ou dissertações.

O serviço pioneiro na realização de TMO no Brasil é o do Hospital de Clínicas de Curitiba<sup>3</sup>. Considerando-se o período de outubro de 1979 a outubro de 2002, o serviço de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas de Curitiba já realizou 524 transplantes alogênico em pacientes com idade inferior a 18 anos<sup>5</sup>. A idade mediana foi de 11 anos. A sobrevida está em 51,5%, com uma mediana de acompanhamento de 2.113 dias. As doenças mais frequentes foram anemia aplástica grave em 181 pacientes (34,5%),

anemia de Fanconi em 92 (17,6%), leucemia linfóide aguda (LLA) em 70 (13,3%) e leucemia mielóide aguda (LMA) em 69 (13,2%)<sup>5</sup>.

Seber e cols., do serviço de transplante de medula óssea do Instituto de Oncologia Pediátrica, vinculado ao Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer e à Universidade Federal de São Paulo, também cedeu-nos informações a respeito de seus pacientes<sup>6</sup>. Entre maio de 1999 a novembro de 2002, 26 pacientes receberam transplante alogênico e 23 autogênicos, com uma mediana de acompanhamento de 455 dias, com sobrevida de 65,4% no TMO alogênico e de 52,4% no autogênico<sup>6</sup>.

Pallotta Filho<sup>4</sup> analisou os transplantes de medula óssea realizados entre fevereiro de 1988 e fevereiro de 1998 no Complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dezoito pacientes realizaram transplante autogênico e 71 alogênico. A sobrevida global foi de 54,4%, sendo de 56% nos pacientes submetidos ao TMO alogênico e 48% nos submetidos ao autogênico. O tempo mediano de sobrevida global de todo o grupo foi de 1.763 dias<sup>4</sup>.

Azevedo, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, enviou dados a respeito de 60 TMO alogênicos em crianças e adolescentes desde 1995, com uma mediana de acompanhamento de 628,3 dias. A sobrevida global está em 71%<sup>7</sup>. Os 23 pacientes com leucemia tratados no Hospital Amaral Carvalho de Jaú, São Paulo, tiveram uma sobrevida global de 73,9%, com uma mediana de acompanhamento de 162 dias<sup>8</sup>.

## Objetivos

### Objetivo geral

Descrever o perfil epidemiológico e o perfil das principais complicações clínicas dos pacientes submetidos ao TMO no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Objetivos específicos**

- Descrever as principais toxicidades agudas relacionadas ao TMO.
- Descrever a incidência e etiologia dos diversos tipos de infecção que ocorrem durante a primeira internação para o TMO.
- Descrever a incidência da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) nas formas aguda e crônica.
- Correlacionar o número de células totais e número de células CD 34 positivas infundidas com o tempo para a enxertia de neutrófilos e plaquetas.
- Avaliar a sobrevida global deste grupo de pacientes.

**Casuística e métodos**

Estudo de coorte histórico, com revisão de prontuários.

**Crêterios de inclusãõ**

- Idade inferior a 21 anos no dia da infusão das células progenitoras hematopoiéticas.
- Ter sido submetido a um TMO autogênico ou alogênico sob a responsabilidade do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, há, no mínimo, 100 dias, considerando-se a data da última análise de sobrevida.

**Crêterios de exclusãõ**

- Pacientes com prontuários inadequadamente preenchidos, nos quais as informações essenciais sobre o TMO não pudessem ser obtidas.

As toxicidades foram graduadas de acordo com os critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional do Câncer Americano (*Common toxicity criteria / National Health Institute CTC/NCI*)<sup>9</sup>.

**Análise estatística**

Foi realizada análise descritiva, utilizando-se a média, o desvio padrão e, quando necessário, a mediana, com o respectivo intervalo interquartil, para variáveis quantitativas e valores absolutos e percentuais para variáveis categóricas.

Construímos as curvas de sobrevida de acordo com as técnicas de Kaplan Meier, usando o *log rank* para avaliar as diferenças.

O teste *t* de Student foi aplicado para as distribuições normais, e o teste de Mann Whitney em distribuições assimétricas.

Calculamos a correlação de Spearman para variáveis contínuas, quando procedente. O teste do qui-quadrado foi aplicado para análise de variáveis categóricas.

Adotamos o nível de significância de 0,05. Foram utilizados os programas EPI-Info 6, SPSS 10 e PEPI 3 para análise estatística.

**Resultados****Características gerais dos pacientes**

Foram tratados 41 pacientes entre 1º de agosto 1997 e 30 de junho de 2002, sendo 17 alogênicos, com doador aparentado totalmente compatível, três alogênicos não aparentados, e 21 autogênicos. Todos estes pacientes foram considerados para a análise.

Os dados demográficos estão sumarizados na Tabela 1. A idade variou entre 0,6 a 20 anos, com uma média de 8,9 ± 4,9 anos, sendo semelhante nos pacientes submetidos ao transplante autogênico e alogênico. Houve um predomínio discreto do sexo masculino (56,1%). Vinte e um pacientes foram procedentes de Porto Alegre e da Grande Porto Alegre, 11 do interior do Rio Grande do Sul, oito de Santa Catarina e um de Pernambuco.

**Tabela 1** - Características gerais dos pacientes submetidos ao TMO no serviço de oncologia pediátrica do HCPA

		Autogênico	Alogênico	Total	p
<b>Sexo</b>	Masculino	11	12	23 (56,1%)	0,859
	Feminino	10	8	18	
<b>Idade (anos)</b>	Média ± DP*	8,7 ± 4,3	8,9 ± 5,4	8,9 ± 4,90,991	
	Amplitude	2,2 a 17,0	0,6 a 20,0	0,6 a 20,0	
<b>Raça</b>	Branca	19	15	34 (82,9%)	0,367
	Parda	2	3	5 (12,3%)	
	Oriental	0	1	1 (2,4%)	
	Negra	0	1	1 (2,4%)	

\* Desvio padrão.

**Doenças primárias**

A Tabela 2 sumariza os diagnósticos primários desses pacientes. Nos pacientes submetidos ao transplante alogênico, houve predomínio das leucemias agudas; nos transplantes autogênicos, o predomínio foi de tumores sólidos.

**Tabela 2** - Doenças primárias dos pacientes submetidos ao TMO

Doença	n
<b>Alogênico</b>	<b>20</b>
LLA	7
LMA	4
LMC em 1ª fase crônica	2
Mielodisplasia	2
Anemia aplástica grave	1
Anemia de Fanconi	1
Linfoma de Burkitt - Doença refratária	1
Doença de Chediaki Higashi	1
Imunodeficiência combinada grave	1
<b>Autogênico</b>	<b>21</b>
Tumor Wilms	5
Tumores da família do sarcoma de Ewing	4
Linfomas	4
Neuroblastoma	3
Tumor primitivo neuroectodérmico do sistema nervoso central / meduloblastoma	2
Rabdomiossarcoma metastático	2
LMA 2ª remissão	1

LLA: leucemia linfóide aguda, LMA: leucemia mielóide aguda, LMC: leucemia mielóide crônica.

**Regimes de condicionamento**

Nos transplantes alogênicos utilizamos a combinação bussulfano mais melfalano em cinco pacientes, e bussulfano com ciclofosfamida em seis. Os regimes com irradiação corporal total foram utilizados exclusivamente nos pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) submetidos ao TMO alogênico. A combinação ciclofosfamida, bussulfano e etoposide foi utilizada em um lactente com LLA e em um paciente com mielodisplasia. Os quatro pacientes com linfomas Hodgkin e não-Hodgkin receberam a combinação carmustina, etoposide, citarabina e melfalano, sendo um deles submetido ao TMO autogênico.

Nos transplantes autogênicos, o regime com melfalano, etoposide e carboplatina foi utilizado em 10 pacientes com diagnóstico de tumor de Wilms, neuroblastoma e rabdomiossarcoma; condicionamento com bussulfano e melfalano nos quatro pacientes com sarcoma de Ewing e na paciente com leucemia mielóide aguda (LMA). Duas pacientes com tumor de sistema nervoso central receberam regimes contendo thiotepa.

**Toxicidades agudas relacionadas ao TMO**

A mucosite foi observada em todos os pacientes, com exceção de um. Embora o início da manifestação da mucosite tenha sido mais precoce nos pacientes submetidos ao transplante autogênico, a gravidade foi semelhante, com 80,5% dos pacientes apresentando graus 2 ou 3.

Outras toxicidades comuns foram náuseas e vômitos, relacionados principalmente à quimioterapia utilizada no condicionamento, ocorrendo em 100% dos pacientes, mas somente dois tiveram toxicidade de grau 4.

A diarreia iniciou-se logo após a mucosite e esteve presente em 36 pacientes (87,8%). Apesar dos diversos episódios de diarreia, não isolamos bactérias enteropatógenas nas fezes. A dor abdominal ocorreu em 17 pacientes (41,5%).

A toxicidade hepática mais freqüente foi relacionada às drogas utilizadas no regime de condicionamento, e se traduziu por uma elevação temporária e reversível das transaminases. Dois pacientes apresentaram DECH hepática grave. Uma paciente submetida ao TMO autogênico teve uma doença venooclusiva hepática grave, mas apresentou reversão completa do quadro após tratamento.

Houve toxicidade renal grave em dois pacientes como consequência de choque séptico. Seis pacientes apresentaram toxicidade renal graus 1 a 3 em consequência do uso de medicações nefrotóxicas. A toxicidade reverteu após a retirada dessas drogas. A hipertensão arterial graus 1 a 3 ocorreu em nove pacientes.

Os condicionamentos contendo etoposide não estiveram associados a maior incidência de mucosite ( $p=0,465$ ), dor abdominal ( $p=0,745$ ), ou diarreia ( $p=0,164$ ). O uso do melfalano não esteve associado a uma maior incidência de diarreia ( $p=0,113$ ), mucosite ( $p=0,684$ ), tendo uma significância limítrofe quanto a associação à dor abdominal ( $p=0,073$ ). Os quatro pacientes submetidos ao condicionamento com irradiação corporal total não tiveram particularidades com relação à incidência de mucosite ( $p=0,134$ ), dor abdominal ( $p=0,261$ ) ou diarreia ( $p=0,482$ ).

**Infecções na primeira internação para o TMO**

A Tabela 3 descreve as infecções diagnosticadas durante a internação para o TMO.

A sepse ocorreu em sete pacientes, sendo que em quatro o agente causador foi isolado. Em cinco pacientes, a sepse foi a causa principal do óbito.

Pneumonia ou broncopneumonia foram observadas em dois pacientes submetidos ao TMO autogênico, e em seis alogênicos. Em três dos oito pacientes com pneumonia, o diagnóstico foi feito apenas por radiografia.

A sinusite ocorreu em quatro pacientes, sendo que, em dois, estava associada ao isolamento de patógenos na hemocultura.

Onze pacientes apresentaram a hemocultura positiva, sem a presença de outros focos de infecção evidente.

**Tabela 3 -** Infecções que ocorreram durante a internação para o TMO

	Autogênico n=21	Alogênico n=20	Total n=41	p
<b>Pneumonia</b>				
Agente isolado	0	5	8 (19,5%)	0,130
Agente não isolado	2	1		
<b>Sepse</b>				
Agente isolado	2	3	7 (17,1%)	0,999
Agente não isolado	1	1		
<b>Sinusite</b>				
Agente isolado	0	2	4 (9,7%)	0,606
Agente não isolado	1	1		
<b>PCR e/ou antigenemia positiva para CMV</b>	0	2	2 (4,9%)	0,231
<b>Cistite hemorrágica por adenovírus</b>	1	1	2 (4,9%)	0,999
<b>Somente hemocultura positiva</b>	6	5	11 (26,8%)	0,924
<b>Febre de origem indeterminada</b>	9 (47,6%)	8 (40%)	17 (41,2%)	0,615
<b>Total de pacientes com pelo menos um foco infeccioso documentado*</b>	12 (52,4%)	12 (60%)	24 (58,5%)	0,615
<b>IC 95%</b>	31,0 a 73,4%	37,1 a 79,4%	43,1 a 72,8%	

\* Alguns pacientes apresentaram mais do que um foco de infecção.  
CMV: citomegalovírus, IC: intervalo de confiança, PCR: reação de polimerase em cadeia.

Dois pacientes apresentaram reação da polimerase em cadeia (PCR) positivo para o citomegalovírus (CMV) nos dias +52 e + 61 pós-TMO, e foram tratados com sucesso com ganciclovir. A sorologia para CMV antes do TMO alogênico era negativa em apenas 20,0% dos pacientes (IC95%: 6,7 a 41,5%). No TMO autogênico, a porcentagem de exposição prévia ao CMV foi semelhante, ficando em 80,9% (IC95%: 60,2 a 93,6%).

A cistite hemorrágica ocorreu em dois pacientes que apresentavam imunofluorescência positiva para adenovírus. Ambos foram tratados com ribavarina por via oral, com total resolução dos sintomas.

Não houve manifestações que levassem à suspeita de infecção por herpes em nenhum paciente durante a primeira internação.

Todos os pacientes, exceto um, apresentaram febre durante a internação. Observamos que 58,5% dos pacientes apresentaram, no mínimo, um foco infeccioso documentado. Foram considerados como tendo febre de origem indeterminada 41,2% dos pacientes.

Observamos que 43,9% (IC 95%: 29,4 a 59,2%) dos pacientes apresentaram hemocultura positiva para pelo menos um agente infeccioso. Não houve diferença na incidência de hemoculturas positivas entre o TMO autogênico e alogênico ( $p=0,442$ ). Os agentes gram-positivos foram isolados em oito hemoculturas e os gram-negativos em 13. Os fungos estiveram presentes em três hemoculturas.

### *Coleta e infusão de medula óssea, tempo de enxertia e necessidades transfusionais*

A Tabela 4 sumariza e descreve as características dos enxertos, tempo de enxertia e necessidades transfusionais. Nos transplantes autogênicos, as células progenitoras hematopoiéticas periféricas foram a única fonte de células em 16 pacientes, a medula óssea única foi utilizada em três casos, e houve necessidade de combinar ambas nos dois pacientes que apresentaram coletas periféricas com contagens inferiores a  $2 \times 10^6$  células CD 34+/ kg.

Nos transplantes alogênicos, utilizamos a medula óssea como fonte exclusiva em 11 pacientes, e o sangue periférico em cinco pacientes. Um paciente necessitou de ambas as fontes, pois a doação de medula óssea não forneceu número suficiente de células. O cordão umbilical não aparentado foi utilizado em três pacientes.

A quantidade de células coletadas foi semelhante nos dois grupos, mas consideramos as unidades de cordão umbilical separadamente, já que os valores de referência para contagens ótimas são diferentes.

Todos os pacientes receberam hidrocortisona e prometazina antes da infusão das células. Um paciente submetido ao TMO alogênico apresentou reação anafilática grave como resultado da infusão de uma medula óssea com incompatibilidade ABO, apesar da remoção das hemácias. A maioria dos pacientes submetidos ao TMO autogênico apresentou náuseas e vômitos com a infusão das células,

**Tabela 4 -** Características dos enxertos, tempo de enxertia e necessidades transfusionais

	<b>Autogênico n=21</b>	<b>Alogênico n=20</b>	<b>Total n=41</b>	<b>p</b>
<b>Fontes de células</b>				
Medula óssea	3	11	14	
Sangue periférico	16	5	21	0,008
Sangue periférico + medula óssea	2	1	3	
Sangue de cordão umbilical	0	3	3	
<b>Nº de células CD 34 + infundidas (X 10<sup>6</sup>/kg)*</b>				
Mediana (intervalo interquartil)	6,0 (2,9 - 17,8)	6,9 (4,6 - 12,8)	6,5(4,3 - 16,5)	0,832
Amplitude	1,2 a 28,6	4,2 a 28,9	1,2 a 28,6	
<b>Nº de células brancas infundidas (X 10<sup>8</sup>/kg)*</b>				
Mediana (intervalo interquartil)	8,3 (6,3 - 22,9)	6,7 (3,7 - 11,2)	7,3 (4,3 - 17,1)	0,063
Amplitude	2,1 a 42,1	2,0 a 23,8	2,0 a 42,1	
<b>Neutrófilos &gt; 500 /mm<sup>3</sup></b>				
Mediana (intervalo interquartil)	10,5 (9,0-13,5)	17,0 (13,0-24,0)	13,0 (10,0-21,0)	0,041
Amplitude	8 a 38	12 a 35	8 a 38	
<b>Neutrófilos &gt; 1.000 mm<sup>3</sup></b>				
Mediana	11,0 (10,0-15,5)	21,0 (20,0-26,0)	17,0 (11,0-24,0)	0,031
Amplitude	9 a 39	13 a 38	9 a 39	
<b>Plaquetas &gt; 20.000 mm<sup>3</sup></b>				
Mediana	27,00 (13,0-36,0)	18,5 (13,3-29,0)	22,0 (13,0-33,0)	0,161
Amplitude	9 a 85	8 a 45	8 a 85	
<b>Plaquetas &gt; 50.000 mm<sup>3</sup></b>				
Mediana	33,0 (15,0-50,0)	23,5 (16,0-38,0)	27,0 (15,0-41,0)	0,164
Amplitude	10 a 273	12 a 55	10 a 273	
<b>Nº de transfusões de plaquetas</b>				
Mediana	8,0 (5,5-15,0)	11,5 (4,0-13,0)	10,0 (4,0-14,0)	0,983
Amplitude	2 a 48	2 a 39	2 a 48	
<b>Nº de transfusões de hemácias</b>				
Mediana	3,0 (2,5-5,00)	5,0 (3,0-7,8)	4,0 (3,0-6,0)	0,042
Amplitude	1 a 11	2 a 26	1 a 26	

\* Excluídos pacientes que receberam unidades de sangue de cordão umbilical.

devido ao dimetil sulfóxido usado como criopreservante, porém não houve a necessidade de se interromper nenhuma infusão.

O tempo de enxertia dos pacientes após o TMO varia bastante de acordo com o tipo de transplante realizado, com a fonte e a quantidade de células infundidas.

Pacientes submetidos ao TMO autogênico apresentaram um tempo médio e mediano de enxertia para neutrófilos >500/mm<sup>3</sup> e >1.000/mm<sup>3</sup>, inferiores aos que receberam o TMO alogênico (p=0,041 e 0,031, respectivamente).

O tempo para enxertia das plaquetas foi semelhante nos dois grupos, assim como as necessidades de transfusão de plaquetas. Os pacientes que receberam o transplante alogênico receberam um maior número de transfusões de concentrado de hemácias (p=0,042).

Encontramos coeficientes de correlação de Spearman significativos, com quase todas as variáveis analisadas, chamando atenção a correlação da contagem de células

CD34+ com plaquetas acima de 20.000/mm<sup>3</sup> (- 0,796 p <0,001), e CD34+ com neutrófilos > 500/mm<sup>3</sup> (- 0,605 e p <0,001). Observamos que, de um modo geral, as correlações entre as contagens de CD 34+ com os tempos de enxertia são maiores do que as correlações do número total de células infundidas com os mesmos tempos.

#### **Considerações sobre os pacientes submetidos ao TMO alogênico com sangue de cordão umbilical (SCU)**

Foram realizados três transplantes com SCU proveniente do *New York Blood Center*, um dos serviços pioneiros na coleta e criopreservação do SCU<sup>10</sup>. O primeiro paciente transplantado com SCU tinha 7 meses, sexo masculino e era portador de imunodeficiência combinada grave. Recebeu alta no D +48, com contagens normais de plaquetas, leucócitos e hemoglobina. A pega do enxerto foi confirmada por análise do DNA. No D +68 iniciou com quadro de desconforto respiratório

rapidamente progressivo, sendo levado a UTI e falecendo no D +71, com diagnóstico de pneumonite intersticial mais sepse.

O segundo paciente tinha dois anos, masculino, e portador de LMA em segunda remissão. A recuperação nas contagens dos leucócitos ocorreu no dia + 16 e das plaquetas no D +27 pós-TMO. Teve alta no D +31. Atualmente segue em remissão 3 anos e 6 meses pós-TMO, e não utiliza medicações.

O terceiro paciente com diagnóstico de Síndrome de Chediak-Higashi, 7 anos, masculino, evoluiu com pneumonia grave e sepse, sendo necessário ventilação mecânica. Faleceu no D +21, sem evidência de pega do enxerto. Não estamos, temporariamente, realizando transplantes com SCU por questões relacionadas à legislação atualmente vigente, que limita a realização deste procedimento ao Instituto Nacional do Câncer e ao Hospital de Clínicas de Curitiba.

#### **Doença do enxerto contra hospedeiro aguda e crônica**

A doença do enxerto contra hospedeiro aguda manifestou-se somente na pele em dois pacientes, um com uma manifestação leve e outro com uma manifestação grave. Um paciente apresentou DECH hepática e gastrointestinal graves, e outro DECH hepática isolada grave. Todos os três pacientes com DECH grave faleceram por esta causa. Considerando-se todo o grupo de pacientes submetidos ao TMO alogênico, a DECH aguda manifestou-se em 20,0% (4/20) deles (IC 95%: 6,7 a 41,5%).

Nos 14 pacientes submetidos ao TMO alogênico, que tiveram uma sobrevida superior a 100 dias, a DECH crônica manifestou-se em 3 (21,4%, IC95%: 5,7 a 47,9%). Todos eles não haviam apresentado DECH aguda. Um paciente apresentou a forma pulmonar combinada com acometimento hepático, sendo tratado por 48 semanas com prednisona e ciclosporina, com resposta completa, sem recrudescimento da doença. Duas pacientes apresentaram DECH crônica extensa de pele, combinada com comprometimento hepático. Ambas apresentaram resposta parcial ao tratamento, mas seguem em terapia ambulatorial há dois anos, pois ainda têm sinais de atividade da DECH crônica. Todos os três pacientes com DECH crônica receberam células progenitoras hematopoiéticas periféricas. Nenhum dos pacientes que recebeu medula óssea ou sangue de cordão umbilical teve DECH crônica.

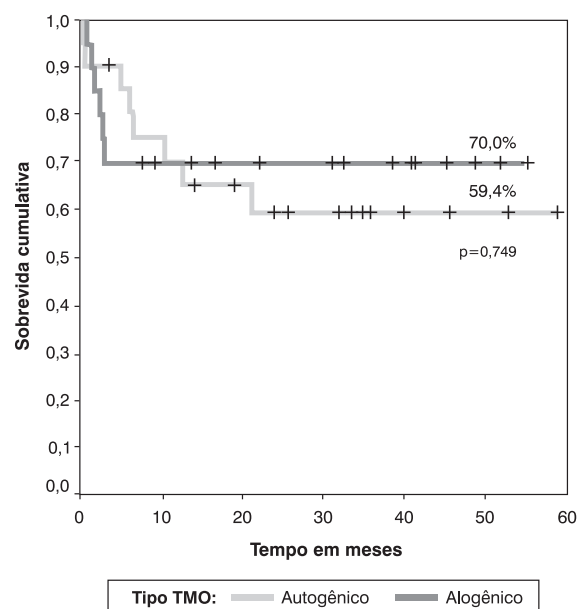
Os pacientes que utilizaram células progenitoras hematopoiéticas periféricas tiveram um risco aproximadamente 8,8 vezes maior (IC 95%: 1,3 a 60,0) de desenvolver DECH crônica, comparados com aqueles que receberam medula óssea ou SCU ( $p=0,013$ ).

#### **Análise da sobrevida**

O tempo de sobrevida mediano de todo o grupo de pacientes foi de 628 dias, com uma amplitude de 7 a 1.764

dias. A possibilidade global de sobrevida aos 4 anos é de  $64,3\% \pm 7,7\%$ .

Analísado separadamente, o transplante autogênico mostra um tempo de sobrevida mediana de 628 dias (7 a 1.764) e  $59,4 \pm 11,2\%$  de sobrevida global aos 4 anos. O transplante alogênico mostra um tempo de sobrevida global mediano de 582 dias (20 a 1.653) e  $70,0 \pm 10,3\%$  de sobrevida global (Figura 1), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A sobrevida livre de doença também não apresentou uma diferença estatística significativa entre os dois grupos de pacientes ( $p=0,637$ ).



**Figura 1** - Curva de sobrevida global de acordo com o tipo de TMO

A amostra é bastante heterogênea com relação às doenças tratadas, entretanto analisamos a sobrevida dos 11 pacientes com leucemias agudas submetidos ao TMO alogênico, comparando-os com o restante do grupo. A sobrevida do grupo com leucemias agudas foi de  $77,8 \pm 13,8\%$ , e a dos demais pacientes de  $63,5\% \pm 14,5\%$  ( $p=0,390$ ). No TMO autogênico, constatamos que seguem vivos e em remissão três de cinco pacientes transplantados por tumor de Wilms, 3/4 pacientes com tumores da família do sarcoma de Ewing, 3/4 com linfomas, e 2/3 com neuroblastoma.

O sexo dos pacientes não pareceu influir na sobrevida, tanto no TMO autogênico ( $p=0,169$ ) como no alogênico ( $p=0,198$ ). O sexo do doador, no caso dos transplantes alogênicos ( $p=0,547$ ), também não influenciou na sobrevida.

### **Recidiva e mortalidade pós-TMO**

A mortalidade até o D100 pós-TMO é um dos parâmetros utilizados para avaliar a toxicidade do procedimento. No TMO alogênico, seis pacientes (30%, IC 95%: 13,2 a 52,3) faleceram antes do D +100, sendo que em todos a causa de óbito pode ser atribuída diretamente ao TMO. Até o momento não foram registrados óbitos tardios no TMO alogênico. Em três pacientes, a DECH foi a causa principal do óbito e, nos outros três, a causa principal foi a infecção.

Três pacientes do grupo do TMO alogênico recidivaram com uma média de 465 dias pós-TMO. O primeiro paciente, com uma LLA em 3ª remissão recidivou 12 meses pós-TMO, alcançando nova remissão com quimioterapia. Apresentou nova recidiva 46 meses pós-TMO, também tratada com quimioterapia, estando agora em 5ª remissão após um segundo TMO. O segundo paciente com uma LLA transplantada em 2ª remissão recidivou 18 meses após o TMO, exclusivamente no testículo. Foi tratado com cirurgia para ressecção do testículo direito mais radioterapia. Segue em remissão há 11 meses. A terceira paciente com uma LMA transplantada em primeira remissão recidivou 12 meses após o TMO. Recebeu quimioterapia atingindo nova remissão, existindo plano de realizar um segundo TMO.

Dois pacientes (9,5%, IC 95%: 1,6 a 28,1) que receberam TMO autogênico faleceram antes do D +100, por sepsis. Cinco pacientes recidivaram, em média 171,4 dias pós-TMO (178-220), sendo esta a principal causa do óbito em todos eles. A média de tempo entre a progressão da doença e o óbito foi de 69,8 dias (2 a 213). Uma paciente faleceu 20 meses pós-TMO, em remissão completa, por insuficiência de múltiplos órgãos, que ocorreu por uma internação prolongada por quadro de pneumonias de repetição e fibrose pulmonar.

Observamos que os pacientes que receberam o TMO alogênico faleceram em uma mediana de 58,5 dias, enquanto que os submetidos ao TMO autogênico faleceram numa mediana de 189,5 dias ( $p=0,045$ ).

### **Discussão**

As considerações que aqui serão feitas apresentam as limitações de um estudo retrospectivo, entretanto poucos trabalhos foram publicados avaliando de uma maneira global os resultados do TMO pediátrico no país<sup>4</sup>, sendo que os demais são resumos de congressos, revisões, informações pessoais ou artigos descrevendo o papel do TMO em doenças pediátricas específicas.

A idade, o sexo, a raça e a procedência de nossos pacientes não apresentam características incomuns.

Os pacientes que receberam o TMO alogênico tiveram como doença de base as leucemias agudas, mielodisplasias, LMC e imunodeficiências. Por outro lado, a maioria dos pacientes submetidos ao TMO autogênico teve como doença de base tumores sólidos de alto risco ou que recidivaram após tratamento de primeira linha.

Foram utilizados vários regimes de condicionamento, refletindo a variedade de doenças primárias do grupo transplantado.

A mucosite manifestou-se na maioria dos pacientes, como esperado, e os vômitos ocorreram na totalidade dos mesmos. A diarreia também foi bastante comum e pode ser explicada pela intensa agressão causada pela quimioterapia à mucosa intestinal<sup>11</sup>. O perfil das toxicidades hepática e renal foi o esperado para esta população de pacientes<sup>12</sup>. Não foram identificados fatores associados aos diversos regimes de condicionamento que tivessem uma relação significativa com as toxicidades observadas.

O perfil de infecções observados em nossos pacientes foi semelhante ao de outros estudos<sup>13</sup>. Não encontramos diferença na incidência de hemoculturas positivas ou infecções entre os transplantes de medula óssea alogênico e autogênico. Um estudo publicado recentemente também não encontrou diferenças na incidência das infecções bacterianas entre os dois tipos de TMO, mas mostrou que pacientes submetidos ao TMO alogênico com doador não aparentado têm maior risco de desenvolver infecções fúngicas e por adenovírus<sup>14</sup>. Neste mesmo estudo, a neutropenia prolongada foi associada a uma maior chance de desenvolvimento de infecções por agentes gram-negativos. Em nossa casuística, não foram observados casos de pneumonia por CMV nos primeiros 100 dias pós-TMO. Alguns estudos sugerem que a infecção por CMV é menor em crianças<sup>14</sup>.

Embora os três casos de DECH aguda grave nos tenham chamado a atenção, podemos dizer que em nosso grupo de pacientes a manifestação da DECH aguda ocorreu dentro da incidência esperada para a idade<sup>15,16</sup>.

O risco para o aparecimento de DECH crônica foi relacionado ao uso de células progenitoras periféricas, o que levou a uma modificação de nossas rotinas. Esse risco já foi demonstrado em alguns artigos que relatam a associação entre o uso de células progenitoras hematopoiéticas periféricas e DECH crônica de difícil manejo<sup>17,18</sup>.

Em nosso estudo, confirmamos observações anteriores, e encontramos uma correlação significativa entre a quantidade de células progenitoras infundidas e o tempo de enxertia de neutrófilos e plaquetas<sup>19,20</sup>.

Embora o número de casos submetidos ao transplante com SCU não aparentado seja pequeno, podemos concluir que o mesmo é factível em nosso meio e representa uma alternativa para pacientes sem doador compatível aparentado.

A sobrevida de nossos pacientes com leucemias agudas submetidos ao TMO alogênico foi semelhante à da literatura internacional<sup>16,21</sup>, assim como ao relato da experiência em alguns centros no Brasil<sup>4-8</sup>.

Os pacientes submetidos ao TMO autogênico formam um grupo heterogêneo no que diz respeito às doenças de base. Analisando separadamente as doenças mais freqüen-



tes, constatamos que 3/5 dos pacientes com tumor de Wilms seguem em remissão, com trabalhos mostrando sobrevida ao redor de 60% neste grupo de pacientes<sup>22</sup>. Continuam em remissão completa 3/4 dos pacientes com tumores da família do sarcoma de Ewing (um paciente foi a óbito por infecção 20 meses após o TMO); dados da literatura mostram uma sobrevida ao redor de 30% para este grupo de pacientes<sup>23</sup>. Com relação ao neuroblastoma, a literatura mostra que 45% dos pacientes mantêm-se em remissão completa<sup>24</sup> e, em nossa amostra, 1/3 dos pacientes segue em remissão. Os linfomas são doenças que têm um prognóstico relativamente favorável, quando transplantados em 2ª remissão<sup>25</sup>, com sobrevida ao redor de 50%. Em nossa amostra, 3/4 dos pacientes seguem em remissão completa.

Nossa sobrevida global pós-TMO é semelhante à de outros centros no Brasil<sup>4-8</sup> e do exterior<sup>16,21</sup>.

Concluimos ser importante oferecer o TMO como opção de tratamento a pacientes de mau prognóstico e que podem se beneficiar dessa modalidade terapêutica.

#### Agradecimentos

Agradecemos aos Drs. Frederico Dulley, Ronald Pallotta e Rosaura Saboya que, gentilmente, nos cederam cópias de suas dissertações e teses. Também agradecemos aos Drs. Adriana Seber, Carmem Bonfim, Marcos Mauad e Wellington Azevedo, pelo envio de informações atualizadas a respeito dos pacientes atendidos em seus respectivos serviços.

Este trabalho contou com o integral apoio do Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul.

#### Referências bibliográficas

1. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994;330:827-38.
2. Castro CG Jr, Gregianin LJ, Brunetto AL. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:345-60.
3. Ferreira E, Dulley FL, Morsolotto F, Neto JZ, Pasquini R. Bone marrow transplantation in Brazil. *Hum Immunol* 1985;14:324-32.
4. Pallotta Filho RS. Transplante de medula óssea em crianças e adolescentes com idade menor ou igual a 18 anos. Análise de 96 transplantes [dissertação]. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2001. 103 p.
5. Bonfim C, Pasquini R. Comunicação pessoal. Serviço de Transplante de Medula Óssea – Hospital das Clínicas de Curitiba; 2002.
6. Seber A, Ginani VC, Gonçalves AV, Moraes MFC, Oliveira OMW, Amorim JE, et al. Transplante de medula óssea: experiência do Instituto de Oncologia Pediátrica. Anais do VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica; 2002. Poster 178, 75.
7. Azevedo WM. Comunicação pessoal. Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.
8. Mauad MA. Comunicação pessoal. Hospital Amaral Carvalho de Jaú - SP; 2002.
9. Common Toxicity Criteria - Version 2.0. National Institute of Health. [site na Internet]. Disponível: <http://ctep.info.nih.gov>. Acessado: 18 de setembro de 2002.
10. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998;339:1565-77.
11. Perry MC. Genitourinary, gastrointestinal, endocrine, nervous system and coagulation complications. In: Armitage JO, Antman KH, editores. *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. 3ª ed. Filadélfia: Lippincott & Wilkins; 2000. p. 641-648.
12. Ayash LJ. Hepatic complications of bone marrow transplantation. In: Armitage JO, Antman KH, editores. *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. 3ª ed. Filadélfia: Lippincott & Wilkins; 2000. p. 575-593.
13. Saboya R. Infecções bacterianas e fúngicas no transplante de medula óssea – análise de 186 pacientes [tese]. Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo; 1998. 254 p.
14. Benjamin DK Jr, Miller WC, Bayliff S, Martell L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:227-34.
15. Perters C, Minkov M, Gardner H, Klingebiel T, Vossen J, Locatelli F, et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:405-11.
16. Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Pediatr Clin North Am* 1997;4:1005-20.
17. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensinger WI. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100:415-19.
18. Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JF, Azevedo AM, Eid KA, Aranha FJ, et al. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:1145-51.
19. Bittencourt H, Rocha V, Chevret S, Socié G, Esperou H, Devergie A, et al. Association of CD-34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2002;99:2726-33.
20. Scheid C, Draube A, Reiser M, Schulz A, Chemnitz J, Nelles S, et al. Using at least 5 X 10<sup>6</sup> CD 34+ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and the use of antibiotics after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1177-81.
21. Horowitz MM, Keating A. IBMTR/ABMTR Newsletter 2000; 7:3-10.
22. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP, et al. High-dose melphalan, etoposide and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 1998;16:3295-3301.
23. Hawkins D, Barnett T, Bensinger W, Gooley T, Sanders J. Busulfan, melphalan, and thiotepa with or without total marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing-Sarcoma-Family tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:328-37.

24. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999;341:1165-73.
25. Verdeguer A, Pardo N, Madero L, Martinez A, Bureo E, Fernandez JM, et al. Autologous stem cell transplantation for advanced Hodgkin's disease in children. Spanish group for BMT in children (GETMON), Spain. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:31-4.

Endereço para correspondência:  
Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr.  
Serviço de Oncologia Pediátrica  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 3º Leste  
CEP 90035-003 – Porto Alegre – RS  
Tel./Fax: (51) 3330.8087  
E-mail: cgcastro@hcpa.ufrgs.br  
cjgalvao@uol.com.br