

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA**

**ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DO  
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO SERVIÇO  
DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.**

**CLÁUDIO GALVÃO DE CASTRO JUNIOR**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Porto Alegre, Brasil**

**2002**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA**

**ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DO  
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO SERVIÇO  
DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.**

**CLÁUDIO GALVÃO DE CASTRO JUNIOR**

**Orientador: Prof. Dr. ALGEMIR LUNARDI BRUNETTO**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

**Porto Alegre, Brasil**

**2002**

**C355a** Castro Junior, Cláudio Galvão de

Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Cláudio Galvão de Castro Junior ; orient. Algemir Lunardi Brunetto. – 2002.

161 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas : Pediatria. Porto Alegre – RS, 2002.

1. Transplante de medula óssea : Epidemiologia 2. Criança. 3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre I. Brunetto, Algemir Lunardi II. Título.

NLM: WH 380

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Triste daquele que fica em casa, contente com o seu lar,  
sem que o sonho, ao bater de asas,  
torne até mais rubra a brasa da lareira a abandonar.

Fernando Pessoa

À minha filha Ludmila

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, que abdicaram da minha presença há quase duas décadas. Sem o apoio deles nada disso seria possível

À Gisele, minha namorada, por seu amor, paciência e carinho comigo e que além de tudo isso, encontrou disposição para revisar minha dissertação.

Ao Prof. Dr. Algemir Brunetto, orientador e amigo, catalisador do meu crescimento profissional, científica e pessoal.

Aos amigos e professores Dr. José Carlos de Almeida Barros (Zeca) e Dr. Carlos Sérgio Chiattonne, que tiveram um papel decisivo nas bases da minha formação profissional e científica e que sempre me apoiaram de modo incontestado.

Ao Prof. Dr. Gilberto Schwartsmann, pela amizade e pelo incentivo incondicional ao meu crescimento .

Ao Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner, responsável pelo pouco que eu sei de estatística e pelo seu indispensável auxílio na análise dos dados.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Pediatria e em particular às Prof. Dra. Newra Rotta e Prof. Dra. Themis Rebervel da Silveira pelo especial e particular apoio.

A todos os professores da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, cujo nome está cravado a ferro no meu coração.

Aos meus preceptores e professores durante a residência médica, do Departamento de Pediatria e do Serviço de Hematologia e Hemoterapia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Ao Dr Ronald Pallotta, colega e amigo, que gentilmente me cedeu uma cópia de sua dissertação de mestrado.

Ao Prof. Dr. Frederico Dulley, colega e amigo, que gentilmente me cedeu cópia de sua tese de livre docência.

À Dra. Rosaura Saboya que gentilmente me cedeu cópia de sua tese de doutorado.

À Dra. Carmem Bonfim, que prontamente atendeu ao meu pedido, enviando-me informações que enriqueceram o meu trabalho.

À Dra. Adriana Seber, que gentilmente me enviou informações atualizadas a respeito dos seus pacientes e que fez diversas sugestões que tornaram este trabalho mais interessante.

Aos colegas e amigos do Serviço de Oncologia Pediátrica, Ângela, Clarice, Felipe, Jiseh, Kênia, Laís, Lauro, Luciane Di Leone, Maria Cristina, Simone, pela competência, dedicação e carinho com os pacientes.

Ao Dr. Adão Machado pelo auxílio na correção deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Wellington Azevedo, Presidente da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, que gentilmente enviou informações atualizadas a respeito dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Ao Dr. Henrique Bittencourt pelo auxílio na delimitação deste projeto.

Ao Dr. Marcos Maud, pelo envio de informações de seus pacientes transplantados em Jaú

Ao Dr. Isaac Efraim, amigo e professor, que teve um papel fundamental durante meu curso de graduação e a residência médica.

À toda equipe de enfermagem, nutrição, psicologia, assistente social, recreação, apoio pedagógico do 3º leste e da Unidade de TMO no 9º andar, que são os principais responsáveis pelo sucesso do programa de transplante de medula óssea.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPQ) pela bolsa de mestrado.

Ao Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, que me acolheu e sempre me apoiou.

Às secretárias Adriana, Aline e Rosana, que estão sempre prontas a ajudar.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Hemoterapia, que sempre fizeram um trabalho de altíssima qualidade, atendendo com carinho e presteza nossos pacientes.

Aos pacientes e seus familiares, que nos ensinam, todos os dias, lições de coragem, resignação, amor, paciência e humildade.

## **SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 HISTÓRICO	1
1.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO BRASIL	2
1.3 MÉTODOLOGIA DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
1.4 MODALIDADES DE TRANSPLANTE	6
1.5 FONTES DE CÉLULAS	6
1.6 TRIAGEM DO DOADOR	10
1.7 INDICAÇÕES	13
1.7.1 Indicações para TMO alogênico e singênico	13
1.7.2 Indicações e particularidades do transplante autogênico	14
1.8 ACESSO VENOSO	16
1.9 CONDICIONAMENTO PRÉ TRANSPLANTE	16
1.10 INFUSÃO DAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS	18
1.11 COMPLICAÇÕES PÓS TMO	20
1.11.1 Aplasia da medula óssea:	20
1.11.2 Doença enxerto contra hospedeiro:	21
1.11.3 Complicações infecciosas:	26
1.11.4 Complicações gastrointestinais e hepáticas:	30
1.11.5 Complicações cardio-pulmonares:	32
1.11.6 Complicações gênito-urinárias:	33
1.12 EFEITOS TARDIOS:	34
1.12.1 Disfunção imunológica:	34
1.12.2 Doenças linfoproliferativas e neoplasias hematológicas e tumores sólidos pós-TMO	35
1.12.3 Complicações neuroendócrinas e neuropsicológicas:	36
1.12.4 Rejeição do enxerto e recuperação autogênica da medula óssea:	37
1.12.5 Complicações pulmonares tardias	37
1.12.6 Desordens oculares	38
1.12.7 Recidiva pós-transplante	38
1.13 TMO COM DOADORES NÃO APARENTADOS	39
1.14 TRANSPLANTE COM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL	40
1.16 PERSPECTIVAS FUTURAS:	44
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	<b>45</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>46</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	46
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46

<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>47</b>
4.1 DESENHO DO ESTUDO:	47
4.2 PACIENTES:	47
4.2.1 Critérios de Inclusão:	47
4.2.2 Critérios de exclusão:	47
4.3 COLETA DOS DADOS	47
4.4 SELEÇÃO DOS PACIENTES E DOADORES	48
4.5 VARIÁVEIS ANALISADAS	48
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	50
4.8 COLETA E INFUSÃO DAS CÉLULAS PROGENITORAS	50
4.9 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA <i>PERFORMANCE STATUS</i>	53
4.10 PROFILAXIA DA DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO	55
4.11 REGIMES DE CONDICIONAMENTO	55
4.12 PROFILAXIAS	55
4.13 CATETERES	57
4.14 PROFILAXIA ANTI-EMÉTICA	57
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>58</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES	58
5.2 DOENÇAS PRIMÁRIAS	60
5.3 REGIMES DE CONDICIONAMENTO	63
5.4 TOXICIDADES AGUDAS RELACIONADAS AO TRANSPLANTE	65
5.5 INFECÇÕES NA PRIMEIRA INTERNAÇÃO PARA O TMO	69
5.6 TEMPO DE PERMANÊNCIA DO CATÉTER	76
5.7 USO DA NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL	76
5.8 COLETA E INFUSÃO DE MEDULA ÓSSEA	77
5.9 DOADORES	78
5.10 TEMPO DE ENXERTIA E NECESSIDADES TRANSFUSIONAIS	80
5.11 ASPECTOS PARTICULARES DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO ALOGÊNICO COM SCU	83
5.12 USO DOS FATORES DE CRESCIMENTO	84
5.13 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO AGUDA	87
5.14 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA	87

5.15 REINTERNAÇÃO	88
5.16 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	91
5.17 RECIDIVA E MORTALIDADE PÓS-TMO	99
5.18 QUALIDADE DE VIDA PÓS-TMO E EFEITOS TARDIOS	100
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>102</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b>	<b>113</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b>	<b>114</b>
ANEXO I: Exemplo de ficha de coleta de dados do TMO autogênico	132
ANEXO II: Exemplo de ficha de coleta de dados do TMO autogênico	137
ANEXO III: Itens dos critérios comuns de toxicidade, utilizados neste trabalho	142

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAG	Anemia aplástica grave
ALT	Alanina amino transferase
AST	Aspartato amino transferase
Ara-C	Citosina-arabinosídeo (Ciarabina)
ATG	Anti-timoglobulina
BEAM	Bussulfano – etoposide- citarabina - melfalano
BCNU	Carmustina
Bu	Bussulfano
BuCy	Bussulfano - ciclofosfamida
BuMel	Bussulfano-melfalano
CD	<i>Cluster determination</i>
CD 34	Antígeno de superfície presente nas células progenitoras hematopoéticas
CMV	Citomegalovírus
Cy	Ciclofosfamida
CTC/NCI	Crítérios comuns de toxicidade / <i>National Cancer Institute</i>
D	Dia
DECH	Doença enxerto contra hospedeiro
DMSO	Dimetil sulfóxido
DVOH	Doença veno-oclusiva hepática
EQU	Exame qualitativo de urina
EV	Endovenoso
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos (Filgrastima)
GVHD	<i>Graft versus host disease</i>
Gy	<i>Grays</i>
EBV	Vírus Epstein Barr

EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBSag	Antígeno de superfície da hepatite B
HEPA	Filtro de ar de alta eficiência ( <i>High efficiency particulate air</i> )
HIV	Vírus da imunodeficiência humano
HSV	Vírus do Herpes simples
HLA	Sistema do antígeno leucocitário humano ( <i>Human leucocyte antigen system</i> )
HTLV	Vírus linfotrópico por células T Humano <i>Human T cell lymphotropic virus</i>
IBMTR	Registro internacional de transplante de medula óssea <i>International Bone Marrow Transplantation Registry</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICE	Ifosfamida carboplatina e etoposide
ITU	Infecção do trato urinário
Kg	Quilograma
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia mielóide crônica
Mel	Melfalano
MO	Medula óssea
Neut	Neutrófilos
PCR	Reação de polimerase em cadeia ( <i>Polimerase chain reaction</i> )
Plaq	Plaquetas
PNET	Tumor primitivo neuroectodérmico ( <i>Primitive neuroectodermal tumor</i> )
REDOME	Registro de doadores voluntários de medula óssea
RR	Risco relativo

SCU	Sangue de cordão umbilical
SNC	Sistema nervoso central
SP	Sangue periférico
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativado
TBI	Irradiação corporal total <i>(Total body irradiation)</i>
TMO	Transplante de medula óssea
VP-16	Etoposide
VO	Via oral
VZV	Varicela zooster

## **LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1: Principais complicações infecciosas pós-TMO .....	29
FIGURA 2: Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global de todos os pacientes .....	93
FIGURA 3: Curva de sobrevida global de acordo com o tipo de TMO.....	94
FIGURA 4: Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o tipo de TMO .....	95
FIGURA 5: Curvas de sobrevida global e livre de doença no TMO autogênico.....	96
FIGURA 6: Curvas de sobrevida global e livre de doença no TM alogênico.....	97
FIGURA 7: Curvas de sobrevida global comparando os pacientes submetidos ao TMO alogênico com leucemias agudas ao restante do grupo .....	98

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1: Modalidades de transplante de medula óssea .....	9
TABELA 2: Exames solicitados pré-transplante de medula óssea .....	12
TABELA 3: Principais regimes de condicionamento pré-tmo.....	17
TABELA 4: Estadiamento clínico da DECH aguda .....	24
TABELA 5: Graduação clínica da DECH aguda. ....	24
TABELA 6: Causas de complicações hepáticas após o TMO .....	32
TABELA 7: Índices de <i>performance status</i> .....	54
TABELA 8: Características gerais dos pacientes tratados .....	59
TABELA 9: Doenças primárias no TMO autogênico.....	61
TABELA 10: Doenças primárias no TMO alogênico.....	62
TABELA 11: Regimes de condicionamento utilizados .....	64
TABELA 12: Principais toxicidades relacionadas ao tmo .....	67
TABELA 13: Infecções que ocorreram durante a internação para o TMO.....	72
TABELA 14: Bactérias e fungos isolados nas hemoculturas durante a primeira internação para o TMO. ....	74
TABELA 15: Agentes identificados nas hemoculturas.....	75
TABELA 16: Antibióticos mais frequentemente utilizados durante a primeira internação para o TMO .....	75
TABELA 17: Características dos enxertos infundidos.....	80
TABELA 18: Tempo de enxertia e necessidades transfusionais.....	81
TABELA 19: Coeficientes de correlação de Spearman .....	82
TABELA 20: Comparação entre os pacientes submetidos ao TMO autogênico que utilizaram G-CSF e pacientes submetidos ao TMO alogênico que não o utilizaram. * .....	86
TABELA 21: Motivos pelos quais os pacientes internaram a primeira vez após o TMO .....	89
TABELA 22: Motivos da segunda reinternação pós-TMO .....	90
TABELA 23: Sobrevida nos dias 100, 180 e 365 pós-TMO .....	92

## **LISTA DE QUADROS**

QUADRO 1: Graduação clínico-laboratorial da DECH crônica .....	25
QUADRO 2: Subclassificação da DECH crônica.....	25

## **RESUMO**

**Objetivos:** Descrever o perfil e as complicações agudas mais importantes das crianças que receberam transplante de medula óssea (TMO) em nosso Serviço.

**Casuística e métodos:** Análise retrospectiva de 41 pacientes menores de 21 anos transplantados entre Agosto de 1997 até Junho de 2002. Deste total 20 receberam transplante alogênico e 21 receberam transplante autogênico.

**Resultados:** No TMO 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 (MO) 12, sangue periférico (SP) 5, sangue de cordão umbilical não aparentado (SCU) 3. As doenças tratadas foram leucemia linfóide aguda (LLA) 7 pacientes, leucemia linfóide crônica (LMC) 2; leucemia mielóide aguda (LMA) 4; Síndrome mielodisplásica 2; Linfoma de Burkitt 1, Anemia aplástica grave 1; Anemia de Fanconi 1; Síndrome Chediak Higashi 1; Imunodeficiência congênita combinada grave 1. Um paciente desenvolveu doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda grau 2 e três DECH grau 4. Três pacientes desenvolveram DECH crônica. Todos haviam recebido SP como fonte de células. A sobrevida global foi de  $70,0 \pm 10,3\%$ . A principal causa do óbito foi DECH em 3 pacientes e sépsis em outros 3. Todos os óbitos ocorreram antes do dia 100. Um dos pacientes que recebeu SCU está vivo em bom estado e sem uso de medicações 3 anos e 6 meses pós TMO.

No TMO autogênico, a média de idade foi de  $8,7 \pm 4,3$  anos, sendo 11 pacientes do sexo masculino. As fontes de células foram SP 16, MO 3, SP + MO 2. As doenças tratadas foram: tumor de Wilms 5; tumores da família do sarcoma de Ewing 4; neuroblastomas 3; linfomas de Hodgkin 3; rabdomiossarcomas 2, tumor neuroectodérmico primitivo do SNC 2; Linfoma não Hodgkin 1; LMA 1. A sobrevida global 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 TMO e dois óbitos foram precoces por sépsis.

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. Os tempos de enxertia de neutrófilos e plaquetas correlacionaram-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.

**Palavras chave:** Transplante de medula óssea, câncer infantil, sangue de cordão umbilical, células progenitoras hematopoéticas.

## **SUMMARY**

**Objectives:** To describe the demographics and the most important acute clinical complications of the patients who underwent bone marrow transplantation (BMT) at our Service.

**Material and methods:** A Retrospective analysis was performed including 41 patients treated between August 1997 and June 2002. Twenty patients had a allogeneic BMT and 21 autologous BMT.

**Results:** Regarding allogeneic BMT the mean age was  $8.9 \pm 5.4$  years. Twelve patients were male. The stem cells sources were: bone marrow (BM) 12, peripheral blood (PB) 5, unrelated cord blood (UCB) 3. The diseases were acute lymphoid leukemia (ALL) in 7 patients, acute myeloid leukemia (AML) 4, Chronic myeloid leukemia (CML) 2, myelodysplastic syndrome 2, Burkitt's lymphoma 1, severe combined immunodeficiency 1, Chediaki Higashi 1, Fanconi anemia 1, aplastic anemia 1. One patient developed grade 2 acute graft versus host disease (GVHD) and 3 had grade 4. Three patients developed chronic GVHD. All of them received PB as cell source. The overall survival was  $70.0 \pm 10.3\%$ . The main cause of death was GVHD in 3 patients and sepsis in the 3 other ones. All deaths occurred before day 100. One of the patients who received UCB is alive 3.5 years after the transplantation.

Regarding autologous BMT, the mean age was  $8,7 \pm 4,3$  years. Eleven patients were male. The stem cell sources were: PB 16, BM 3, PB + BM 2. The diseases were: Wilms tumor 5, Ewing's sarcoma family tumors 4, neuroblastoma 3, Hodgkin's disease 3, non-Hodgkin's lymphoma 1, rhabdomyosarcoma 2, Neuroectodermic tumor of the central nervous system 2, AML 1. The overall survival 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 BMT due to infection. In the whole group the most common toxicities were vomiting, mucositis, diarrhea and abdominal pain. Infections were documented in 58.5% of the patients and 46.9% had at least one agent isolated in the blood culture. The time to neutrophil and platelet engraftment were correlated to the number of hematopoietic stem cell infused.

**Conclusion:** The overall survival in our patients is similar to the reported on the literature. We did not find differences between autologous and allogeneic BMT, regarding acute toxicities and infections.

**Key Words:** Bone marrow transplantation, pediatric cancer, umbilical cord blood, hematopoietic stem cell.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 HISTÓRICO**

O transplante de medula óssea (TMO) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa (ARMITAGE 1994).

O primeiro relato de infusão intravenosa de medula óssea data de 1939 (OSGOOD 1939), quando um paciente recebeu 18 ml de medula de seu irmão como tentativa de tratamento para aplasia de medula óssea. Porém o início do desenvolvimento das bases científicas atuais dos TMO ocorreu através de experiências com roedores, que após serem submetidos a radiação em doses letais, sobreviviam ao receber infusão posterior intravenosa de medula óssea (LORENZ, 1951). Experimentos bem sucedidos com cães aconteceram durante as décadas de 50 e 60, quando os animais recebiam doses mieloablativas de irradiação corporal total, seguidas da infusão da medula de doadores aparentados (THOMAS 1962; EPESTEIN 1967) Os estudos com os cães foram o principal modelo para o desenvolvimento do TMO em humanos.

A identificação e compreensão do sistema de histocompatibilidade humano, que está codificado no cromossomo 6, contribuiu de forma decisiva para o sucesso dos transplantes (DAUSSET 1958).

Em 1968, três TMOs, onde os doadores eram irmãos com tipagem HLA idêntica ao do receptor foram realizados em crianças com imunodeficiência, porém estas não receberam radio ou quimioterapia prévias, apenas a infusão de medula óssea (BACH 1968 ; GATTI

1968; GOOD 1969). Em março de 1969, o Dr. E. Donnal Thomas e seu grupo realizaram, em Seattle - EUA, um TMO alogênico bem sucedido, em um paciente com leucemia que recebeu doses letais de irradiação corporal total, seguido da infusão de medula de seu irmão (THOMAS 1975). Em 1990 o mesmo Dr Thomas foi agraciado com um Prêmio Nobel de Medicina, pelo trabalho experimental e clínico em transplante de medula óssea.

O TMO é um procedimento que melhor demonstra a importância da integração da pesquisa laboratorial e clínica (THOMAS 1994).

## **1.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO BRASIL**

Com a finalidade de conhecer melhor o panorama do TMO em crianças no Brasil, entramos em contato com algumas instituições que realizam este tipo de procedimento. Também tentamos levantar informações em artigos publicados, resumos de congressos, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Os dados que apresentaremos a seguir referem-se às instituições que responderam ao nosso questionamento, fornecendo informações, referências e dissertações de mestrado mas sabemos que atualmente, cerca de 20 instituições no Brasil, oferecem o TMO como alternativa de tratamento.

O Serviço pioneiro na realização de transplantes de medula óssea no Brasil é o Hospital de Clínicas de Curitiba (FERREIRA 1985). 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. A idade mediana destes pacientes é de 11 anos. Deste grupo 479 receberam medula óssea

como fonte de células, 44 receberam sangue de cordão umbilical e 1 células progenitoras periféricas. A sobrevida está em 51,53 % (IC95% 47,25 a 55,79%) com uma mediana de acompanhamento de 2113 dias. As doenças mais freqüentes foram anemia aplástica grave com 181 pacientes (34,54%), seguida da Anemia de Fanconi com 92 pacientes (17,55%), LLA com 70 (13,36%) e LMA com 69 (13,17%) (BONFIM 2002). Este mesmo serviço tem uma experiência bastante interessante no tratamento da anemia de Fanconi, mostrando uma sobrevida de 88% em 16 pacientes, transplantados com esquemas de condicionamento com doses reduzidas de ciclofosfamida (MEDEIROS 1999).

Outro Serviço que gentilmente nos cedeu informações foi o Serviço de Transplante de Medula Óssea do Instituto de Oncologia Pediátrica, vinculado a Universidade Federal de São Paulo. Este serviço está realizando transplantes exclusivamente em crianças e adolescentes desde Maio de 1999 e já fez 51 transplantes em 49 pacientes (2 pacientes receberam um segundo transplante), sendo que 26 pacientes receberam transplante alogênico e 23 autogênicos com uma mediana de acompanhamento 455 dias com sobrevida de 65,38% (IC95% 45,89 a 81,62) nos que receberam TMO alogênico e de 52,17% (IC95% 32,13 a 71,70) nos que receberam TMO autogênico (SEBER 2002)

PALLOTTA FILHO, analisou em sua dissertação de mestrado 96 transplantes realizados em crianças ou adolescentes com idade menor ou igual a 18 anos no Período de Fevereiro de 1988 a Fevereiro de 1998 no Complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Faziam parte deste grupo 89 pacientes, uma vez que seis deles necessitaram de um segundo TMO. Nesta amostra 18 pacientes realizaram transplante autogênico e 71 alogênico. A sobrevida global foi de 54,4% (IC95% 43,43 a

65,37) sendo de 56,0% (IC95% 44,04 a 67,96) nos pacientes que fizeram TMO alogênico e 48,0 (IC 95% 19,97 a 76,02) nos submetidos ao TMO autogênico. O autor não encontrou diferença significativa com relação a sobrevida entre os diferentes tipos de transplante, condicionamento ou doença de base e concluiu que o procedimento é factível neste grupo de pacientes (PALLOTTA FILHO 2001).

Azevedo, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, enviou dados a respeito da experiência em 60 TMO alogênicos em crianças e adolescentes desde 1995 realizados por seu grupo, com uma mediana de acompanhamento de 628,3 dias. A sobrevida global cumulativa destes pacientes foi de 71,0%. As principais doenças transplantadas foram anemia aplástica grave, leucemias agudas e LMC (AZEVEDO 2002). Os 23 pacientes com leucemias tratados no Hospital Amaral Carvalho de Jaú -SP tiveram uma sobrevida global semelhante de 73,9%, com uma mediana de acompanhamento relativamente curta, de 162 dias, pois a maioria dos 44 TMO já realizados por este grupo, foi feita após 1999 (MAUAD 2002).

### 1.3 MÉTODOLOGIA DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica incorporada na introdução desta dissertação foi publicada previamente na forma de artigo, sendo feitas mínimas modificações com a finalidade de atualizar alguns tópicos (CASTRO JR 2001).

Utilizamos o *MedLine* e a *LILACS* e selecionamos algumas referências com importância histórica sendo as demais avaliadas de acordo com o desenho do estudo, citando preferencialmente os ensaios controlados que incluíssem um grande número de pacientes, observando-se também o impacto do periódico onde o mesmo foi publicado .

Os periódicos mais citados foram o *New England Journal of Medicine*, *Blood e Bone Marrow Transplantation*. Dois livros texto de reconhecida importância também foram utilizados: *Bone Marrow Transplantation*. Editores: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. Massachusetts, USA. 1994 Blackwell Scientific Publications e *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. Editores: Armitage JO, Antman KH: 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia , EUA . 2000, Lippincott & Wilkins.

Procuramos agregar o maior número possível de trabalhos publicados por autores brasileiros, incluindo dissertações de mestrado, teses de doutorado e apresentações em congressos.

## 1.4 MODALIDADES DE TRANSPLANTE

São três as modalidades de transplante de medula óssea:

transplante alogênico, onde paciente recebe a medula de uma outra pessoa, que pode ser algum familiar (doador aparentado) ou não (doador não aparentado);

transplante singênico, onde o doador é um irmão gêmeo idêntico. É a modalidade mais rara de transplante devido à pouca frequência de gêmeos idênticos na população;

transplante autogênico, que utiliza as células do próprio paciente coletadas previamente.

O transplante autogênico foi empregado pela primeira vez no final da década de 70 para tratar pacientes adultos com linfoma. (APPELBAUM 1978) Ainda é muito utilizado em nosso meio o termo autólogo, no lugar de autogênico, devido à denominação original em inglês *autologous*. Apesar da consagrada pelo uso a palavra autólogo não consta no dicionário da Academia Brasileira de Letras e por isso seguiremos usando a denominação autogênico que é mais precisa.

## 1.5 FONTES DE CÉLULAS

As células progenitoras hematopoéticas podem ser coletadas diretamente na crista ilíaca através de múltiplas punções e aspirações da medula óssea, do sangue periférico através de máquinas de aférese ou mais recentemente do sangue de cordão umbilical. O termo transplante de medula óssea apesar de genérico é mantido nesta revisão, pois ficou consagrado através dos anos, mesmo que as células progenitoras hematopoéticas tenham sido obtidas de outra maneira.

Na coleta com aspiração de medula óssea o doador é hospitalizado e o procedimento é realizado sob anestesia geral. Após posicionado em decúbito ventral são realizadas diversas punções nas cristas ilíaca posteriores da qual é aspirada, com agulhas apropriadas, a quantidade de medula óssea necessária para o transplante, usualmente estimada em 10 ml/kg de peso do receptor (THOMAS 1970) que geralmente contém um número adequado de células progenitoras suficientes para permitir a pega (*engraftment*) do enxerto, também denominada enxertia.

A medula óssea é injetada em uma bolsa apropriada ou becker contendo anticoagulante e posteriormente filtrada para a remoção de gorduras e espículas ósseas. O índice de complicações graves deste procedimento é baixo, girando em torno de 0,4% (BORTIN 1983; BUCKNER 1984). Estas complicações ocorreram em sua maioria em doadores com história de doença prévia e metade delas pode ser atribuída à anestesia. A queixa mais freqüente é dor no local da punção que cede com analgésicos comuns. A maioria dos doadores recebem alta 24 horas após a coleta. A transfusão de concentrado de hemácias para o doador só é necessária quando se coleta volumes muito grandes, o que pode ocorrer quando o receptor tem massa corpórea muito superior ao doador. A reposição de ferro oral é recomendada por um período de 30 dias. A maioria dos transplantes alogênicos ainda é realizado utilizando-se esta forma de coleta. (HOROWITZ 2000a)

As células progenitoras hematopoéticas periféricas são coletadas com o auxílio de equipamentos de aférese, após a mobilização das mesmas da medula óssea para o sangue periférico, com a utilização de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) e no caso de pacientes submetidos a transplante autogênico pode ser combinada a uma

quimioterapia prévia. Foi durante a década de 80 que a coleta de células do sangue periférico se consagrou (KORBLING 1986; REIFFERS 1986) sendo utilizada em mais de 90% dos transplantes autogênicos e cerca de 20% dos transplantes alogênicos (HOROWITZ 2000). É necessário um acesso venoso com bom calibre para coletas adequadas, sendo que a maioria dos pacientes necessita de um cateter de duplo lúmen.

As complicações mais freqüentes da coleta de células progenitoras hematopoéticas periféricas são relacionadas à passagem do cateter (pneumotórax), preferindo-se desta maneira que cirurgiões experientes façam o procedimento. O G-CSF pode provocar efeitos colaterais como dor óssea, cefaléia e febre, entretanto é pouco freqüente a não realização da coleta por este motivo (ANDERLINI 1999).

No presente a experiência com aféreses em pacientes com peso abaixo de 10 kg é restrita devido às limitações relacionadas à hemodiluição do procedimento.

A coleta de células periféricas em crianças doadoras sadias é objeto de discussão ética. O risco tardio associado ao uso de G-CSF em doadores sadios foi pouco estudado mas parece ser pequeno (ANDERLINI 1999; CAVALLARO 2000).

A primeira experiência bem sucedida no uso do sangue de cordão umbilical (SCU) como fonte de células para reconstituição de medula óssea ocorreu em 1988 quando a Dra. Eliane Gluckman, na França, tratou com sucesso um paciente portador de anemia de Fanconi, utilizando o SCU de seu irmão para reconstituir a função medular após quimioterapia mieloablativa (GLUCKMAN 1989). O sangue de cordão umbilical é coletado logo após o nascimento da criança, sendo posteriormente processado e mantido congelado até a infusão. (RUBINSTEIN 1998)

A Tabela 1 resume os tipos de transplante de medula óssea e as fontes de células utilizadas.

TABELA 1: MODALIDADES DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

<b>Tipo de Transplante</b>	<b>Fonte de células progenitoras hematopoéticas</b>	<b>Doador</b>
<b>Autogênico</b>	Medula óssea Sangue periférico	Próprio paciente
<b>Alogênico</b>	Medula óssea Sangue periférico Sangue de cordão umbilical	Aparentado (relacionado): Irmão ou outro familiar Não aparentado (não relacionado): Qualquer pessoa sem laços familiares com o paciente
<b>Singênico</b>	Medula óssea Sangue periférico	Irmão gêmeo idêntico

## 1.6 TRIAGEM DO DOADOR

Diferente do que ocorre na maioria dos transplantes de órgãos sólidos, o grau de compatibilidade imunológica entre o doador e o paciente é crucial para o sucesso dos transplantes de medula óssea. Isso surpreendeu os primeiros investigadores, já que nas experiências realizadas em cães não ocorriam grandes problemas quando as diferenças imunológicas eram pequenas. O HLA ( *human leukocyte antigen*) está codificado no braço curto do cromossomo 6 sendo ele o responsável por nossa “identidade imunológica”. O HLA segue as regras da herança mendeliana simples. Assim alguém que tenha um irmão têm 25% de chance de ter um doador HLA idêntico (ARMITAGE 1994). Esta chance aumenta conforme aumenta o número de irmãos. Atualmente os casais têm número cada vez menor de filhos e por isso a chance de encontrar um doador com tipagem HLA compatível aparentado também vem diminuindo. Outros fatores que devem ser levados em consideração na procura de um doador são a idade, evitando-se doadores muito jovens ou idosos, o peso, que de preferência deve ser igual ou maior do que o do receptor, o histórico médico, a condição clínica geral e o sexo. Faz-se um exame clínico completo e laboratorial no doador assim como tipagem sanguínea e prefere-se que esta seja igual ao do receptor, embora diferenças entre os grupos sanguíneos não sejam contra-indicação à doação.

É importante uma avaliação cuidadosa em doenças ligadas a herança genética. A anemia de Fanconi, por exemplo, pode ter manifestações muito discretas em alguns pacientes.

Os candidatos a transplante singênico por pressuposto, têm um irmão gêmeo idêntico como doador e candidatos a autogênico precisam apenas ter suas células previamente colhidas e congeladas.

Os principais exames solicitados antes do transplante para pacientes e doadores estão listados na tabela 2.

Caso um doador aparentado com HLA completamente compatível não seja encontrado, uma das alternativas é procurar um familiar parcialmente compatível, embora não seja freqüente encontrar alguém com estas características. A outra seria a busca por doadores não relacionados de medula óssea ou de cordão umbilical. Os detalhes dos transplantes com doadores não aparentados serão descritos posteriormente.

TABELA 2: EXAMES SOLICITADOS PRÉ-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

<b>Exames</b>	<b>Paciente</b>	<b>Doador</b>
Tipagem HLA	X	X
Hemograma completo com plaquetas	X	X
Tipagem ABO Rh	X	X
Sorologia para Chagas, Lues, HIV, HTLV I e II, Citomegalovírus, Hepatite B e C, Herpes, Mononucleose, Toxoplasmose	X	X
RX tórax	X	X
Eletrocardiograma	X	X
AST, ALT, TP, TTPA, bilirrubinas	X	X
EQU	X	X
Parasitológico das fezes	X	X
Uréia, creatinina	X	X
Espirometria	X	
Biópsia e aspirado de medula óssea	X	
Depuração Creatinina (Clearance de creatinina)	X	
Ecocardiograma	X	

ALT: Alanina amino transferase ; AST: Aspartato amino transferase; HIV: Vírus da imunodeficiência humano; HLA: Sistema do antígeno leucocitário humano; HTLV: Vírus linfotrófico por células T Humano; TP: tempo de protrombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada

## **1.7 INDICAÇÕES**

Os TMO alogênico e singênico, podem ser utilizados para o tratamento de várias doenças. Algumas indicações são bem estabelecidas e em outras situações o uso do procedimento é investigacional. Listamos a seguir as indicações mais comuns onde existe evidências de benefício do procedimento.

### **1.7.1 Indicações para TMO alogênico e singênico**

Doenças não neoplásicas:

Anemia aplástica grave (AAG) (STORB 1994)

Anemia de Fanconi (GLUCKMAN 1995)

Imunodeficiências (Chediaki Higashi, Wiskott-Aldrich, Imunodeficiência combinada severa) (O'REILLY 1994; WEINBERG 1994)

Osteopetrose (COCCIA 1994)

Doenças de acúmulo (adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática infantil) (KRIVIT 1994)

Talassemia maior (GIARDINI 1999)

Anemia falciforme com manifestações graves, e com doador aparentado disponível (PLATT 1996)

Doenças neoplásicas:

Leucemia mielóide crônica (LMC) (COPELAN 2000; KANTARJIAN 1996)

Leucemia mielóide aguda (LMA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em segunda remissão (SANTOS 1983 ; BURNET 2000)

Leucemia linfocítica aguda (LLA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em remissões subseqüentes (BROCHSTEIN 1987; DOFFER 1991)

Síndromes mielodisplásticas, incluindo a monossomia do cromossomo 7 e leucemia mielomonocítica crônica. (APPELBAUM 1994)

Mielofibrose maligna aguda (SEKHAR 1996)

Linfomas não Hodgkin em segunda ou terceira remissão (HALE 2001)

### **1.7.2 Indicações e particularidades do transplante autogênico**

O transplante autogênico tem sido pesquisado como forma de tratamento em várias neoplasias pediátricas. A finalidade do TMO autogênico é tornar factível a administração de quimioterapia em altas doses, em doenças que mostram sensibilidade ao aumento da dose dos quimioterápicos. Como a toxicidade dose limitante destas medicações é a mielossupressão, a reinfusão de células progenitoras hematopoéticas permite o uso de doses que jamais poderiam ser administradas se não houvesse este recurso. A complexidade, assim como as complicações do transplante autogênico são menores, quando comparadas ao TMO alogênico, o que não dispensa a presença de uma equipe multidisciplinar treinada e especializada. Para que não haja riscos de reinfusão de enxertos contaminados com células malignas, a medula óssea deve ser cuidadosamente avaliada antes da coleta. Tal qual o transplante alogênico as

discussões a respeito das indicações são constantes. Atualmente há evidências de que TMO autogênico seja eficaz no tratamento das seguintes doenças:

Linfoma de Hodgkin em 2ª remissão (VERDEQUER 2000)

Linfoma não Hodgkin em 2ª remissão (LADENSTEIN 1997)

Neuroblastoma avançado (IV), sendo que nesta doença o transplante associado ao uso de ácido retinóico teve um impacto positivo no prognóstico (MATTHAY 1999)

Sarcoma de Ewing em segunda remissão, onde tenha havido uma ressecção completa do tumor (HAWKINS 2000)

LMA, mesmo sendo uma doença onde a medula óssea é comprometida, a realização de um transplante autogênico após a remissão, teve um impacto positivo em alguns estudos (BURNETT 2000)

Tumor de Wilms em 2ª remissão. (PEIN 1998)

Tumor de células germinativas em 2ª remissão (MORRIS 1999)

Meduloblastoma de alto risco ou em 2ª remissão (PAPADAKIS 2000)

## **1.8 ACESSO VENOSO**

Um acesso venoso central com bom fluxo é fundamental para a realização de um TMO com sucesso. O cateter mais utilizado é o de Hickman (HICKMAN 1979) com dois ou três lúmens. Este tipo de cateter semi-implantável, usualmente confeccionado com silicone permite a coleta de exames, assim como a infusão de hemoderivados, antibióticos e nutrição parenteral sem dificuldades. É introduzido através da veia subclávia ou jugular externa (eventualmente a interna), sendo que sua extremidade fica localizada no átrio direito. O cateter passa por um túnel subcutâneo até ser exteriorizado.

A passagem do cateter deve ser feita por um cirurgião experiente e a manipulação do mesmo somente por equipe de enfermagem treinada.

## **1.9 CONDICIONAMENTO PRÉ -TRANSPLANTE**

O condicionamento pré-transplante tem a finalidade de induzir uma imunossupressão que permita a enxertia das células infundidas e no caso de doenças neoplásicas de erradicar a doença residual do paciente. A irradiação corporal total foi utilizada isoladamente como agente de condicionamento para o TMO e logo depois a ciclofosfamida foi associada, sendo esta combinação utilizada até hoje.

No caso dos transplantes autogênicos, a finalidade única do condicionamento é a de erradicar a doença residual.

A escolha do melhor regime de condicionamento é feita de acordo com a doença de base do paciente. A tabela 3 lista os principais regimes de condicionamento utilizados atualmente.

TABELA 3: PRINCIPAIS REGIMES DE CONDICIONAMENTO PRÉ-TMO

<b>Regime</b>	<b>Doenças freqüentemente tratadas com o regime</b>	<b>Referência</b>
TBI (12 Gy) + Cy (120 mg/kg)	LLA, LMA, LMC, AAG	BROCHSTEIN 1987
TBI (12 Gy) + VP-16 (60mg/kg)	LLA	DOPFER 1991
Bu (16 mg/kg) + Cy (120 mg/kg)	LMC, LMA	SANTOS 1983
Bu (4 mg/kg) + Cy (200 mg/kg)	AAG	DULLEY 2000
Bu (16 mg/kg) + Mel (140 mg/kg)	LMA, LMC, sarcoma de Ewing	DIAZ 1999
Cy (200 mg/kg)	AAG	STORB 1991
MEC – Mel (140 – 210 mg/m <sup>2</sup> ) + VP-16 (400 mg/m <sup>2</sup> ) + Carboplatina (1200 – 1500 mg/m <sup>2</sup> )	Neuroblastoma, tumor de Wilms	MATTHAY 1999 PEIN 1998
TBI (12 Gy) + Ara-C (36g/m <sup>2</sup> )	LLA	COCCIA 1988
BCNU (300mg/m <sup>2</sup> ) + VP-16 (800mg/m <sup>2</sup> ) + Ara-c (800mg/m <sup>2</sup> ) + Mel (140 mg/m <sup>2</sup> ) (BEAM)	Linfomas Hodgkin e não Hodgkin	LINCH 1993 VERDEGUER 2000

Legenda: AAG: anemia aplástica grave; Ara-C : Citosina-arabinosídeo; BCNU: carmustina; Bu: Bussulfano; Cy: Ciclofosfamida; LLA: leucemia linfóide aguda; LMA: leucemia mielóide aguda; LMC: leucemia mielóide crônica; Mel: Melfalano; TBI: Irradiação corporal total (*Total body irradiation*); VP-16: Etoposide

## 1.10 INFUSÃO DAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS

Na maioria dos serviços que realizam TMOs alogênico relacionado e singênico a medula óssea ou as células progenitoras de sangue periférico são infundidas imediatamente após a coleta, através do cateter venoso central. Caso exista incompatibilidade ABO entre o doador e o receptor procede-se à remoção das hemácias da medula óssea antes de sua infusão e algumas vezes faz-se plasmaférese no receptor, a fim de evitar-se reações transfusionais severas (SNIECINSKY 1994).

Quando o transplante é autogênico ou de SCU, as células são congeladas utilizando-se crioprotetores como o dimetil sulfoxido (DMSO). Antes da infusão estas células são descongeladas na beira do leito do paciente em banho-maria e então administradas. Rotineiramente utilizamos hidrocortisona e prometazina ou difenidramida previamente, pois o DMSO pode causar reação anafilática.

O uso de células progenitoras hematopoéticas periféricas nos transplantes alogênicos está associado a uma enxertia precoce de leucócitos e plaquetas, sendo por isto, economicamente mais vantajoso que o uso da medula óssea. Por outro lado alguns trabalhos mostraram um pequeno aumento da incidência da doença enxerto contra hospedeiro (DECH) crônica, quando se usa esta fonte de células, assim como dificuldade no seu manejo (FLOWERS 2002; VIGORITO 1998). Parece haver vantagem no uso de células periféricas em pacientes com leucemias de alto risco (BENSIGER 200; CHAMPLIN 2000), o que não se confirmou nas doenças de baixo risco (SCHMITZ 2002).

As complicações mais comuns durante e imediatamente após a infusão das células são náuseas, vômitos, hematúria e dor abdominal, as quais são causadas pelo DMSO no produto da infusão.

Pacientes recebendo medula não congelada estão sujeitos a desenvolver reações transfusionais comuns aos outros hemoderivados.

As células infundidas são habitualmente quantificadas pelo marcador de superfície denominado CD 34. Aconselha-se que a contagem de células infundidas seja superior a  $2,5 \times 10^6$  células CD 34 positivas por quilo de peso do paciente (GANDHI 1999) sendo que alguns estudos em pacientes adultos submetidos ao TMO autogênico com células progenitoras hematopoéticas periféricas mostraram que quantidades superiores a  $5 \times 10^6$  células por quilo de peso estão relacionadas a um menor período de internação e menor possibilidade de infecção (SCHEID 1999). Bittencourt et al recentemente demonstrou a importância de contagens superiores a  $3 \times 10^6$  células CD 34 em pacientes transplantados com LMC, mostrando uma correlação das contagens inferiores a  $3 \times 10^6$  a um atraso na pega de monócitos assim como a um maior risco de infecção (BITTENCOURT 2002). A quantificação de células CD 34 têm impacto diferente nos transplantes com SCU, utilizando-se o número absoluto de células nucleadas como melhor parâmetro, que deve ser acima de  $2,0 \times 10^7$  células por Kg de peso do receptor (RUBINSTEIN 1998), havendo correlação das contagens de células com a sobrevida dos pacientes.

As células podem ser manipuladas previamente a infusão, sendo a depleção de linfócitos T, uma forma de diminuir a incidência da DECH, principalmente quando existe algum grau de incompatibilidade HLA entre doador e paciente (ROMAN-UNFER 2000)

Pode-se também tentar a eliminação da doença residual mínima em medula autogênica, através do uso de quimioterápicos *in vitro* ou de anticorpos específicos contra a doença de base, o chamado *purging* (ROMAN-UNFER 2000). Um estudo randomizado está sendo conduzido pelo *Children's Oncology Group* nos Estados Unidos da América (EUA) para saber o impacto deste procedimento na sobrevida de pacientes que são submetidos ao TMO autogênico por neuroblastoma.

## 1.11 COMPLICAÇÕES PÓS TMO

### 1.11.1 Aplasia da medula óssea:

O dia da infusão da medula óssea é denominado dia 0. Os dias anteriores, quando é realizado o condicionamento, são denominados como negativos (-2, - 1) e os posteriores como positivos (+2, +3, etc.).

Após a infusão, a medula óssea de um transplantado fica em aplasia por um período aproximado de 2 a 3 semanas. Neste período é maior o risco de ocorrerem infecções, anemia e sangramentos.

Usualmente as contagens de leucócitos caem abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup> por volta do D + 4, dependendo do tipo de condicionamento utilizado e da doença de base. Considera-se que a medula “pegou”, quando as contagens mantêm-se acima de 500 células/mm<sup>3</sup> por 3 dias consecutivos, o que ocorre em média entre os dias +15 a 19 após um TMO alogênico relacionado.

As contagens de plaquetas também costumam cair abaixo de 10.000 células/mm<sup>3</sup> e considera-se a sua recuperação quando contagens acima de 20.000 células/mm<sup>3</sup> são atingidas sem a necessidade de transfusões por mais de 7 dias. Isso ocorre em torno dos dias + 19 a 25.

A recuperação da função medular é influenciada por outros fatores como o tipo de transplante, número de células infundido e infecções.

Enquanto as contagens de plaquetas estiverem abaixo de 10.000 células/mm<sup>3</sup> ou quando há sinal de sangramento ativo, deve-se realizar transfusões de plaquetas. A hemoglobina é mantida acima de 8-9g/dl também com o auxílio de transfusões. Concentrado de hemácias e plaquetas, devem ser irradiados, para inativar os linfócitos e filtrados para a diminuir do número de leucócitos. Com isso reduz-se a incidência de DECH transfusional, infecção por Citomegalovírus (CMV) e reações anafiláticas.

Os fatores de estimulação de colônias de granulócitos e macrófagos também podem ser utilizados no período pós TMO para acelerar a recuperação da série branca embora seu uso não seja consensual (SMITH 1999).

### **1.11.2 Doença enxerto contra hospedeiro:**

Todos os pacientes que receberam células progenitoras hematopoéticas alogênicas provenientes da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical estão sujeitos a desenvolver a doença DECH. (BROCHSTEIN 1987; DULLEY 2000; RUBINSTEIN 1998; SANTOS 1983). Embora improvável é possível a ocorrência de DECH nos transplantes singênicos.

A DECH é mediada por células imunocompetentes provenientes do doador, particularmente os linfócitos T. Mesmo quando a compatibilidade do HLA é completa a presença de antígenos menores incompatíveis e que não são detectados pelos métodos tradicionais de tipagem podem ser responsáveis pelo aparecimento da DECH. Pacientes com doadores relacionados tem um risco de cerca de 20% de desenvolver DECH enquanto os submetidos a transplante com doadores não relacionados tem risco de até 80% (SANDERS 1997).

Outros fatores de risco para a DECH aguda são doadoras do sexo feminino, com gestações prévias, doadores idosos ou a utilização de esquemas de imunoprofilaxia inadequados.

A DECH aguda manifesta-se a partir da pega do enxerto, podendo ocorrer por definição até o dia + 100 pós transplante. Os órgãos mais afetados são pele, fígado e trato gastro-intestinal. As tabelas 4 e 5 mostram o estadiamento e a graduação das principais manifestações da DECH aguda.(GLUCKSBERG 1974; THOMAS 1975)

A profilaxia é feita com drogas como ciclosporina, metotrexate e tacrolimus. Usualmente a DECH grau I não é tratada. Doenças grau II a III são tratadas com a associação de metil-prednisolona. Em caso de doença grave o prognóstico é pior e pode-se utilizar Micofenolato mofetil e Anti-timoglobulina (PERTERS 2000). Várias drogas estão sendo e já foram testadas no tratamento da DECH aguda e crônica.

A DECH crônica é uma síndrome clínico patológica que envolve vários órgãos e sistemas expressando-se como uma doença crônica auto-imune (SULLIVAN 1991). Usualmente envolve pele, fígado, olhos e mucosa oral, porém trato gastrointestinal, pulmão e

sistema neuromuscular podem estar envolvidos. Incide em cerca de 13% das crianças transplantadas antes dos 10 anos de idade e em 30% das crianças entre os 10 e 19 anos. Nos transplantes com doadores não relacionados a incidência chega a 40% dos pacientes.

O aspecto das lesões de pele do DECH crônico lembram o líquen plano com atrofia da epiderme e fibrose focal na derme, sem inflamação. Pode ocorrer esclerodermia generalizada, que em situações grave leva à limitação de movimentos. Cerato conjuntivite, fotofobia e boca seca são outras manifestações da doença. O DECH crônico é classificado como limitado e extenso (Quadro 1) e de acordo com o período de aparecimento (Quadro 2) (SHULMAN 1980).

O DECH limitado na maioria das vezes não requer tratamento, enquanto o extenso exige tratamentos prolongados (40 semanas) com corticóides, ciclosporina e psoralen associado à radiação ultravioleta. (PERTERS 2000)

Embora o desenvolvimento da DECH represente uma importante causa de morbidade e mortalidade na população de transplantados, observou-se um fenômeno interessante nos pacientes transplantados devido a leucemias que apresentavam DECH. Acredita-se que os linfócitos T do doador possam reconhecer e interagir contra células tumorais residuais do hospedeiro.(HOROWITZ 1990; SLAVIN 1990; SLAVIN 1991; SLAVIN 2000).Este efeito, já bem documentado nos pacientes transplantados por LMC e LMA, é denominado enxerto contra leucemia e diminui as chances de recidiva da doença. Paralelamente observou-se que os pacientes que receberam medula de doadores singênicos ou medula manipulada para depleção de linfócitos T, têm risco menor de desenvolverem DECH mas um alto risco de recidiva (HOROWITZ 1990).

TABELA 4: ESTADIAMENTO CLÍNICO DA DECH AGUDA

<b>Estadio</b>	<b>Pele</b>	<b>Fígado</b>	<b>Trato gastro intestinal</b>
+	Exantema maculopapular comprometendo menos de 25% da superfície corporal	Bilirrubina entre 2 e 3 mg/dL	Diarréia 500-1000 mL/dia ou 280 –555 ml/m <sup>2</sup> /dia
++	Exantema maculopapular comprometendo entre 25-50% da superfície corporal	Bilirrubina entre 3 e 6 mg/dL	Diarréia 500-1000 mL/dia ou 555-833 ml/m <sup>2</sup> /dia
+++	Eritroderma generalizado	Bilirrubina entre 3 e 6 mg/dL	Diarréia > 1500 mL/dia ou >833ml/m <sup>2</sup> /dia
++++	Descamação e bolhas	Bilirrubina > 15 mg/dL	Dor intensa – Íleo paralítico

TABELA 5: GRADUAÇÃO CLÍNICA DA DECH AGUDA.

<b>Graduação</b>	<b>Pele</b>	<b>Fígado</b>	<b>Intestino</b>
<b>0 (ausente)</b>	0	0	0
<b>I (leve)</b>	+ a ++	0	0
<b>II (moderado)</b>	+ a +++	+	+
<b>III (grave)</b>	++ a +++	++ a +++	++ a +++
<b>IV (fatal)</b>	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++

## QUADRO 1: GRADUAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DA DECH CRÔNICA

<p>DECH crônica limitada</p> <p>Um ou ambos os critérios</p> <p>Envolvimento de pele localizado</p> <p>Disfunção hepática devido a DECH crônico</p>
<p>DECH crônica extensa</p> <p>Envolvimento generalizado da pele <b>ou</b></p> <p>Envolvimento localizado e/ou disfunção hepática devido à DECH crônico</p> <p>Mais</p> <p>A) Histologia hepática mostrando hepatite crônica, com necrose e cirrose <b>ou</b></p> <p>B) Envolvimento ocular <b>ou</b></p> <p>C) Envolvimento das glândulas salivares ou mucosa oral demonstrado em biópsia <b>ou</b></p> <p>D) Envolvimento de outros órgãos alvo</p>

## QUADRO 2: SUBCLASSIFICAÇÃO DA DECH CRÔNICA

<b>DECH crônica</b>	<b>Relação com a DECH aguda</b>
Progressiva	Evolui da DECH aguda
Quiescente	Ocorre após a resolução da DECH aguda
“ <i>De novo</i> ”	Manifesta-se sem ocorrência prévia da DECH aguda

### 1.11.3 Complicações infecciosas:

Quase a totalidade dos pacientes transplantados apresentam febre após o período de condicionamento e são muito susceptíveis a apresentarem infecções graves. As infecções bacterianas são as mais freqüentes, acometendo sítios como pulmão, seios da face e cateter (BUCKNER 1983; SABOYA 1998; WINGARD 1990). Agentes como os *Staphylococcus coagulase negativos* assim como o *Staphylococcus aureus* são freqüentemente identificados. Os gram-negativos também são freqüentes, isolando-se espécies como o *Enterobacter* e a *Pseudomonas*. O tratamento é feito com antibióticos de largo espectro e os esquemas podem variar de acordo com o local onde o transplante é realizado considerando-se os patógenos mais freqüentes encontrados e seus padrões de sensibilidade.

Os fungos também são agentes envolvidos em infecções em pacientes transplantados. O uso de fluconazol profilático durante o período de neutropenia teve um impacto positivo nestes pacientes, diminuindo o número de infecções por *Candida albicans*, embora a incidência de outras espécies de *Candida* resistentes a esta profilaxia tenha aumentado (ABI-SAD 1997) havendo algumas vezes a necessidade de tratamento com anfotericina. Menos freqüentes, as infecções por *Aspergillus*, acometem pulmões e seios paranasais exigindo tratamento sistêmico com anfotericina e muitas vezes intervenção cirúrgica (UZUN 2000). A Aspergilose invasiva que acomete mais de um sítio tem alta mortalidade.

A profilaxia do *Pneumocystis carinii* é feita com 3 doses semanais de sulfametoxazol e trimetropin e este agente não é mais causa importante de complicações nos pacientes transplantados (UZUN 2000).

A infecção por Citomegalovírus (CMV) é comum nos pacientes submetidos a transplante alogênico apresentando maior incidência entre os dias + 28 até o dia + 100, sendo secundária à reativação de vírus latente no organismo, primo-infecção ou reinfecção. É pouco freqüente em pacientes submetidos ao transplante autogênico. A manifestação mais importante da doença é a pneumonia intersticial que pode ser fatal em até 75% dos casos (MACHADO 2000; SABOYA 1998). A identificação da atividade do CMV é obtida com testes de reação de polimerase em cadeia (PCR) ou antigenemia do vírus que tornam-se positivos precocemente, permitindo um tratamento denominado preemptivo, ou seja, antes do surgimento das manifestações clínicas da doença.(MACHADO 2000) Utiliza-se ganciclovir por aproximadamente 14 dias ou em caso de resistência ou intolerância, o foscarnet (UZUN 2000). O uso de filtro de leucócitos nas transfusões de concentrado de hemácias e plaquetas, com a finalidade de reduzir o número de leucócitos infundidos, diminuiu a possibilidade de infecção ou reinfecção por CMV de doadores contaminados.

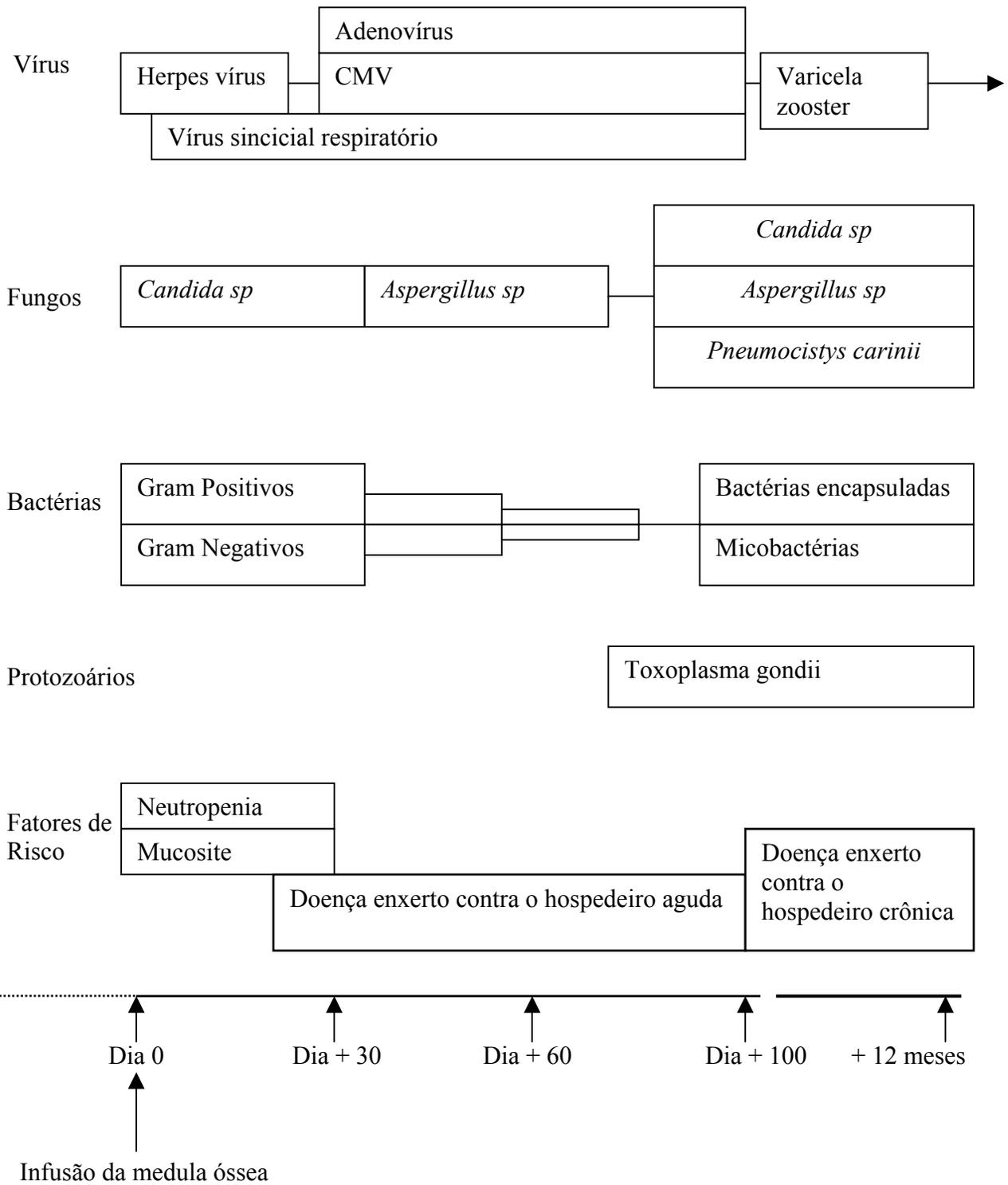
O vírus sincicial respiratório pode causar uma pneumonite intersticial grave e muitas vezes fatal (UZUN 2000). Outros vírus como o parainfluenza e influenza também podem produzir complicações pulmonares nos pacientes transplantados, já que os tratamentos antivirais disponíveis são pouco eficazes. É importante uma vigilância para evitar-se o risco de disseminação nosocomial destes agentes. No nosso serviço temos encontrado com freqüência, vírus respiratórios na secreção nasal dos pacientes com câncer infantil admitidos para tratamento de neutropenia febril pós quimioterapia (RECH 2002).

O adenovirus é associado a diarreias e cistite hemorrágica tardia nos transplantados (BALDWIN 2000).

A reativação do vírus do herpes simplex e herpes zooster é prevenida com a administração de aciclovir profilático (GLUCKMAN 1983). O risco de infecções declina no centésimo dia pós infusão de medula óssea nos pacientes submetidos a TMO autogênico e singênico e em pacientes submetidos a TMO alogênico que não desenvolveram DECH crônica. Pacientes em tratamento para DECH crônica tem maior risco de infecções por agentes bacterianos encapsulados (SHULMAN 1978).

A figura 1 lista as principais complicações infecciosas associadas ao transplante de medula óssea (DULLEY 2000; MANDELL 1985; SABOYA 1998).

FIGURA 1: PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS PÓS-TMO



#### 1.11.4 Complicações gastrointestinais e hepáticas:

Os vômitos são uma complicação freqüente durante e após a quimioterapia de condicionamento. O manejo dos mesmos é feito com anti-eméticos como a ondansetrona ou a granisetrona, a metoclopramida e mais raramente a clorpromozina. Vômitos tardios podem estar associados a DECH ou infecção por CMV (PERRY 2000).

A mucosite ocorre em praticamente todos os pacientes transplantados, acometendo o trato gastrointestinal, variando desde uma hiperemia da mucosa até ulcerações. É tratada com analgésicos tópicos, higiene oral e na presença de superinfecções utiliza-se drogas antivirais e antifúngicas (PERRY 2000).

A presença de diarreia é freqüente no período pós-TMO merecendo investigação, já que pode ter múltiplas causas, desde a descamação de células provocada pela mucosite, passando por DECH aguda e infecções por enteropatógenos bacterianos ou virais.

A maioria dos pacientes necessita de um suporte nutricional adicional utilizando-se como primeira opção a nutrição enteral, reservando a alimentação parenteral para pacientes que não tolerarem esta via. (CRUZ 2000; SZELUGA 1987)

Uma complicação hepática temida durante o transplante de medula óssea é a doença veno-oclusiva hepática (DVOH). É uma entidade clínica específica com uma correlação anatomo-patológica, diagnosticada somente na ausência de outras causas de doença hepática.(BRAS 1957; AYASH 2000). O DVOH está associado a uma obliteração das vênulas hepáticas com congestão centro lobular. A fisiopatologia exata desta doença não é bem conhecida.

Clinicamente manifesta-se nos primeiros 30 dias pós TMO com ganho de peso, ascite, hepatomegalia, icterícia e dor no quadrante superior direito (MCDONALD 1984). Alguns fatores de risco foram identificados como idade maior do que 15 anos no período do TMO, assim como enzimas hepáticas elevadas no período pré-condicionamento (AYASH 2000).

A heparina em infusão contínua em doses baixas , assim como o ácido ursodeoxicólico são usados como profiláticos em alguns centros, sendo que estudos randomizados prospectivos apontam para a eficácia do primeiro método (SIMON 2001). O tratamento da DVOH é basicamente de suporte e as formas graves da doença são fatais na maioria das vezes, mas algumas drogas, como o ativador tissular do plasminogênio humano vem apresentando resultado positivo no manejo desta complicação (LEAHEY 1996). A prostaglandina também pode ser utilizada no tratamento da DVOH.

A DECH hepática aguda nas formas moderada e grave tem prognóstico desfavorável apesar do tratamento, que costuma ser intenso e prolongado aumentando a possibilidade de complicações infecciosas.

A tabela 6 lista algumas das principais causas das complicações hepáticas (AYASH 2000).

TABELA 6: CAUSAS DE COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS APÓS O TMO

<b>Dias 0-30</b>	<b>Dias 30-100</b>	<b>Após o dia 100</b>
Quimioterapia	DECH aguda	DECH crônica
Radioterapia	Bactérias	Bactérias
DVOH	Fungos	Vírus: Hepatite B e C,
Bactérias	Vírus: CMV, VZV, EBV	CMV, VZV, EBV
Fungos	Imunossupressores	Imunossupressores
Vírus: HSV	Drogas	Drogas
Nutrição parenteral		
Drogas		

Legenda: CMV: citomegalovírus; DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro; DVOH: doença veno-oclusiva hepática; HSV: Herpes simples – VZV: Varicela zooster; EBV: Epstein-Barr vírus

### 1.11.5 Complicações cardio-pulmonares:

O pulmão é outro órgão frequentemente afetado por complicações durante o TMO. Está sujeito a pneumonias bacterianas, fúngicas e virais, bronquiolite e DECH, como já descrito anteriormente.

A ciclofosfamida nas doses utilizadas em regimes de condicionamento é por si só cardiotoxicidade. Entretanto a maioria dos pacientes que desenvolvem cardiomiopatias têm história prévia ao TMO de utilização de antraciclina, que são quimioterápicos com conhecido

potencial cardiotoxíco. A radioterapia na região torácica também pode induzir ou potencializar efeitos cardiotoxícos (MULHERN 2000).

#### **1.11.6 Complicações gênito-urinárias:**

Drogas como a ciclofosfamida têm metabólitos que podem provocar cistite hemorrágica. Uma hidratação adequada e o uso de drogas como a mesna atenuam esta toxicidade. (PERRY 2000)

Pode ocorrer uma insuficiência renal aguda associada à radioterapia e às drogas utilizadas durante o TMO como a ciclosporina, a quimioterapia de condicionamento e os antibióticos. Este efeito pode ser reversível ou resultar em danos graves à função renal, sendo a insuficiência renal crônica descrita em alguns pacientes (MIRALBELL 1996).

Em geral o prognóstico da função glomerular de crianças submetidas ao TMO é bom. Todavia uma avaliação feita nesta população mostrou que 40% dos pacientes apresentavam alteração da função tubular entre 1 e 2 anos após o transplante (PATZER 2001). Estudos com seguimento mais prolongado são necessários para avaliar o impacto clínico desta disfunção.

## **1.12 EFEITOS TARDIOS:**

Os efeitos tardios após o TMO estão frequentemente relacionados a uma combinação de fatores como a doença de base, o condicionamento utilizado, tipo de transplante e complicações agudas (SANDERS 1997). Estes efeitos podem estar diretamente relacionados ao regime de condicionamento utilizado ou ao processo de transplante.

DECH crônico (já comentado anteriormente)

Disfunção imunológica

Doenças linfoproliferativas e neoplasias secundárias

Rejeição do enxerto

Disfunção pulmonar (secundária á radioterapia, quimioterapia e DECH crônico)

Desordens oculares ( catarata pós radioterapia)

Disfunção neuroendócrina

Desordens neuropsicológicas

### **1.12.1 Disfunção imunológica:**

Após o transplante o nível de linfócitos T e B , fica abaixo do normal assim como as imunoglobulinas. É interessante notar que parte da imunidade do doador pode ser “ transferida” para o receptor, a chamada imunoterapia adotiva. Pacientes anti-HBSag negativos, podem tornar-se positivos se receberam medula de doador previamente imunizado contra hepatite B (ILAN 2000).

A recuperação imunológica é progressiva, mas pode ser atrasada com a ocorrência de DECH crônico. Recomenda-se vacinar os pacientes 1 ano após o transplante, já que a imunidade recebida do doador costuma durar pouco tempo (SANDERS 1997).

### **1.12.2 Doenças linfoproliferativas e neoplasias hematológicas e tumores sólidos pós-TMO**

As doenças linfoproliferativas são entidades bem conhecidas em pacientes que recebem transplantes com órgãos sólidos, sendo ligadas à infecção pelo Epstein Bar vírus e pelo uso prolongado de imunossupressores (ORAZI 1997) Estas doenças podem ocorrer em pacientes submetidos ao TMO alogênico desenvolvendo-se até 2 anos pós-TMO. A incidência é inferior a 1% mas há fatores de risco conhecidos como o uso de enxertos com depleção de células T, a DECH crônica, TMO com doador não relacionado ou HLA parcialmente compatível e uso de ATG (DEEG 1994; SOCIÉ 2000).

O risco de mielodisplasias e de leucemia secundária após o TMO autogênico e alogênico existe, porém é difícil definir qual o exato papel do TMO na gênese destas leucemias, já que os regimes de quimioterapia administrados previamente ao TMO contém, muitas vezes, drogas reconhecidamente associadas ao desenvolvimento de leucemia secundária ( DEEG 1998).

Os pacientes submetidos ao TMO tem risco aumentado de neoplasias sólidas , como tumores de tireóide, melanoma, tumor papilífero de tireóide e tumores do SNC, como o glioblastoma multiforme (DEEG 1998, SOCIÈ 2000). Os fatores de risco associados ao aparecimento destas doenças são o uso de TBI e idade inferior a 10 anos no momento do

transplante. O risco cumulativo do desenvolvimento de um tumor sólido pós TMO é de aproximadamente 11 % num período de 15 anos após o TMO (SANDERS 1997; SOCIÉ 2000).

### **1.12.3 Complicações neuroendócrinas e neuropsicológicas:**

Os condicionamentos que incluem a radioterapia corporal total, estão associados a disfunções endócrinas como hipotireoidismo e deficiência do hormônio de crescimento. Crianças que receberam regimes de condicionamento sem irradiação aparentemente têm crescimento normal (SANDERS 1997).

A disfunção gonadal é freqüente nas meninas havendo freqüente necessidade de reposição hormonal. A esterilidade é comum e pode estar relacionada ao regime de quimioterapia utilizado previamente ao TMO. Algumas pacientes podem engravidar após o transplante, havendo uma maior incidência de aborto e baixo peso do concepto, porém nas gestações que são levadas a termo não se observou anormalidades nos recém-nascidos (SANDERS 1996). Os meninos também estão sujeitos a esterilidade e recomenda-se o armazenamento do esperma quando isto é possível. A reposição de testosterona não é necessária na maioria dos casos.

As seqüelas neuropsicológicas são bem conhecidas nos pacientes que receberam tratamento prévio para LLA, principalmente naqueles com irradiação prévia do SNC é relatado uma diminuição no quociente de inteligência, levando a dificuldades de alfabetização naqueles pacientes menores de 6 anos (MARINA 1996). No caso dos pacientes submetidos

TMO, muitas vezes é difícil definir se o tratamento prévio, o TMO ou ambos, são responsáveis pelas seqüelas. Revisão publicada recentemente mostra que as seqüelas neuropsicológicas tem maior risco de ocorrência em crianças transplantadas com menos de 3 anos de idade e em pacientes submetidos a TBI, principalmente se precedida de irradiação prévia do SNC ( LEIPER 2002).

As seqüelas neurológicas, usualmente são precoces e associadas a medicações como o bussulfan, eventos metabólicos, hemorrágicos, tromboembólicos ou cerebrovascular.

Novos estudos com longo prazo de seguimento são necessários para melhor avaliar o impacto do TMO nas funções cognitivas e neurológicas (LEIPER 2002).

#### **1.12.4 Rejeição do enxerto e recuperação autogênica da medula óssea**

A rejeição aguda ou tardia do enxerto tal como ocorre nos transplantes de órgãos sólidos é pouco comum no TMO alogênico. Na AAG, onde a ocorrência da rejeição era relativamente comum, sua incidência têm diminuído com o uso de regimes de condicionamentos mais intensos como o bussulfan e a ciclofosfamida. (DULLEY 2000).

Pode ocorrer também, em uma fase precoce ou tardia, o restabelecimento da hematopoese original do paciente e desaparecimento progressivo das células do doador.

#### **1.12.5 Complicações pulmonares tardias**

A fibrose pulmonar pode ocorrer tardiamente, devido aos efeitos da radioterapia ou de drogas como o bussulfano (GREISE 2000).

A DECH crônica é fator de risco para o desenvolvimento de pneumopatias restritivas e infecções (LEIPER 2002).

### **1.12.6 Desordens oculares**

A catarata é um evento relativamente comum nos pacientes que recebem condicionamento com TBI, ocorrendo entre 50 a 100% dos pacientes entre 3 a 5 anos pós TMO (LEIPER 2002 b). O fracionamento das doses de radioterapia parece estar associado a uma diminuição do risco de catarata, que mesmo assim segue elevado (LEIPER 2002 b)

### **1.12.7 Recidiva pós-transplante**

A recidiva pós-transplante tem um prognóstico desfavorável e indica presença de doença resistente.

Pacientes submetidos a transplante autogênico usualmente não tem indicação para um segundo transplante e são tratados com protocolos alternativos.

Para pacientes com leucemia, uma das alternativas é a suspensão das drogas imunossupressoras, caso a recidiva ocorra precocemente, tentando assim induzir um efeito enxerto contra leucemia. Outra forma de tratamento é a infusão de linfócitos do doador com a finalidade de estimular um efeito enxerto contra leucemia que pode induzir a uma nova remissão da doença. Esta alternativa tem sido utilizada com êxito na LMC e LMA mas com pouco sucesso na LLA (SLAVIN 1991; SLAVIN 2000).

Novas drogas como o Mesilato de Imatinib, são promissoras e se apresentam como uma possibilidade de resgate dos pacientes com LMC que recidivam após o TMO (KANTARJIAN 2002). O Gentuzumab ozigamicina, um anticorpo monoclonal anti-CD 33, também vem mostrando ser promissor quando utilizado em pacientes com LMA que recidivam após o TMO (COEHN 2002)

Um segundo transplante pode ser factível se a recidiva ocorrer 6 meses ou mais após o primeiro e se o paciente utilizou condicionamento sem radioterapia na primeira vez (SANDERS 1997).

### **1.13 TMO COM DOADORES NÃO APARENTADOS**

Menos de 30% dos candidatos ao TMO têm doador aparentado HLA compatível (HOROWITZ 2000b). Para contornar estas dificuldades, surgiram os bancos de doadores de medula óssea que são arquivos informatizados, onde as tipagens HLA dos potenciais doadores voluntários podem ser pesquisados para eventuais transplantes.

Caso um doador compatível seja encontrado, faz-se testes confirmatórios e posteriormente coleta-se as células progenitoras hematopoéticas. Embora os bancos não estoquem a medula óssea propriamente dita, seus custos são elevados, devido a necessidade de tipagem de um grande número de doadores. Existe um tempo de espera prolongado entre o início da identificação de um doador compatível e a efetiva realização do transplante, que pode chegar a alguns meses. Durante este período muitos pacientes apresentam progressão da doença e deixam de ser candidatos ao TMO.

Nos Estados Unidos, o banco nacional de doadores de medula óssea (*National Marrow Donor Program*) já tem mais de 3 milhões de doadores cadastrados e cerca de 70% dos pacientes que recorrem ao mesmo encontram um doador compatível (HOROWITZ 2000b).

No Brasil a pesquisa é feita através do REDOME (Registro de doadores voluntários de medula óssea), que busca doadores compatíveis no país e no exterior.

A indicação de TMO com doador não aparentado deve ser cuidadosamente discutida, pois estes pacientes estão sujeitos a maior incidência de complicações como infecção, rejeição e DECH, tendo o TMO um alto custo e uma internação prolongada (HOROWITZ 2000b).

Os TMO com doadores aparentados com tipagem HLA parcialmente compatível, apresentam riscos semelhantes aos dos TMO com não aparentados.

Crianças têm um prognóstico melhor em TMO com doadores não aparentados ou aparentados parcialmente compatível quando comparados aos adultos. (SOULLIET 2000)

#### **1.14 TRANSPLANTE COM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL**

Depois da realização do primeiro transplante com SCU, esta fonte de células passou a ser melhor estudada, primeiro com doadores relacionados e posteriormente com doadores não relacionados. (GLUCKMAN 1989; KURTZBERG 1996; RUBINSTEIN 1998).

O SCU possui propriedades muito interessantes. Menor probabilidade de induzir DECH aguda e crônica mesmo quando a tipagem HLA não é totalmente compatível com a do receptor; aparentemente mantém o efeito enxerto contra leucemia; menor índice de infecções por vírus como EBV e CMV. (GLUCKMAN 2000)

Isto fez com que a partir de 1992 o SCU passasse a ser sistematicamente congelado com a criação do *Placental Blood Program* pelo Dr. Pablo Rubinstein no *New York Blood Center*. (RUBINSTEIN 1998) Desde então vários centros passaram a estocar SCU congelado para a realização de transplantes. Isto também passou a ser uma vantagem, pois as unidades de SCU podem ser enviadas para qualquer lugar do mundo com relativa rapidez.

A coleta, processamento, congelamento e utilização do SCU, segue uma rotina que descreveremos abaixo (M-REBOREDO 2000; RUBINSTEIN 1998):

Logo após o nascimento o cordão é clampeado pelo obstetra e entregue a enfermeira responsável pela coleta, que vai puncionar a veia umbilical com uma agulha conectada a uma bolsa de coleta. A placenta é colocada em um suporte estéril mais elevado que a bolsa e o sangue flui por gravidade. A bolsa é posteriormente enviada ao banco de sangue para processamento. A gestante é entrevistada e colhe-se amostra de sangue para realização de exames sorológicos maternos. No banco de sangue é colhida da bolsa amostra de sangue para tipagem HLA, exames sorológicos e bacteriológicos e contagem das células. Posteriormente a bolsa é processada e congelada em nitrogênio líquido. Quando todos os resultados ficam prontos a bolsa torna-se disponível para o uso. Havendo problemas com os exames, o sangue pode ser descartado. O banco de dados do banco de sangue de cordão umbilical é alimentado com todas as informações referentes as bolsas. Atualmente são feitos transplantes quando o número de antígenos HLA incompatíveis é igual ou menor que 2 e a quantidade de células da bolsa é superior a  $2 \times 10^7$  células por quilo de peso do receptor. Quando um paciente encontra uma unidade adequada de SCU, esta unidade é enviada para o serviço que realizará o transplante, acondicionada em um botijão especial que contém nitrogênio líquido.

Mais de 40.000 unidades de SCU encontram-se congeladas em todo o mundo e mais de 1000 transplantes já foram realizados com esta fonte de células até hoje. Este número vem aumentando progressivamente a cada ano. (GLUCKMAN 2000)

Os problemas a serem contornados no transplante com sangue de cordão umbilical são relacionados ao limitado número de células das unidades, o que leva a um retardo na pega do enxerto, tornando o transplante mais arriscado com maior necessidade de uso de antibióticos e suporte hemoterápico. Pacientes que têm massa corporal elevada também não encontram unidades disponíveis com facilidade. O SCU também não possibilita a infusão de células do doador para induzir uma nova remissão em caso de recidiva.

Por enquanto as técnicas de expansão de células *ex-vivo* ainda não são plenamente satisfatórias, mas são uma possibilidade para o futuro, que pode beneficiar um maior número de pacientes. Discute-se também o uso de mais de uma unidade de SCU ser administrada em um único paciente a fim de se obter contagens satisfatórias de células.

O armazenamento de bolsas de SCU para uso pessoal ou familiar futuro é motivo de grande discussão ética e geralmente estas unidades só são coletadas quando houver uma aplicação definida para mesma, por exemplo, um irmão candidato ao TMO. Um dos primeiros transplantes autogênicos utilizando como fonte o SCU foi realizado no Brasil. (FERREIRA 1999). Os principais bancos de SCU em funcionamento não estocam unidades para doação dirigida.

Não se recomenda que mães de pacientes candidatos ao TMO, engravidem na tentativa de gerar um potencial doador de SCU. Existem vários riscos como o de não haver compatibilidade HLA, o tempo de espera ser longo demais, a quantidade de células não ser

suficiente e o fato de que poucos centros estão capacitados para colher e congelar SCU com segurança.

### **1.15 SOBREVIDA E QUALIDADE DE VIDA PÓS TMO**

A sobrevida pós TMO depende de diversos fatores como a doença de base, do tratamento prévio, tempo de evolução, faixa etária e número de recidivas. Portadores de neoplasias transplantados em remissão têm melhor prognóstico. Pacientes com AAG têm maior sobrevida se transplantados precocemente, antes de receberem um número muito elevado de transfusão de hemoderivados (DULLEY 2000). Artigo publicado recentemente mostrou que pacientes com LMC em fase crônica transplantados até 3 meses depois do diagnóstico tem uma sobrevida livre de leucemia de 91% em 5 anos, enquanto os transplantados em crise blástica têm esta sobrevida estimada em 22% (COPELAM 2000). Este índice não ultrapassa 10% nos TMOs realizados em portadores LMA em recidiva (HOROWITZ 2000a).

A qualidade de vida pós transplante é relacionada principalmente as complicações crônicas pós TMO e estrutura familiar do paciente (BARRERA 2000; SANDERS 1997). Geralmente a qualidade de vida melhora com o passar do tempo, pois diminui a necessidade do uso das drogas imunossupressoras, assim como a incidência de infecções e as internações.

SOCIÉ et al mostrou que pacientes submetidos ao TMO alogênico que permanecem em remissão 2 anos após o transplante têm uma chance de sobrevida nos 5 anos posteriores de 89%. A elevada mortalidade desta população se deve a fatores como segunda neoplasia,

impacto do tratamento em órgãos como coração, pulmão e rins, recidiva da doença e DECH crônico. Pacientes transplantados por AAG, apresentam 6 anos após o transplante a mesma taxa de mortalidade da população em geral. (SOCIE 1999)

Analisando-se estas informações, pode-se concluir que o TMO não proporciona a todos os pacientes uma sobrevida absolutamente normal, mas é um progresso considerável no tratamento de doenças, onde outras alternativas terapêuticas são limitadas (THOMAS 1999).

### **1.16 PERSPECTIVAS:**

Várias linhas de pesquisa estão em andamento para tornar o TMO um procedimento mais seguro e aplicável a um maior número de pacientes. Os progressos na compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos em todo o processo vem permitindo o desenvolvimento de novos regimes de condicionamento com menor toxicidade (SLAVIN 1999), o resgate de pacientes com doenças recidivadas pós TMO (SLAVIN 2000), e melhor conhecimento e utilização do efeito enxerto contra tumor. Este efeito, semelhante ao enxerto contra leucemia, foi avaliado em um estudo recente, onde pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático e refratário a tratamento convencional apresentaram regressão tardia da doença após serem submetidos a um TMO alogênico, demonstrando uma clara reação imunológica de enxerto contra o tumor (CHILDS 2000).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Embora dados sobre o TMO em crianças, suas complicações e prognósticos estejam disponíveis na literatura internacional, a maioria destas informações provém de países desenvolvidos. Embora o TMO em crianças seja realizado em nosso país desde 1979 poucas informações foram publicadas a respeito destes pacientes. Assim é importante conhecer o perfil epidemiológico das crianças e adolescentes submetidos ao transplante de medula óssea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e as complicações relacionadas ao procedimento e correlaciona-las à literatura nacional e internacional. O conhecimento das características epidemiológicas e o perfil de complicações relacionadas ao tratamento permite identificar estratégias mais apropriadas para o manejo destes pacientes no nosso meio.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 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.

#### **3.2 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 nas formas aguda e crônica.

Correlacionar o número de células totais e número de células CD 34 positivas infundidas com o tempo para enxertia de neutrófilos e plaquetas.

Avaliar a sobrevida global deste grupo de pacientes.

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO:**

Estudo de coorte histórico

### **4.2 PACIENTES:**

#### **4.2.1 Critérios de Inclusão:**

Idade inferior à 21 anos no dia da infusão das células progenitoras hematopoéticas.

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.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão:**

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

### **4.3 COLETA DOS DADOS**

Os dados foram coletados através de fichas clínicas específicas diretamente dos prontuários dos pacientes. Todas as coletadas de dados foram realizadas pelo autor. As fichas clínicas, que tiveram como modelo as fichas de coleta de dados do IBMTR, encontram-se nos anexos I e II.

#### **4.4 SELEÇÃO DOS PACIENTES E DOADORES**

Os candidatos ao TMO foram avaliados no ambulatório do Serviço de Oncologia Pediátrica, para a confirmação da indicação do procedimento. Com a indicação confirmada iniciava-se a busca de um doador e no caso dos transplantes autogênicos procedíamos diretamente a realização dos exames complementares. Estes exames constam na tabela 2.

Após todos os exames terem sido realizados, e no caso dos candidatos ao transplante alogênico um doador compatível ter sido identificado, o paciente e os familiares eram novamente esclarecidos sobre o procedimento.

Todos os pacientes foram encaminhados para avaliações odontológica, psicológica, nutricional e da assistente social, antes do transplante. Aqueles com problemas odontológicos mais importantes, recebiam um tratamento pré-TMO

#### **4.5 VARIÁVEIS ANALISADAS**

Idade

Sexo

Doença de base

Tipo de transplante

Regimes de condicionamento

Toxicidades agudas relacionadas ao TMO

Infecções na primeira internação para o TMO

Tempo de permanência do cateter

Tempo de utilização de nutrição parenteral

Número de células CD 34 infundidas no receptor

Número de células totais infundidas

Características dos doadores no TMO alogênico

Tempo para ocorrência da enxertia

Uso dos fatores de crescimento

Desenvolvimento da DECH aguda (TMO alogênico)

Desenvolvimento da DECH crônica (TMO alogênico)

Readmissão hospitalar pós-TMO

Sobrevida global e sobrevida livre de eventos

Recidiva e mortalidade pós-TMO

As toxicidades foram graduadas de acordo com os critérios comuns de toxicidade do *National Cancer Institute* (CTC/NCI) e uma versão resumida com os critérios utilizados neste estudo encontra-se no anexo III.

#### **4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foi realizada análise descritiva, utilizando-se a média, o desvio padrão e quando necessário a mediana com o respectivo intervalo inter-quartil, 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 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.

#### **4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este foi um estudo retrospectivo, que não interferiu no tratamento dos pacientes. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo os autores preenchido o termo de confidencialidade dos dados.

#### **4.8 COLETA E INFUSÃO DAS CÉLULAS PROGENITORAS**

Na coleta com aspiração de medula óssea o doador no caso do transplante alogênico ou o próprio paciente no caso do transplante autogênico foi hospitalizado e o procedimento realizado sob anestesia geral. Após posicionado em decúbito ventral foram realizadas diversas punções aspirativas com agulhas apropriadas nas cristas ilíaca posteriores, para se obter quantidade suficiente de medula óssea. A medula óssea foi então colocada em bolsa apropriada (Bolsa para coleta de medula óssea – Laboratório Baxter), contendo anticoagulantes. Ao término do procedimento a medula era filtrada com filtro de 500 e posteriormente de 300 micras para remoção das espículas ósseas e gorduras, sendo colhido material para determinação do número de células totais e CD 34 positivas. A medula era

imediatamente infundida nos pacientes submetidos a transplante alogênico. Quando havia uma incompatibilidade sanguínea ABO maior, a medula óssea era centrifugada, com posterior remoção das hemácias, antes de ser infundida. Nos TMOs autogênicos, a medula era criopreservada e armazenada até o momento da infusão.

A coleta das células progenitoras hematopoéticas periféricas foi realizada utilizando-se equipamento de aférese (Cobe® ou Baxter®) com kit específico. Os pacientes candidatos ao transplante autogênico foram mobilizados com quimioterapia prévia, utilizando-se ciclofosfamida 60 mg/kg, ou com o próprio esquema de quimioterapia (ICE).

processando-se de 3 a 4 volemias do paciente ou doador.

Para pacientes com peso inferior a 20 kg foi feito um enchimento (*priming*) com sangue a fim de se evitar a hipovolemia. Todos eles receberam complementação de cálcio antes do início da coleta.

Após as coletas as células destinadas aos transplantes alogênicos foram imediatamente infundidas e as destinadas ao transplante autogênico, criopreservadas com DMSO a – 80 C.

As células provenientes do sangue de cordão umbilical foram coletadas, conforme descrito na revisão de literatura. Uma vez identificada a unidade compatível, a mesma foi enviada ao nosso centro e o condicionamento só era iniciado quando as unidades de sangue de cordão já estavam em nosso laboratório.

A infusão de células frescas, tanto de medula óssea, quanto de células progenitoras periféricas foram feitas imediatamente após a coleta ou após a centrifugação para a remoção de hemácias.

Antes da infusão os pacientes receberam hidrocortisona e prometazina. Um paciente com incompatibilidade maior apresentou complicação grave logo após a infusão, o que motivou sua transferência para a UTI. A causa da complicação não foi completamente esclarecida, sendo levantadas hipóteses de reação anafilática ao HAS, produto utilizado para auxiliar a remoção das hemácias ou reação transfusional, pela incompatibilidade ABO

Para a infusão da medula óssea ou células tronco periféricas criopreservadas, as bolsas eram retiradas do freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  antes da infusão e a seguir transportadas em recipiente contendo gelo seco até à beira do leito. Estas bolsas foram então descongeladas em banho-maria a  $37^{\circ}\text{C}$  e infundidas uma a uma. Antes da infusão o paciente recebia hidrocortisona, prometazina, anti eméticos e eventualmente um sedativo leve. Como complicação da infusão todos os pacientes apresentaram náuseas, vômitos, gosto ruim na boca, dor abdominal e hematúria. Estes efeitos são relacionados ao DMSO. Nenhum paciente teve complicações sérias relacionadas à infusão de células congeladas que obrigasse a interrupção do procedimento ou que tenha trazido complicações tardias.

O SCU permaneceu armazenado em nitrogênio líquido a  $-196^{\circ}\text{C}$  até o momento da infusão. Devido a maior fragilidade destas células, as mesmas foram descongeladas no banco de sangue e suspensas utilizando-se albumina, para que todo o DMSO fosse removido antes da infusão das células. Após este processo as células do SCU foram imediatamente injetadas nos pacientes.

#### **4.9 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA *PERFORMANCE STATUS***

Todos os pacientes foram avaliados previamente ao TMO de acordo com as escalas de Karnofsky ou Lansky (Tabela 7). Rotineiramente aceita-se no TMO pacientes com performance  $\geq 70\%$ .

TABELA 7: ÍNDICES DE *PERFORMANCE STATUS*

ÍNDICE (%)	LANSKY (MENORES DE 16 ANOS)	KARNOFSKY (MAIORES DE 16 ANOS)
100	Ativo – Normal	Normal
90	Restrições mínimas em atividades físicas extenuantes	Atividade normal; pequenos sinais ou sintomas da doença
80	Ativo, cansando-se com facilidade	Atividade normal com esforço; alguns sinais/sintomas da doença.
70	A maior parte do tempo restrito, com poucas brincadeiras ativas	Toma conta de si próprio. Está inabilitado para levar uma atividade normal ou trabalhar
60	Consegue caminhar. Envolve-se pouco com brincadeiras ativas. Mantém-se ocupados com atividades tranqüilas.	Requer assistência ocasional, mas está habilitado para tomar conta do que precisa e frequentes cuidados médicos.
50	Consegue se vestir , mas passa a maior parte do dia na cama. Não brinca ativamente. Capacidade para envolver-se em brincadeiras e atividades passivas	Requer considerável assistência e frequentes cuidados médicos.
40	Maior parte do tempo na cama. Participa de atividades passivas	Incapacitado, necessita de cuidados e assistência especiais
30	Acamado. Necessita de assistência mesmo em brincadeiras passivas	Incapacidade severa, hospitalização está indicada, mas a morte não está iminente
20	Maior parte do tempo dormindo.	Muito doente, necessitando de hospitalização, necessita de cuidados de suporte
10	Não brinca e não sai da cama	Moribundo
0	Não responsivo	Morte

#### **4.10 PROFILAXIA DA DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO**

A profilaxia da DECH foi feita com o esquema tradicional de metotrexate na dose de 15 mg/m<sup>2</sup> no dia +1 e 10 mg/m<sup>2</sup> nos dias +3, +6, +11, associada a ciclosporina na dose de 3 mg/kg/dia, ajustada posteriormente de acordo com o nível sérico. Um paciente com anemia de Fanconi recebeu somente ciclosporina na dose de 3mg/kg/dia. Os 3 pacientes submetidos a transplante com sangue de cordão umbilical não aparentado utilizaram esquemas com ciclosporina na dose 3mg/m<sup>2</sup>, Metil prednisona e imunoglobulina anti-timocitária (ATG).

Nos pacientes submetidos ao TMO relacionado portadores de doenças malignas sem evidência de DECH crônica e a ciclosporina foi suspensa entre o dia + 120 e o dia + 180.

Nos pacientes submetidos ao TMO não relacionado e naqueles com doença não maligna a ciclosporina foi suspensa 1 ano após o transplante.

#### **4.11 REGIMES DE CONDICIONAMENTO**

Os regimes de condicionamento foram escolhidos de acordo com a doença de base do paciente, tipo de TMO, utilizando-se preferencialmente aqueles com resultados e toxicidades previamente reportados na literatura.

#### **4.12 PROFILAXIAS**

A profilaxia da doença fúngica foi feita com fluconazol na dose de 6mg/kg/dia por via oral (VO) ou endovenosa (EV) que era iniciado logo após o condicionamento e mantido até a recuperação dos neutrófilos ou se fosse necessário substituí-lo por anfotericina.

Para profilaxia do herpes simples utilizamos aciclovir VO/EV que era mantido até o término da imunossupressão. Após o ano de 2000 decidimos estender a profilaxia com Aciclovir até o 6 mês pós transplante.

O CMV era vigiado com PCR semanal, logo após a enxertia dos neutrófilos. Caso o exame fosse positivo o tratamento com ganciclovir era instituído e mantido por cerca de 14 dias ou até os resultados do PCR se tornarem negativos. Este tipo de abordagem é denominada de terapia preemptiva.

Utilizamos infusão de heparina contínua na dose de 100 UI/Kg de peso do paciente como profilaxia para doença veno-oclusiva hepática em todos os transplantes alogênicos. A partir de 2001 passamos a utiliza-la com rotina nos transplantes autogênicos, sendo que a medicação era instituída no início do condicionamento e suspensa por ocasião da alta ou no D 30. Em pacientes com hemorragia a medicação era suspensa precocemente se fosse necessário.

A combinação de sulfametoxazol + trimetopim foi administrada no início do condicionamento, sendo suspensa no D0 e reinstituída após recuperação de neutrófilos e plaquetas sendo mantida até um ano após o transplante no caso dos pacientes submetidos ao TMO autogênico e seis meses após o término da imunossupressão nos pacientes submetidos ao TMO alogênico. O albendazol foi utilizado em todos os pacientes maiores de dois anos e o mebendazol nos menores para profilaxia de parasitoses intestinais.

#### **4.13 ROTINA COM OS CATETERES SEMI-IMPLANTÁVEIS**

Os cateteres de Hickman foram colocados antes do TMO, logo após a internação do paciente. Utilizamos cateteres de 2 vias para o TMO autogênico e de 3 vias para o TMO alogênico, porém em alguns momentos ficamos condicionados a disponibilidade de material.

A rotina inicial, previa colocação dos cateteres na logo após a internação para o TMO e sua retirada após a alta, quando a demanda de exames e medicamentos estivesse menor. Após episódios de infecção grave pós-transplante com isolamento de bactérias na hemocultura e provavelmente relacionados ao cateter, decidimos instituir como rotina, a partir de Março de 2000, a retirada do cateter no momento da alta hospitalar.

#### **4.14 PROFILAXIA ANTI-EMÉTICA**

Todos os pacientes receberam profilaxia anti-emética com ondansetrona ou granisetrona, combinados com o dimenidrato e a metoclopramida. Quando necessário associamos a clorpromazina. Evitamos o uso de dexametasona como anti-emético.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES**

Foram tratados 41 pacientes entre 1º de Agosto 1997 a 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. Foram realizados na Unidade de Oncologia Pediátrica no 3º andar leste do HCPA 29 transplantes (21 autogênicos, 5 alogênicos de doador relacionado 3 de cordão umbilical não aparentado) e 12 (todos alogênicos) foram feitos na Unidade de Transplante de Medula Óssea no 9º andar do HCPA.

A idade variou entre 0,6 a 20 anos, com uma média de  $8,9 \pm 4,9$  anos, sendo bastante semelhante nos pacientes submetidos ao transplante autogênico e alogênico. Houve um predomínio discreto do sexo masculino 56,1 %. A maioria dos pacientes vem de outras cidades, já que são poucos os centros que realizam TMO. O predomínio da raça branca reflete a composição étnica de nossa região.

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

Em nossa amostra de pacientes nenhum apresentou índice de Karnofsky ou Lansky inferior a 70% no momento da internação para o TMO. Trinta e nove apresentavam índices de 90 a 100% e dois apresentavam um índice de 80%. A mediana do tempo de internação ficou em 40 dias e não foi significativamente diferente entre o TMO autogênico e alogênico. A tabela 8 sumariza todas estas informações.

TABELA 8: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES TRATADOS

	Autogênico	Alogênico	Total	p
<b>Sexo</b>				
Masculino	11	12	23 (56,1%)	0,859
Feminino	10	8	18	
<b>Idade (anos)</b>				
Média $\pm$ desvio padrão	8,7 $\pm$ 4,3	8,9 $\pm$ 5,4	8,9 $\pm$ 4,9	0,991
Intervalo	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%)	
<b>Procedência</b>				
Porto Alegre	3	9	12 (29,3%)	0,024
Grande Porto Alegre	3	6	9 (21,9%)	
Interior do RS	9	2	11 (26,8%)	
Santa Catarina	6	2	8 (19,5%)	
Pernambuco	0	1	1 (2,4%)	
<b>Tempo de internação</b>				
Mediana	37,0	41,5	40	0,130
Intervalo inter-quartil	28,5 a 51,5	32,3 a 56,5	30 a 53,5	
Amplitude	9 a 80	11 a 239	9 a 239	

## **5.2 DOENÇAS PRIMÁRIAS**

As tabelas 9 e 10 resumem as doenças tratadas em nosso serviço. Nos transplantes autogênicos o predomínio foi basicamente de tumores sólidos como o tumor de Wilms com um total de cinco pacientes, tumores da família do sarcoma de Ewing, com quatro pacientes transplantados e o neuroblastoma com três. Também fizeram parte deste grupo três pacientes com linfoma.

Nos pacientes submetidos ao transplante alogênico houve predomínio das leucemias agudas LLA e LMA, dois pacientes foram transplantados por mielodisplasia, dois por anemia aplástica, sendo uma anemia de Fanconi e um constitucional e dois por imunodeficiências. Uma paciente com linfoma de Burkitt recebeu TMO alogênico.

TABELA 9: DOENÇAS PRIMÁRIAS NO TMO AUTOGÊNICO

<b>Doença</b>	<b>n = 21</b>
Tumor Wilms	
2 <sup>a</sup> remissão	4
3 <sup>a</sup> remissão	1
Tumores da família do sarcoma de Ewing	
2 <sup>a</sup> remissão	4
Linfoma de Hodgkin	
Refratário	1
2 <sup>a</sup> remissão	1
3 <sup>a</sup> remissão	1
Linfoma não Hodgkin 2 <sup>a</sup> remissão	1
Neuroblastoma	
1 <sup>a</sup> remissão	
2 <sup>a</sup> remissão	2
	1
PNET SNC/ meduloblastoma	
1 <sup>a</sup> remissão	
3 <sup>a</sup> remissão	1
	1
Rabdomiossarcoma metastático	
1 <sup>a</sup> remissão	
2 <sup>a</sup> remissão	1
	1
LMA 2 <sup>a</sup> remissão	1

Legenda: LMA: Leucemia mielóide aguda; PNET: Tumor primitivo neuroectodérmico; SNC: sistema nervoso central

TABELA 10: DOENÇAS PRIMÁRIAS NO TMO ALOGÊNICO

<b>Doença</b>	<b>n = 20</b>
LLA	
1ª remissão	2
2ª remissão	4
3ª remissão	1
LMA	
1ª remissão	2
2ª remissão	2
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

Legenda: LLA: Leucemia linfóide aguda; LMA: Leucemia mielóide aguda; LMC: leucemia mielóide crônica

### **5.3 REGIMES DE CONDICIONAMENTO**

Diversos regimes foram utilizados. Nos transplantes alogênicos utilizamos a combinação bussulfano (16 mg/kg) com ciclofosfamida (120 mg/kg) (BuCy) em seis pacientes, bussulfano (16mg/kg) + melfalano (210 mg/m<sup>2</sup>) (BuMel) em três pacientes e bussulfano (16mg/kg) + melfalano (140 mg/m<sup>2</sup>) em dois. Estes pacientes tinham como doença de base LMA, LLA, LMC e mielodisplasia. A ciclofosfamida (200 mg/Kg) foi usada como droga única no paciente com aplasia, sendo que o paciente com anemia de Fanconi recebeu doses reduzidas (80 mg/m<sup>2</sup>). Os regimes com Irradiação corporal total (12 Grays) foram utilizados exclusivamente nos pacientes com LLA submetidos ao TMO alogênico combinados com etoposide (60 mg/kg) ou ciclofosfamida (120 mg/kg). A combinação de ciclofosfamida (120 mg/kg) com bussulfano (16 mg/kg) e etoposide (30 mg/kg) foi utilizada em um lactente com LLA e um paciente com mielodisplasia. Nos transplantes autogênicos o regime com melfalano (210 mg/m<sup>2</sup>), etoposide (800 mg/m<sup>2</sup>) e carboplatina (1200 mg/m<sup>2</sup>) (MEC) foi utilizado em 10 pacientes com diagnóstico de tumor de Wilms, neuroblastoma e rabdomiossarcoma. O condicionamento com bussulfano (16 mg/kg) e melfalano (210 mg/m<sup>2</sup>) foi utilizado nos quatro pacientes com sarcoma de Ewing e na paciente com LMA, sendo que esta recebeu uma dose de melfalano de 140 mg/m<sup>2</sup>.

Os 4 pacientes com linfomas Hodgkin e não Hodgkin receberam a combinação Carmustina (300 mg/m<sup>2</sup>), etoposide (800 mg/m<sup>2</sup>), citarabina (800 mg/m<sup>2</sup>) e melfalano (140 mg/m<sup>2</sup>) (BEAM) sendo um deles submetido ao TMO alogênico.

Duas pacientes com tumor de SNC receberam regimes com carboplatina (1500 mg/m<sup>2</sup>), etoposide (750 mg/m<sup>2</sup>) e thiotepa (900 mg/m<sup>2</sup>). A tabela 11 resume as informações acima.

TABELA 11: REGIMES DE CONDICIONAMENTO UTILIZADOS

Regimes de condicionamento	Autogênicos	Alogênicos	Total
	n=21	n=20	
Bussulfano + Melfalano	5 (23,8%)	5 (25%)	10 (24,4%)
Melfalano + Etoposide + Carboplatina	10 (47,6%)	0	10 (24,4%)
Ciclofosfamida + Bussulfano	0	6 (30%)	6 (14,6%)
BCNU + Etoposide + Citarabina + Melfalano	4 (19,0%)	1 (5%)	5 (12,2%)
Irradiação + Etoposide	0	3 (15%)	3 (7,3%)
Thiotepa + Etoposide + Carboplatina	2 (4,6%)	0	2 (4,9%)
Etoposide + Bussulfano + Ciclofosfamida	0	2 (10%)	2 (4,9%)
Ciclofosfamida 200 mg/kg	0	1 (5%)	1 (2,4%)
Ciclofosfamida 80 mg/kg	0	1 (5%)	1 (2,4%)
Irradiação + Ciclofosfamida	0	1 (5%)	1 (2,4%)

#### **5.4 TOXICIDADES AGUDAS RELACIONADAS AO TRANSPLANTE**

O sumário das principais toxicidades agudas relacionadas ao TMO consta na tabela 12.

A mucosite não foi observada em apenas um paciente (2,4%). Embora o início da manifestação da mucosite tenha sido mais precoce no 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 2 tiveram toxicidade de grau 4. Os pacientes submetidos ao transplante autogênico apresentaram vômitos com maior intensidade, possivelmente relacionados aos esquemas de condicionamento mais emetizantes.

A diarreia inicia-se logo após a mucosite e esteve presente em 36 pacientes (87,8%). A dor abdominal ocorreu em 17 pacientes (41,5%).

A toxicidade hepática mais comum foi a relacionado às drogas utilizadas no regime de condicionamento e se traduzia por uma elevação temporária e reversível das transaminases, de duas a três vezes acima do nível basal, o que ocorreu em 10 pacientes. Dois pacientes apresentaram doença do enxerto contra hospedeiro hepática, o que acabou sendo fator determinante para o óbito de ambos e um paciente submetido ao transplante com sangue de cordão umbilical, teve uma toxicidade hepática determinada por acometimento prévio do fígado associada a toxicidade provocada pela quimioterapia e pelo quadro de sépsis. Uma paciente submetida ao TMO autogênico teve uma doença venooclusiva hepática grave. Foi tratada com alteplase na dose de 10 mg por dia por 4 dias e apresentou reversão completa do quadro.

Houve toxicidade renal grave em dois pacientes por consequência de choque séptico. Apresentaram toxicidade renal leve e moderada seis pacientes, em consequência do uso de medicações nefrotóxicas. A toxicidade reverteu após a retirada destas drogas. A hipertensão arterial leve a moderada ocorreu em nove pacientes.

Os condicionamentos contendo etoposide também 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 quando associado à dor abdominal ( $P=0,073$ ). Os 4 pacientes submetidos ao condicionamento com TBI, não tiveram particularidades com relação à incidência de mucosite ( $P=0,134$ ), dor abdominal ( $P=0,261$ ) ou diarreia ( $P=0,482$ ).

TABELA 12: PRINCIPAIS TOXICIDADES RELACIONADAS AO TMO

<b>Gradação das toxicidades de acordo com o CTC/OMS</b>	<b>Autogênico n=21</b>	<b>Alogênico n=20</b>	<b>Total n=41</b>	<b>p</b>
<b>Mucosite</b>				
0	0	1	1 (2,4%)	
1	4	2	6 (14,6%)	
2	12	12	24 (58,5%)	0,707
3	5	4	9 (21,9%)	
4	0	1	1 (2,4%)	
<b>Dia início mucosite</b>				
Mediana (intervalo inter-quartil)	1 (0 – 2)	3 (1 - 5)	2 (1 - 4)	0,025
Amplitude	-4 a 5	-4 a 7	-4 a 7	
<b>Vômitos</b>				
0	0	0	0	
1	3	8	11 (26,8%)	0,092
2	8	10	18 (43,9%)	
3	8	2	10 (24,4%)	
4	2	0	2 (4,9%)	
<b>Diarréia</b>				
0	1	4	5 (12,2%)	
1	2	4	6 (14,6%)	0,112
2	11	8	19 (46,3%)	
3	6	1	7 (17,1%)	
4	1	3	4 (9,8%)	
<b>Dia do início da diarréia</b>				
Mediana (intervalo inter-quartil)	2 (1 - 3,25)	3 (0,5 – 7)	2 (1 – 4)	
Amplitude	-2 a 7	-3 a 18	-3 a 18	0,373

TABELA 12: PRINCIPAIS TOXICIDADES RELACIONADAS AO TMO (continuação)

<b>Gradação das toxicidades de acordo com o CTC</b>	<b>Autogênico n=21</b>	<b>Alogênico n=20</b>	<b>Total n=41</b>	<b>p</b>
<b>Dor abdominal</b>				
0	9	12	21 (51,2%)	0,589
1	1	1	2 (4,9%)	
2	7	4	11 (26,8%)	
3	3	1	4 (9,8%)	
4	1	2	3 (7,3%)	
<b>Toxicidade hepática</b>				
0	12	13	25 (61,0%)	0,728
1	4	2	6 (14,6%)	
2	3	1	4 (9,8%)	
3	1	1	2 (4,8%)	
4	1	3	4 (9,8%)	
<b>Toxicidade renal</b>				
0	18	14	32 (78,0%)	0,922
1	0	1	1 (2,4%)	
2	2	3	5 (12,2%)	
3	0	1	1 (2,4%)	
4	1	1	2 (4,8%)	
<b>Hipertensão arterial</b>				
0	17	13	30 (73,2%)	0,398
1	1	1	2 (4,9%)	
2	2	5	7 (17,1%)	
3	1	1	2 (4,8%)	
4	0	0	0	

## **5.5 INFECCÕES NA PRIMEIRA INTERNAÇÃO PARA O TMO**

Somente um paciente de nossa amostra não apresentou febre durante a primeira internação pós-TMO.

O início da febre deu-se numa mediana de 3 dias pós-TMO sendo mais precoce no TMO autogênico com mediana no dia + 2, que no alogênico, com mediana no D + 5 dias (P=0,010).

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

Radiografias sugestivas de pneumonia ou broncopneumonia foram observadas em apenas um paciente submetido ao TMO autogênico, sendo que neste paciente nenhum outro foco ou agente infeccioso foi encontrado. Naqueles submetidos ao TMO alogênico, em 6 a radiografia de tórax mostrava-se alterada, sendo que em apenas um deles o agente etiológico suspeito não foi isolado.

Um paciente submetido ao TMO autogênico apresentava o RX de seios da face com imagem sugestiva de sinusite, sem isolamento de outros agentes. Isso também aconteceu com outro submetidos ao TMO alogênico. Em dois pacientes a sinusite estava associada ao isolamento de patógenos na hemocultura (Tabela 13).

Apesar dos diversos episódios de diarréia, não isolamos bactérias enteropatogênicas nas fezes.

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

Não houveram manifestações clínicas da infecção por CMV em nenhum paciente durante a primeira internação para o TMO. Dois pacientes apresentaram PCR positivo na internação do TMO nos dias +52 e + 61 e uma terceira paciente foi reinternada no dia + 50. Todos foram tratados com sucesso com ganciclovir.

Apenas uma paciente que recebeu TMO autogênico teve PCR positivo para CMV no lavado bronco-alveolar. Porém isto ocorreu 14 meses pós TMO, associado a um quadro de fibrose pulmonar e infecção bacteriana grave. O CMV foi tratado com ganciclovir, recorrendo cerca de 6 semanas após e novamente tratado com sucesso com Foscarnet.

Considerando-se todo o grupo de transplantados o PCR para o CMV foi positivo em somente 9,7% dos pacientes (IC95% 3,2 a 21,9%). Embora 3 pacientes deste grupo tenham falecido, o CMV não foi causa direta do óbito em nenhum deles.

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%).

Em dois pacientes investigamos a presença de adenovírus por imunofluorescência, motivados pela presença de cistite hemorrágica, já que ambos não haviam recebido ciclofosfamida ou ifosfamida no condicionamento. O resultado foi positivo e os dois foram tratados com Ribavarina por via oral com total resolução dos sintomas após 14 dias de medicação. Nestes mesmos pacientes o PCR para CMV apresentava-se negativo no momento da hematúria. Não investigamos a presença dos vírus JC. Não foram documentadas infecções bacterianas ou fúngicas do trato urinário.

Não houve manifestações que levassem à suspeita de infecção por herpes em nenhum paciente durante a primeira internação, porém o Herpes Zooster motivou a reinternação de 3 pacientes submetidos ao TMO autogênico.

A tabela 13 sumariza os achados com relação às infecções que ocorreram durante a internação para o TMO, onde observamos que 58,5% dos nossos pacientes apresentaram no mínimo um foco infeccioso documentado.

TABELA 13: INFECÇÕES QUE OCORRERAM DURANTE A INTERNAÇÃO PARA O TMO

	<b>Autogênico n=21</b>	<b>Alogênico n=20</b>	<b>Total n=41</b>	<b>P</b>
<b>Choque séptico</b>				
Agente isolado	2	3	7 (17,1%)	0,999
Agente não isolado	1	1		
<b>Pneumonia</b>				
Agente isolado	0	5	8 (19,3%)	0,130
Agente não isolado	2	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 (4,4%)	0,231
<b>Hemocultura positiva</b>	6	5	11 (17,1%)	0,924
<b>Cistite hemorrágica por adenovirus</b>	1	1	2 (4,8%)	0,999
<b>Febre de origem indeterminada</b>	9 (47,6%)	8 (40%)	17 (41,2%)	0,615
<b>Total de pacientes com pelo menos 1 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.

Legenda: CMV: Citomegalovírus; IC: Intervalo de confiança; PCR: Reação de polimerase em cadeia

Observamos que 43,9 % (IC 95%: 29,4 a 59,2%) dos pacientes apresentaram hemocultura positiva para pelo menos um agente infeccioso, com a maioria tendo somente um agente identificado. Não houve diferença na incidência hemoculturas positivas entre o TMO autogênico e alogênico (P= 0,442). Os agentes gram-positivos foram isolados em 13 hemoculturas e os gram negativos em oito. Os fungos estiveram presentes em três hemoculturas (tabelas 14 e 15). Considerando-se todo o grupo temos que 61% dos pacientes apresentaram pelo menos um foco infeccioso.

A utilização de antibióticos deu-se de maneira semelhante nos dois tipos de transplante, sendo que as drogas mais utilizadas foram respectivamente o Cefepime (82,9%), a Vancomicina (78,0%), o Metronidazol (75,6%) e a Anfotericina (63,4%) (Tabela 16). Os esquemas terapêuticos utilizados como primeira linha no paciente neutropênico febril foram Ceftazidima e Amicacina até dezembro de 1998, posteriormente o Cefepime com agente único. Em dezembro de 2000 o Cefepime foi associado à Ampicilina com a finalidade de ampliar o espectro para os *Enterococcus*, conforme orientação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA. Esta orientação foi mantida até o momento da conclusão deste trabalho, quando passamos a utilizar Cefepime associado à Amicacina, devido ao aumento de infecções por bactérias gram-negativas em nosso hospital.

No caso de persistência de febre sem isolamento do agente, associávamos a Vancomicina e posteriormente a Anfotericina. Naqueles pacientes com diarreia e/ou mucosite o Metronidazol foi utilizado, embora não tenhamos isolado nenhuma bactéria anaeróbia neste grupo de pacientes.

TABELA 14: BACTÉRIAS E FUNGOS ISOLADOS NAS HEMOCULTURAS DURANTE A PRIMEIRA INTERNAÇÃO PARA O TMO.

<b>Bactérias e fungos isolados</b>	<b>Autogênico n = 21</b>	<b>Alogênico n = 20</b>	<b>Total n = 41</b>	<b>P</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3	4 (9,7%)	
<i>Staphylococcus sp</i> coagulase negativo	1	1	2 (4,8%)	
<i>Staphylococcus sp</i> alpha hemolitico	0	1	1 (2,4%)	
<i>Streptococcus similans</i>	1	0	1 (2,4%)	
<b>Total Gram positivos</b>	3 (14,3%)	5 (20,0 %)	8 (19,5%)	0,943
IC 95%	3,8 a 34,21 %	9,8 a 47,0 %	9,5 a 33,7%	
<i>Escherichia coli</i>	1	2	3 (7,3%)	
<i>Enterobacter sp</i>	1	1	2 (4,8%)	
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1	2 (4,8%)	
<i>Acinetobactersp</i>	1	0	1 (2,4%)	
<i>Ralstonia picketti</i>	1	0	1 (2,4%)	
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	0	1	1 (2,4%)	
Bacilos gram negativos não corineformes	0	1	1 (2,4%)	
<i>Stenotrophomonas malthophilia</i>	0	1	1 (2,4%)	
<i>Eickenella corrodens</i>	0	1	1 (2,4%)	
<b>Total de Gram negativos</b>	5 (23,8%)	8 (40,0 %)	13 (31,7%)	0,265
IC 95%	9,3 a 45,1 %	20, 6 a 62,1%	18,9 a 47,1%	
<i>Candida kruzei</i>	1	0	1 (2,4%)	
<i>Candida sp</i>	0	1	1 (2,4%)	
<i>Candida tropicalis</i>	0	1	1 (2,4%)	
<b>Total fungos</b>	1 (2,4%)	2 (4,9%)	3 (7,3%)	0,606
IC 95%	0,1 a 11,4 %	0,8 a 15,2%	1,9 a 18,6 %	
<b>Pacientes sem agentes isolados na hemocultura</b>	13 (61,9%)	10 (50,0%)	23 (56,1%)	0,651

TABELA 15: AGENTES IDENTIFICADOS NAS HEMOCULTURAS

Nº de agentes identificados	Autogênico	Alogênico	Total	P
	n=21	n=20	n=41	
Agente único	7 (33,3%)	7 (35,0%)	14 (34,1%)	
Dois agentes	1 (4,8%)	2 (10,0%)	3 (7,3%)	0,513
Quatro agentes	0	1 (5,0%)	1 (2,4%)	
Total de pacientes com				
hemocultura positiva	8 (38,1%)	10 (50,0%)	18 (43,9%)	0,651
IC 95%	19,5 a 59,8%	28,9 a 71,1%	29,4 a 59,2%	

TABELA 16: ANTIBIÓTICOS MAIS FREQUENTEMENTE UTILIZADOS DURANTE A PRIMEIRA INTERNAÇÃO PARA O TMO

Antibióticos e antifúngicos mais utilizados	Autogênico n = 21	Alogênico n = 20	Total n = 41	p
Cefepime	17 (81,0%)	17 (85,0%)	34 (82,9%)	0,999
Vancomicina	19 (90,5%)	13 (65,0%)	32 (78,0%)	0,067
Metronidazol	17 (81,0%)	14 (70,0%)	31 (75,6%)	0,484
Anfotericina	16 (76,2%)	10 (50,0%)	26 (63,4%)	0,156
Amicacina	11 (52,4%)	9 (45,0%)	18 (43,9%)	0,872
Ciprofloxacina	10 (47,6%)	6 (30,0%)	16 (39,0%)	0,403
Ampicilina	8 (38,1%)	6 (30,0%)	14 (34,1%)	0,828
Piperacilina/tazobactan	9 (42,9%)	4 (20,0%)	13 (31,7%)	0,216
Imipenem	4 (17,0%)	6 (30,0%)	10 (24,4%)	0,484
Meropenem	6 (28,6%)	3 (15,0%)	9 (21,9%)	0,454
Ceftazidima	3 (14,3%)	4 (20,0%)	7 (17,1%)	0,999
Levofloxacina	3 (14,3%)	3 (15,0%)	6 (14,6%)	0,999

## **5.6 TEMPO DE PERMANÊNCIA DO CATÉTER**

O tempo médio de permanência dos cateteres foi de 64,8 dias, com uma mediana de 44 dias, variando entre 14 a 274 dias. Foram retirados dentro do período programado 24 cateteres. Foram removidos durante a primeira internação do TMO três cateteres, devido ao crescimento de fungos na hemocultura. Dois pacientes tiveram os cateteres removidos acidentalmente e 2 pacientes submetidos ao TMO autogênico utilizaram um cateter totalmente implantável. Sete pacientes que receberam alta com o cateter foram readmitidos com infecção bacteriana, possivelmente associada ao mesmo. Isto determinou uma mudança de rotina a partir de Março de 2000 e os cateteres passaram a ser removidos no dia da alta hospitalar.

## **5.7 USO DA NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL**

A nutrição parenteral foi utilizada em 14 pacientes submetidos ao TMO alogênico por um tempo mediano de 19 dias (2 a 76). A nutrição enteral foi utilizada 8 pacientes por período mediano de 9 dias (3 a 28). Cinco pacientes utilizaram ambas as formas de nutrição e 3 não fizeram uso de nenhuma delas.

Nos pacientes submetidos ao TMO autogênico a parenteral foi utilizada numa mediana de 19 dias (4 a 29) em 15 pacientes e a enteral numa mediana de 14 dias (3 a 42) em 9. Seis pacientes fizeram uso de ambas as formas e 3 não necessitaram de suporte nutricional adicional.

Não houve diferença estatística entre o TMO autogênico e o alogênico com relação ao tempo de utilização da nutrição parenteral (P=0,975) ou enteral (P=0,617).

Observamos que um total de 6 pacientes utilizou somente enteral e outros 6 não necessitaram de suporte nutricional adicional.

Os pacientes apresentaram uma mediana de perda de peso pós-TMO de 6,0% com relação ao peso de entrada não havendo diferença entre o TMO autogênico com mediana de 6,4 % e o TMO alogênico 3,7 % (p=0,307).

## **5.8 COLETA E INFUSÃO DE MEDULA ÓSSEA**

Nos transplantes autogênicos as células progenitoras hematopoéticas 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 pacientes que apresentaram coletas periféricas com contagens inferiores a  $2 \times 10^6$  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 relacionado 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.

A única manipulação sofrida pelas células dos pacientes que receberam TMO autogênico foi o descongelamento.

Nos casos com incompatibilidade ABO houve necessidade de se centrifugar a medula óssea para remoção das hemácias, o que foi necessário em quatro pacientes que receberam transplantes alogênicos. As unidades de cordão umbilical foram descongeladas com remoção do DMSO. Nos outros 14 pacientes que receberam TMO autogênico não houve necessidade de manipulação das bolsas.

A tabela 17 retrata as principais características das células infundidas.

## **5.9 DOADORES**

Eram do sexo masculino 12 doadores e oito deles tinham o mesmo sexo do paciente; quatro doadoras do sexo feminino eram do mesmo sexo dos pacientes.

Todos os 3 doadores de sangue de cordão umbilical apresentavam sorologia negativa para CMV. Somente um doador relacionado apresentava sorologia negativa para o CMV (5,9%).

A idade dos 17 doadores relacionados variou entre 3,5 a 22,1 anos com mediana de 12,2 anos. Dez doadores eram mais velhos que os pacientes, sendo que a mediana de diferença de idade entre eles foi de 2,6 anos variando entre - 9,1 até 14,4 anos. Desta maneira, não tivemos problemas com relação à diferença de peso entre doador e paciente, não sendo necessário transfundir nenhum doador. também não houve nenhuma complicação grave relacionada à doação, exceto dor no local da punção. não foi necessária a colocação de cateter para a coleta das células progenitoras hematopoéticas periféricas em nenhum doador.

TABELA 17: CARACTERÍSTICAS DOS ENXERTOS INFUNDIDOS

	Autogênicos n=21	Alogênicos n=20	Total	p
<b>Fontes de Células</b>				
Medula óssea	3	11	14	0,008
Sangue Periférico	16	5	21	
Sangue periférico + medula óssea	2	1	3	
Sangue de cordão Umbilical	0	3	3	
<b>Manipulação</b>				
Somente descongelamento	21	0	21	<0,001
Remoção dos eritrócitos	0	4	4	
Remoção do DMSO do SCU	0	3	3	
Não manipuladas	0	13	13	
<b>Número de coletas</b>				
1	5	19	24	<0,001
2	8	1	9	
3	4	0	4	
4 ou mais	4	0	4	
Mediana	2,0	1,0	1,0	
<b>Nº de células CD 34 + infundidas *</b> (X 10 <sup>6</sup> /kg)				
Mediana (Intervalo inter-quartil)	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*</b> (X 10 <sup>8</sup> /kg)				
Mediana (Intervalo inter-quartil)	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	

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

Legenda: DMSO: Dimetil sulfóxido; SCU: Sangue de cordão umbilical

### 5.10 TEMPO DE ENXERTIA E NECESSIDADES TRANSFUSIONAIS

O tempo de enxertia dos pacientes pós TMO variou de acordo com o tipo de transplante realizado e com a quantidade e de acordo com a fonte de células infundidas.

Pacientes submetidos ao TMO autogênico apresentaram um tempo mediano para enxertia de neutrófilos  $> 500/\text{mm}^3$  e  $1000/\text{mm}^3$  inferiores aos que receberam o TMO alogênico ( $P=0,041$  e  $0,031$  respectivamente). Os pacientes que receberam o TMO alogênico utilizando células progenitoras hematopoéticas periféricas receberam em média  $16,5 \pm 9,0 \times 10^6 \text{ CD } 34+/\text{kg}$  de peso do doador, enquanto nos que receberam medula óssea a contagem foi de  $4,9 \pm 2,6 \times 10^6 \text{ CD } 34+/\text{kg}$  ( $P=0,006$ ). A tabela 18 resume estes achados.

Por se tratar de uma população pediátrica com grande variação de peso entre os indivíduos, consideramos que mensurar as transfusões pelo número de bolsas de plaquetas ou de concentrados de hemácias poderia induzir a falsas conclusões. É interessante notar que o tempo para enxertia das plaquetas foi semelhante nos dois grupos, assim como as necessidades de transfusão de plaquetas, que sumarizamos com o número de vezes que o paciente foi transfundido e não com o número de bolsas que foi infundido (tabela 18).

Os pacientes que receberam o transplante alogênico receberam um maior número de bolsas de concentrado de hemácias ( $P=0,042$ ).

Utilizamos o coeficiente de correlação de Spearman para avaliar a influência da quantidade de células no tempo de enxertia. Encontramos correlações significativas com quase todas as variáveis analisadas, chamando a atenção a correlação da contagem de células  $\text{CD } 34+$  e com plaquetas acima de  $20.000/\text{mm}^3$  ( $-0,796 \text{ P } <0,001$ ) e  $\text{CD } 34+$  com neutrófilos  $> 500/\text{mm}^3$  ( $-0,605 \text{ e } \text{P } <0,001$ ) (tabela 19).

Observamos que, de um modo geral, as correlações entre as contagens de CD 34+ com os tempos de enxertia são maiores que as correlações do número total de células infundidas com os mesmos tempos.

TABELA 18: 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>Neutrófilos &gt; 500 /mm<sup>3</sup> (dias)</b>				
Mediana (Intervalo inter-quartil)	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> (dias)</b>				
Mediana (Intervalo inter-quartil)	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> (dias)</b>				
Mediana (Intervalo inter-quartil)	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> (dias)</b>				
Mediana (Intervalo inter-quartil)	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 (Intervalo inter-quartil)	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 (Intervalo inter-quartil)	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	

TABELA 19: COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN

<b>Coefficientes de correlação de Spearman e valor de P</b>	<b>Autogênico n=21</b>	<b>Alogênico n=20</b>	<b>Total n = 41</b>
CD 34 X 10 <sup>6</sup> /Kg e Neu > 500/ mm <sup>3</sup>	-0,838 (<0,001)	-0,732 (0,001)	-0,605 (<0,001)
CD 34 X 10 <sup>6</sup> /Kg e Neu > 1000/ mm <sup>3</sup>	-0,823 (<0,001)	-0,658 (0,006)	-0,580 (<0,001)
CD 34 X 10 <sup>6</sup> /Kg e Plaq > 20000/ mm <sup>3</sup>	-0,755 (<0,001)	-0,725 (0,002)	-0,796 (<0,001)
CD 34 X 10 <sup>6</sup> /Kg e Plaq > 50000/ mm <sup>3</sup>	-0,698 (0,003)	-0,775 (0,001)	-0,746 (<0,001)
CD 34 X 10 <sup>6</sup> /Kg e N° de transfusões de hemácias	-0,591 (0,006)	-0,360 (0,171)	-0,526 (<0,001)
CD 34 X 10 <sup>6</sup> /Kg e N° de transfusões de plaquetas	-0,649 (0,002)	-0,400 (0,124)	-0,499 (0,002)
CD 34 X 10 <sup>6</sup> /Kg e N° total de células X 10 <sup>8</sup> /Kg	-0,595 (0,006)	0,800 (<0,001)	0,629 (<0,001)
N° total de cells X 10 <sup>8</sup> /Kg e neu > 500/ mm <sup>3</sup>	-0,699 (0,001)	-0,560 (0,013)	-0,640 (<0,001)
N° total de célls X 10 <sup>8</sup> /Kg e neu > 1000/ mm <sup>3</sup>	-0,585 (0,009)	-0,479 (0,038)	-0,605 (<0,001)
N° total de célls X 10 <sup>8</sup> /Kg e plaq > 20000 /mm <sup>3</sup>	-0,336 (0,135)	-0,580 (0,012)	-0,424 (0,010)
N° total de célls X 10 <sup>8</sup> /Kg e plaq > 50000/mm <sup>3</sup>	-0,508 (0,044)	-0,820 (<0,001)	-0,603 (<0,001)
N° total de célls X 10 <sup>8</sup> /Kg e N° de transfusões de hemácias	-0,424 (0,062)	-0,275 (0,241)	-0,488 (0,001)
N° total de célls X 10 <sup>8</sup> /Kg e N° de transfusões de plaquetas	-0,389 (0,090)	-0,470 (0,036)	-0,403 (0,010)

Legenda: CD 34: Antígeno de superfície presente nas células progenitoras hematopoéticas;

Cells: Células; Neu: neutrófilos; Plaq: Plaquetas

### 5.11 CONSIDERAÇÕES SOBRE OS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO ALOGÊNICO COM SCU

Nossa experiência com o transplante de SCU é pequena, mas já foi objeto de relato anterior (BRUNETTO 2000). Pelas suas peculiaridades, resolvemos descreve-lo separadamente neste tópico. Fizemos três transplantes e em todos obtivemos o SCU junto ao *New York Blood Center*. Utilizamos bussulfano (16 mg/kg) e melfalano (210 mg/m<sup>2</sup>) como regime de condicionamento em todos os pacientes. O primeiro paciente transplantado com SCU tinha sete meses, sexo masculino portador de imunodeficiência combinada severa. O HLA era compatível em cinco de seis antígenos. Foram infundidas 1,39 X10<sup>8</sup> células nucleadas por Kg de peso do paciente. A enxertia dos neutrófilos > 500/mm<sup>3</sup> ocorreu no dia +12 e das plaquetas > 20.000/mm<sup>3</sup> no dia +31 pós-TMO. Recebeu alta no D + 48, com contagens normais de plaquetas, leucócitos e hemoglobina. A pega do enxerto foi confirmada por análise do DNA. No dia + 68 iniciou com quadro de desconforto respiratório rapidamente progressivo, sendo levado a UTI e falecendo no D + 71 com diagnóstico pneumonite intersticial + sépse.

O segundo paciente tinha dois anos, masculino, portador de LMA em segunda remissão. O SCU apresentava uma compatibilidade em 4 de 6 antígenos HLA e foram infundidas 5,1 X10<sup>7</sup> células nucleadas por Kg. A recuperação nas contagens dos leucócitos ocorreu no dia + 16 e das plaquetas no dia + 27 pós-transplante. Teve alta no dia + 31. Segue em remissão três anos e seis meses pós-TMO e não utiliza medicações.

O terceiro paciente com diagnóstico de Síndrome de Chediak Higashi, sete anos, masculino, recebeu um SCU com compatibilidade de quatro de seis antígenos HLA. O

condicionamento foi o mesmo dos outros pacientes e foram infundidas  $5,8 \times 10^7$  células nucleadas por Kg. Evoluiu com pneumonia grave e sepse, sendo necessário ventilação mecânica. Faleceu no D+ 21 sem evidência de pega do enxerto.

Não realizamos outros transplantes com SCU por questões relacionadas à legislação vigente, que limita a realização de TMO não relaciona a dois centros no país.

## **5.12 USO DOS FATORES DE CRESCIMENTO**

Todos os pacientes submetidos ao transplante autogênico, exceto um, e os 3 pacientes que transplantados com SCU receberam G-CSF. O G-CSF só foi utilizado no TMO alogênico relacionado em seis pacientes por motivos como, retardo na pega e diminuição do número de neutrófilos e pelo uso do Ganciclovir.

Este estudo não foi desenhado especificamente para avaliar o efeito da G-CSF sobre o tempo de enxertia dos neutrófilos e das plaquetas, entretanto, quando observamos que havia uma tendência dos pacientes submetidos ao TMO autogênico a um retardo no tempo de enxertia de plaquetas resolvemos comparar os pacientes submetidos ao TMO alogênico que não receberam G-CSF com os pacientes submetidos ao TMO autogênico que receberam a medicação. Excluímos da análise todos os pacientes que faleceram permanecendo somente os de melhor prognóstico. Observamos que o número de células CD 34 + infundidas foi semelhante nos dois grupos ( $P=0,554$ ). Houve uma diferença no limite da significância com relação aos dia de neutrófilos  $> 500/\text{mm}^3$  e  $> 1000/\text{mm}^3$ , com  $P=0,133$  e  $P=0,098$  respectivamente, favorecendo o TMO autogênico. Também houve impacto limítrofe no tempo de enxertia de plaquetas  $> 20.000/\text{mm}^3$  ( $P= 0,060$ ) e  $> 50.000/\text{mm}^3$ , ( $P=0,098$ ), porém

favorecendo o TMO alogênico, o que foi corroborado pelas diferenças nas necessidades transfusionais de concentrado de plaquetas ( $P=0,002$ ), ou seja os pacientes que receberam TMO autogênico e G-CSF tiveram um tempo de enxertia de neutrófilos menor, mas um retardo na enxertia das plaquetas. A tabela 20 mostra as medianas de necessidades transfusionais e tempos de enxertia neste grupo de pacientes. Como o desvio padrão era muito grande na maioria das variáveis, utilizamos a mediana como sumário.

Outro dado interessante foi a sobrevida dos 6 pacientes que receberam G-CSF após o TMO alogênico foi de  $37,5 \pm 17,1$  % diferente da sobrevida dos que não receberam de  $100,0 \pm 13,2$  % ( $P=0,002$ ).

TABELA 20: COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO AUTOGÊNICO QUE UTILIZARAM G-CSF E PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO ALOGÊNICO QUE NÃO O UTILIZARAM. \*

	<b>Autogênico Usou G-CSF n=13</b>	<b>Alogênico Não usou G-CSF n=11</b>	<b>p</b>
<b>Nº de células CD 34 X 10<sup>6</sup> positivas infundidas por Kg de peso do paciente</b>			
Mediana (Intervalo inter-quartil)	6,8 (2,6 - 17,8)	6,7 (4,3 - 21,3)	0,554
Amplitude	1,24 a 28,6	4,2 A 28,9	
<b>Tempo em dias para neut. &gt; 500 mm<sup>3</sup></b>			
Mediana (Intervalo inter-quartil)	10,0 (9,5 - 17,5)	16,0 (13,0 - 24,0)	0,133
Amplitude	8 a 38	12 a 35	
<b>Tempo em dias para neut. &gt; 1000mm<sup>3</sup></b>			
Mediana (Intervalo inter-quartil)	11,0 (9,5 - 19,5)	21,0 (20,0 - 27,0)	0,098
Amplitude	9 a 39	13,0 a 38,0	
<b>Tempo em dias para plaq. &gt; 20.000 mm<sup>3</sup></b>			
Mediana (Intervalo inter-quartil)	25,0 (12,5 - 39,0)	15,0 (11,0– 22,0)	0,060
Amplitude	10 a 85	8 a 33	
<b>Tempo em dias para plaq. &gt; 50.000 mm<sup>3</sup></b>			
Mediana (Intervalo inter-quartil)	35,0 (15,0 - 78,5)	22,0 (16,0 - 27,0)	0,143
Amplitude	13 a 273	12,0 a 38,0	
<b>N.º de transfusões de hemácias</b>			
Mediana (Intervalo inter-quartil)	3,00 (2,00 - 5,5)	4,0 (3,0 - 5,0)	0,955
Amplitude	1,0 A 11,0	2,0 a 6,0	
<b>N.º de transfusões de plaquetas</b>			
Mediana (Intervalo inter-quartil)	12,0 (4,5 - 16,00)	4,00 (3,0 - 6,0)	0,002
Amplitude	13,0 a 48,0	2,0 a 15,0	

\* Excluídos todos os pacientes que faleceram

Legenda: CD 34: Antígeno de superfície presente nas células progenitoras hematopoéticas;

Neu: neutrófilos; Pla: plaquetas

### **5.13 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO AGUDA**

A doença do enxerto contra hospedeiro manifestou-se somente em pele em dois pacientes, o primeiro com grau 1 com grau 4 (Vide graduação nas tabelas 4 e 5) Um paciente apresentou DECH hepática e gastrointestinal grau 4 e outro DECH hepática grau 4. Todos os 3 pacientes com DECH grau 4 faleceram por esta causa. O tratamento da DECH aguda incluiu metilprednisolona endovenosa por cinco dias na dose de 1 mg/ kg de peso no paciente com DECH de pele grau 2. O paciente com DECH pele grau 4 recebeu metilprednisolona na dose de 2 mg/k Nos dois pacientes com DECH hepática a dose utilizada de metilprednisolona chegou a 3 mg/kg/dia sendo associado o Mofetil micofenolato na dose de 1000 mg/dia

Considerando-se todo o grupo de pacientes submetidos ao TMO alogênico, a DECH aguda manifestou-se em 20,0% deles (IC 95%: 6,7 a 41,5%).

### **5.14 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA**

Nos 14 pacientes que tiveram uma sobrevida superior a 100 dias a DECH crônica manifestou-se em três (21,4 % IC: 5,7 a 47,9%). Em todos a forma foi “de novo”. Um paciente apresentou a forma pulmonar combinada com acometimento hepático, sendo tratado por 48 semanas com prednisona + ciclosporina com resposta completa sem recrudescimento da doença. Duas pacientes apresentaram DECH extensa de pele combinada com comprometimento hepático, sendo ambas tratadas inicialmente com prednisona e ciclosporina e posteriormente com psoralen e radiação ultravioleta. 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 hematopoéticas periféricas. Nenhum dos pacientes que recebeu medula óssea ou cordão umbilical teve DECH crônica.

Os pacientes que utilizaram células progenitoras hematopoéticas periféricas, tiveram um risco 8,8 vezes maior (IC 95% 1,3 a 60,0) de desenvolver DECH crônica, comparado com aqueles que receberam medula óssea ou SCU (P=0,013)

### **5.15 REINTERNAÇÃO**

É bastante freqüente a reinternação pós transplante. Em nossa amostra observamos que 70,5% dos pacientes que receberam alta, acabam sendo readmitidos numa mediana de tempo de 111,5 dias. A principal causa de readmissão dos pacientes foram as infecções, que acabaram motivando 17 internações (50%). As recidivas motivaram três readmissões, internações breves para retirada do cateter 2 (5,9%) e um paciente internou com gastrite (Tabela 21). A hemocultura foi positiva em sete pacientes, com isolamento de três *Staphylococcus aureus* e quatro bactérias gram negativas.

A segunda internação é menos freqüente e bem mais tardia, ocorrendo numa media de 373 dias pós-TMO e só foi necessária em nove pacientes (29 %). A infecção foi o motivo da internação de 5 pacientes e a recidiva motivou a internação de quatro (12,9%). (Tabela 22).

A 3ª internação é pouco freqüente e só foi necessária em 10,7% dos pacientes, ocorrendo por infecção em dois pacientes submetidos ao TMO autogênico e em um paciente pós TMO alogênico por recidiva e infecção.

TABELA 21: MOTIVOS PELOS QUAIS OS PACIENTES INTERNARAM A PRIMEIRA VEZ APÓS O TMO

	<b>Autogênico</b> n=19	<b>Alogênico</b> n=15	<b>Total</b> n= 34	<b>p</b>
<b>Dia da 1ª reinternação</b>				
<b>Mediana</b>	126,5	102	111,5	0,327
<b>(Intervalo inter-quartil)</b>	(63,5 – 314,8)	(55,5 – 256,8)	(62,3 - 281)	
<b>Amplitude</b>	39 a 720	28 a 359	39 a 720	
<b>Motivo da 1ª reinternação</b>				
Infecção do cateter	3	2	5 (14,7%)	0,713
Sépsse	2	1	3 (8,8%)	
Broncopneumonia	0	2	2 (5,9%)	
Sinusite	0	1	1 (2,9%)	
ITU	0	1	1 (2,9%)	
Febre origem indeterminada	1	1	2 (5,9%)	
Retirada do cateter	1	1	2 (5,9%)	
CMV	0	1	1 (2,9%)	
Herpes zooster	2	0	2 (5,9%)	
Recidiva/ progressão	2	1	3 (8,8%)	
DECH crônica	0	1	1 (2,9%)	
Gastrite / duodenite	1	0	1 (2,9%)	
<b>Não reinternaram</b>	7	3	10 (29,1%)	
<b>Total</b>	12 (63,2%)	12 (80,0%)	24 (70,6%)	
<b>IC 95%</b>	41,5 a 84,8%	54,6 a 94,6%	55,3 a 85,9%	

Legenda: CMV: Citomegalovírus; DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro; ITU: infecção do trato urinário

TABELA 22: MOTIVOS DA SEGUNDA REINTERNAÇÃO PÓS-TMO

	<b>Autogênico</b> n=17	<b>Alogênico</b> n=14	<b>Total</b> n= 31	<b>p</b>
<b>Mediana do dia da 2<sup>a</sup> reinternação</b>				
<b>reinternação</b>	354	676	373	0,071
<b>Amplitude</b>	174 a 390	361 a 1563	174 a 1563	
<b>Causas da 2<sup>a</sup> reinternação</b>				
Pneumonia	1	1	2 (6,4%)	
Amigdalite	0	1	1 (3,2%)	
Gastroenterite	1	0	1 (3,2%)	0,6535
Recidiva/ progressão	3	1	4 (12,9%)	
Herpes Zooster	1	0	1 (3,2%)	
<b>Não Reinternou</b>	11 (64,7%)	11 (78,6%)	22 (71,0%)	
<b>Total</b>	6 (35,3%)	3 (21,4%)	9 (29,0%)	0,456
<b>IC 95%</b>	(15,7 a 59,5%)	(5,7 a 47,9%)	(15,2 a 46,4%)	

## 5.16 ANÁLISE DE SOBREVIDA

O tempo de sobrevida mediano de todo o grupo de pacientes foi de 628,0 dias, com uma amplitude de 7 a 1764 dias. A porcentagem global de sobreviventes é de  $64,3\% \pm 7,7\%$ .

Analisados separadamente o transplante autogênico mostra um tempo de sobrevida global mediana de 628 dias (7 a 1764) e  $59,4 \pm 11,2\%$  de sobrevida global (Figura 2). O transplante alogênico mostra um tempo de sobrevida global mediano de 582 dias (20 a 1653) e  $70,0 \pm 10,3\%$  de sobrevida global (45,2 a 88,1%) (Figura 3). A tabela 23 mostra a sobrevida nos dias 100, 180 e 365. Com relação ao tempo de sobrevida assim como à porcentagem de sobreviventes não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, tanto para o tempo de sobrevida como para a porcentagem de sobreviventes ( $P=0,749$ ).

As curvas de sobrevida livre de doença não são tem uma diferença estatística significativa entre os dois grupos de pacientes ( $P=0,637$ ) (Figura 4) Todavia observamos que enquanto as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos praticamente se sobrepõem nos pacientes submetidos ao TMO autogênico (Figura 5) elas tem um traçado diferente naqueles pacientes submetidos ao TMO alogênico, embora não haja diferença estatística ( $P=0,413$ ) (Figura 6). Isso se deve a 3 pacientes que recidivaram pós TMO alogênico e que alcançaram uma segunda remissão seguindo em acompanhamento, o que deixou a sobrevida livre de doença em  $51,0 \pm 12,1\%$ .

Embora a diferença das proporções da sobrevida global entre o transplante autogênico e o transplante alogênico não sejam estatisticamente diferentes, calculamos a média do tempo que transcorreu entre o TMO e o óbito nos dois tipos de transplante. 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 ( $P=0,045$ ). Porém os óbitos relacionados à recidiva de doença de base fazem com que os dois procedimentos apresentem sobrevida global semelhante.

Como há grande heterogeneidade com relação às doenças tratadas, 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  $63,5\% \pm 14,5\%$  ( $P=0,390$ ) (Figura 7). No TMO autogênico vemos que seguem vivos e em remissão três dos cinco pacientes com tumor de Wilms, três dos quatro pacientes com sarcoma de Ewing, três dos quatro com linfomas, um dos três 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 pareceu não influir na sobrevida.

TABELA 23: SOBREVIDA NOS DIAS 100, 180 E 365 PÓS-TMO

<b>Dias</b>	<b>Autogênico</b>	<b>Alogênico</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Dia 100</b>	90,47% (19/21)	70% (14/20)	80,49% (33/41)	0,130
<b>IC 95%</b>	73,97 a 99,73	45,22 a 88,10	66,29 a 90,50	
<b>Dia 180</b>	80,00% (16/20)	70% (14/20)	75,00% (31/40)	0,715
<b>IC 95%</b>	58,51 a 93,30%	45,22 a 88,10	59,95 a 86,55%	
<b>Dia 365</b>	77,78% (14/19)	66,67% (12/18)	70,27% (26/37)	0,914
<b>IC 95%</b>	52,36 a 93,59%	38,32 a 85,79%	54,21 a 83,27%	

FIGURA 2: CURVA DE KAPLAN MEIER MOSTRANDO A SOBREVIDA GLOBAL DE TODOS OS PACIENTES

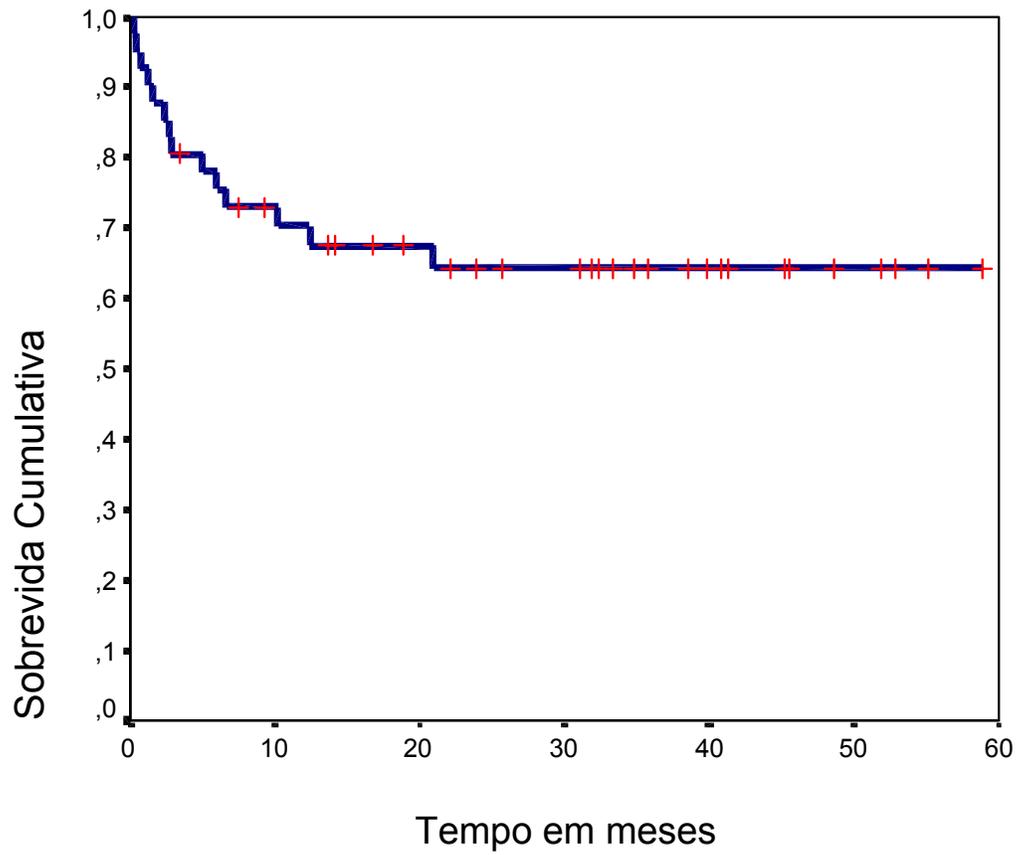


FIGURA 3: CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE ACORDO COM O TIPO DE TMO

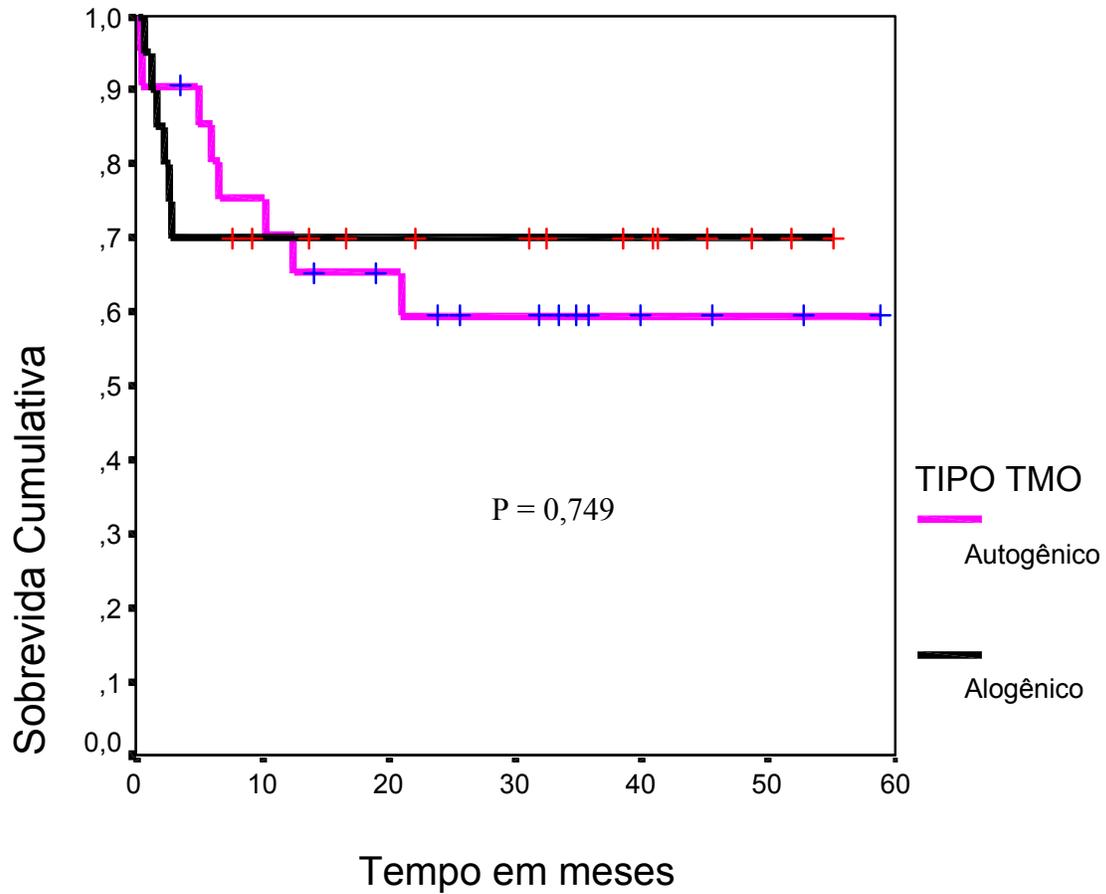


FIGURA 4: CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA DE ACORDO COM O TIPO DE TMO

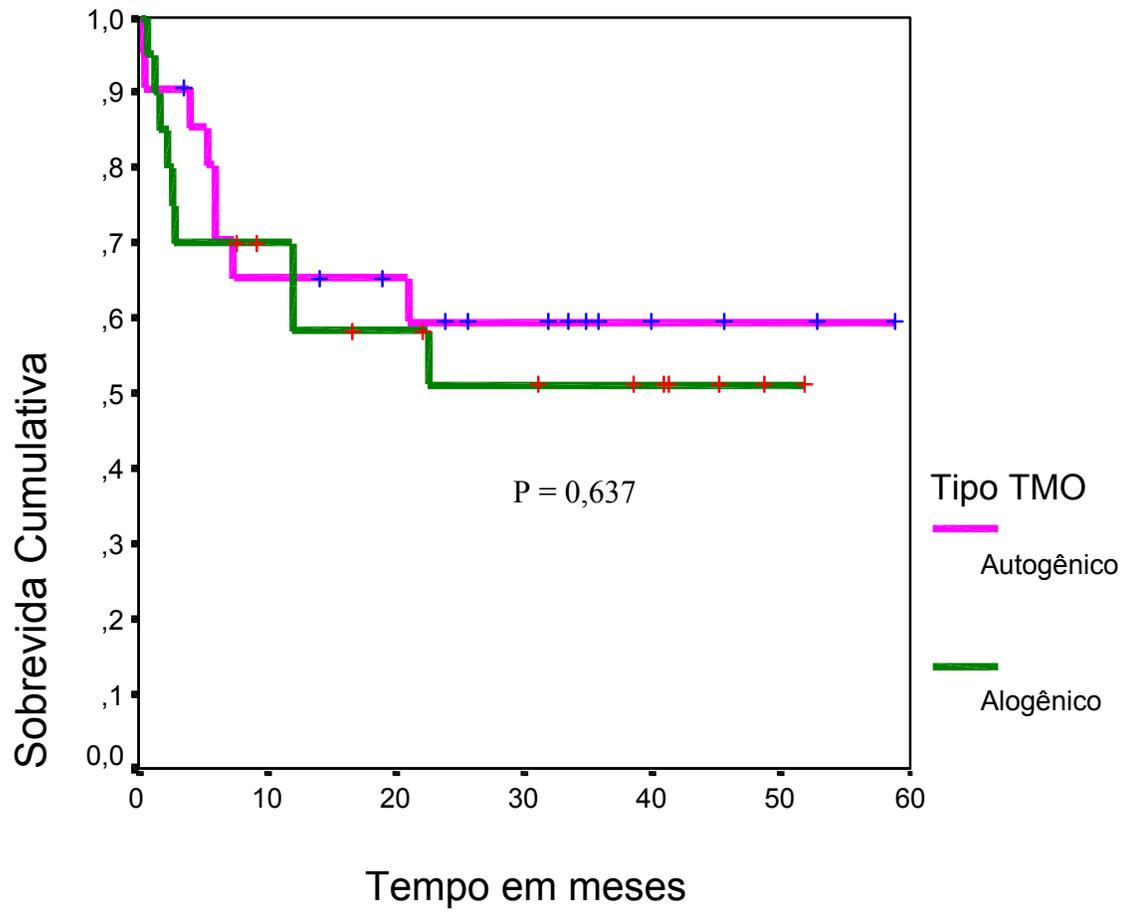


FIGURA 5: CURVAS DESOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE DOENÇA NO TMO AUTOGÊNICO

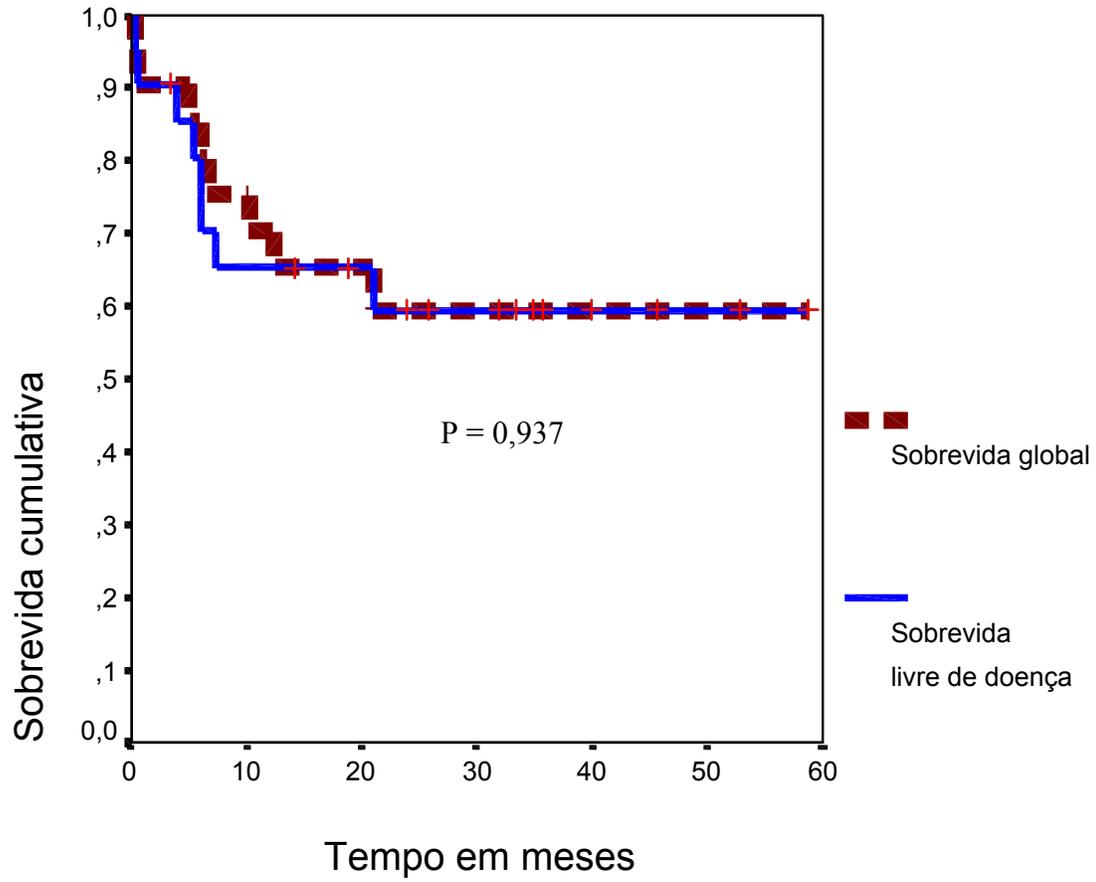


FIGURA 6: CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE DOENÇA TMO ALOGÊNICO

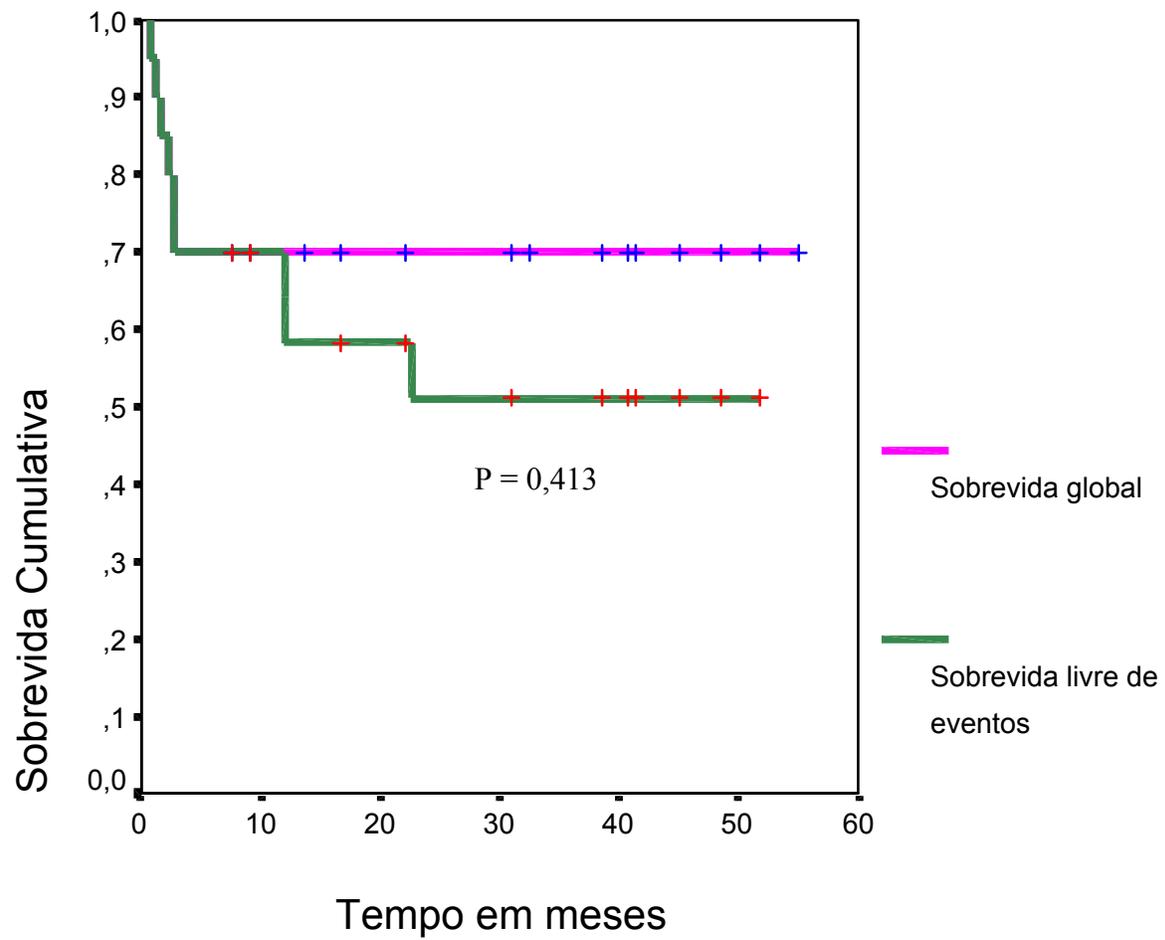
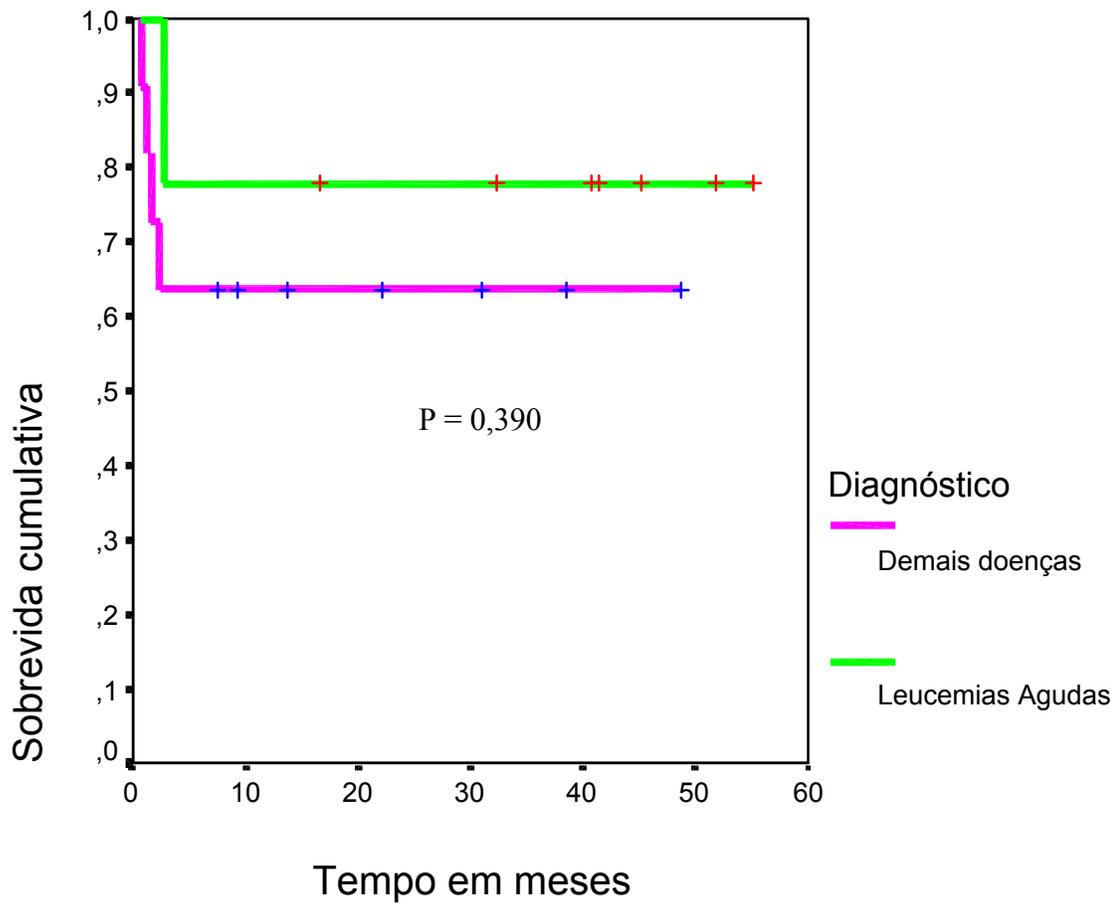


FIGURA 7: CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL COMPARANDO OS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO ALOGÊNICO COM LEUCEMIAS AGUDAS AO RESTANTE DO GRUPO



### **5.17 RECIDIVA E MORTALIDADE PÓS-TMO**

A mortalidade até o D +100 pós-TMO é um dos parâmetros utilizados para avaliar a toxicidade do procedimento. No caso do 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. No TMO autogênico dois pacientes (9,5% IC 95%: 1,6 a 28,1%) faleceram antes do D +100. A diferença destas proporções atinge significância limítrofe (P= 0,083). Até o momento não foram registrados óbitos tardios no TMO alogênico. Em três pacientes o GVHD 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 3<sup>a</sup> 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 5<sup>a</sup> remissão após um segundo TMO. O segundo paciente com uma LLA transplantada em 2<sup>a</sup> remissão recidivou 18 meses após o TMO exclusivamente em testículo. Não havia evidência de doença em medula óssea ou no LCR. Foi tratado unicamente com cirurgia para ressecção do testículo direito + radioterapia. Segue em remissão há 12 meses. A terceira paciente com uma LMA transplantada em primeira remissão, recidivou 12 meses após o TMO. Recebeu quimioterapia atingindo nova remissão com planos de realizar um segundo transplante. Em todos estes pacientes a pesquisa de quimerismo em sangue periférico mostrava presença de 100% de células do doador, ou seja, apesar da recidiva não houve perda do enxerto.

Dois pacientes (9,5% IC 95% 1,6 a 28,1) que receberam TMO autogênico faleceram antes do D 100 por sépsse. Cinco pacientes recidivaram, em média 171,4 dias pós TMO (178-220) sendo esta a principal causa do óbito em todos eles. A média do tempo entre a progressão da doença e do 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.

### **5.18 QUALIDADE DE VIDA PÓS-TMO E EFEITOS TARDIOS**

Este estudo concentrou-se basicamente na análise dos efeitos agudos do TMO, entretanto coletamos algumas informações relacionadas aos pacientes com período de acompanhamento pós-TMO igual ou superior a um ano.

Com relação ao TMO autogênico, 12 pacientes encontravam-se em acompanhamento há mais de um ano, no momento da análise dos dados, com média de acompanhamento de 34,1 meses (intervalo de 14,1 a 58,8 meses). Nenhum deles necessitou de nova internação após os 12 meses e todos freqüentam a escola regularmente. Apenas 1 paciente desenvolveu plaquetopenia tardia, mas não necessitou de transfusões.

Doze pacientes submetidos ao TMO alogênico encontravam-se em acompanhamento há mais de 12 meses, com mediana de acompanhamento de 39,7 meses (intervalo de 13,6 a 55,1 meses). Duas pacientes encontram-se em tratamento ambulatorial da DECH crônica, sem prejuízo de suas atividades escolares e sem necessidade de reinternação e três pacientes recidivaram, sendo que um retornou à suas atividades normais após atingir nova remissão e dois seguem em tratamento.

Uma paciente que recebeu TBI apresenta catarata, ainda não operada. Nenhum paciente deste grupo apresentou até o momento evidência de toxicidades moderadas ou graves ,pulmonar, cardíaca, renal ou endócrinológica. Até o momento não observamos impacto no crescimento destes pacientes, mesmo naqueles submetidos a TBI, embora o período de acompanhamento seja relativamente curto. Uma paciente, transplantada tendo como doença de base a LLA do lactente, apresenta discreto atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, relacionado a toxicidade da quimioterapia usada para o tratamento inicial de sua leucemia (metotrexate). Aparentemente o TMO não agravou o problema pois atualmente apresenta-se com melhora progressiva do quadro neurológico.

Considerando-se os 24 pacientes que seguem em acompanhamento há mais de um ano, vimos que 21 (87,5%) freqüentavam regularmente a escola e 20 (83,3%), levam vida praticamente normal com consultas esporádicas no ambulatório.

## **6. DISCUSSÃO**

O TMO é um procedimento que vem se tornando cada vez mais freqüente e mesmo reconhecendo-se os riscos e toxicidades inerentes ao procedimento representa uma alternativa de tratamento para pacientes sem outras possibilidades terapêuticas.

No presente estudo foram analisados todos os pacientes transplantados desde 1997, quando este procedimento foi implantado em nosso Serviço. Nosso objetivo principal é o de descrever as características clínicas e identificar as variáveis que possam influenciar na estratégia de tratamento destes pacientes.

Todas as considerações aqui discutidas, apresentam as limitações de um estudo retrospectivo. Entretanto consideramos importante descrever nossa experiência pois poucos trabalhos foram publicados avaliando os resultados do TMO em pacientes pediátricos no Brasil. Que seja do nosso conhecimento, somente um trabalho foi publicado analisando extensamente os resultados e as implicações do TMO pediátrico no Brasil (PALLOTTA FILHO 2001), sendo que os demais são resumos de congressos, revisões, informações pessoais dos autores ou artigos descrevendo o papel do TMO em doenças pediátricas específicas (MEDEIROS 1999).

Atualmente no Brasil, a maioria dos centros que oferecem TMO são desenvolvidos em programa integrados que atendem tanto crianças quanto adultos que contemplam a população pediátrica.

A idade, o sexo, a raça e a procedência de nossos pacientes não apresentam características incomuns, sendo semelhante ao perfil do Serviço de Oncologia Pediátrica, que recebe pacientes de todo o estado do Rio Grande do Sul e Santa Catarina.

Os pacientes que receberam o TMO alogênico, tiveram como doença de base as leucemias agudas, mielodisplasias, LMC e imunodeficiências. Isto caracteriza um perfil diferente de indicações em relação aos pacientes adultos, nos quais a LMC representa a indicação mais freqüente (HOROWITZ 2000a; SABOYA 1998). Por outro lado a maioria dos pacientes submetidos ao TMO autogênico, teve como doença de base tumores sólidos de alto risco ou que recidivados após tratamento de primeira linha, para os quais os resultado dos tratamentos convencionais são insatisfatórios.

A mucosite ocorreu em todos, exceto um paciente. A maioria apresentou mucosite de grau moderado. A irradiação prévia e o uso de etoposide no regime de condicionamento estão associados a uma maior incidência de mucosite, porém em nossa amostra não foi possível correlaciona-la a nenhum destes fatores (BOLWELL 2002; FOLWACZNY 2002; PALLOTTA FILHO 2001). A mucosite representa um desafio no manejo destes pacientes tanto em razão do desconforto e da dor causada por esta complicação, quanto pela necessidade de se instituir suplementação alimentar.

Como esperado, náuseas e vômitos ocorreram na totalidade dos pacientes, embora somente dois deles em grau 4 desta toxicidade. Acreditamos que o uso que uma rotina rigorosa de profilaxia anti-emética tenha contribuído para prevenção e um adequado manejo desta toxicidade. Observou-se que pacientes submetidos ao TMO autogênico tendência a um maior número de vômitos, o que pode ser atribuído ao uso de um regime de condicionamento mais emetizante.

A diarréia foi bastante comum e pode ser explicada pela intensa agressão causada pela quimioterapia à mucosa intestinal, assim como pela possível ação de patógenos intestinais

durante o período de aplasia. Pacientes submetidos à quimioterapia com altas doses com frequência desenvolvem uma intensa redução das vilosidades da mucosa intestinal e apresentam quadro semelhante ao da doença celíaca (BRUNETTO 1991; PERRY 2000).

A dor abdominal foi observada em quase a metade dos pacientes nos graus leve a moderado, em geral associada à diarreia.

A elevação transitória das enzimas hepáticas é relativamente comum no TMO e reflete a toxicidade do regime de condicionamento. Usualmente ocorre um aumento dos níveis de TGO e TGP não acompanhados de elevação das bilirrubinas. No nosso estudo ocorreram complicações hepáticas graves em dois pacientes submetidos ao TMO alogênico, ambos com DECH grau IV e em uma paciente submetida ao TMO autogênico, que desenvolveu DVOH grave. Os pacientes com GVHD hepático tiveram evolução desfavorável para o óbito. A paciente com DOVH foi tratada com alteplase, com resolução completa dos sinais e sintomas.

A hipertensão arterial ocorreu em nove pacientes e provavelmente esteve relacionada ao uso da ciclosporina e /ou hipervolemia e em todos os casos seu manejo foi possível, sem grandes dificuldades com diuréticos e medicação anti-hipertensiva.

A toxicidade renal foi reversível em nossos pacientes e possivelmente estava associada ao uso de medicações nefrotóxicas como antibióticos, anti-fúngicos e a ciclosporina. Em nossa amostra, houve somente dois casos com toxicidade renal grave, associados a um quadro de choque séptico. Ambos os pacientes faleceram. Como a maioria destes pacientes havia sido submetida a um tratamento quimioterápico prévio.

A neutropenia febril é praticamente uma constante em qualquer tipo de TMO e em nosso grupo apenas um paciente não teve febre na sua primeira internação. A febre surgiu

entre os dias + 2 a + 3 pós-TMO na maioria dos pacientes. Em 43,9% dos pacientes foi possível isolar o agente causador das infecções. Os *Staphylococcus* foram os agentes gram positivos mais freqüentemente isolados e entre os gram negativos uma grande variedade de agentes. Isto reforça a idéia de que devemos ter um serviço de controle de infecção hospitalar ativo, que desenvolva esquemas antibióticos específicos para cada hospital. Na nossa instituição, por exemplo, os esquemas de antibioticoterapia nos pacientes neutropenicos febris são constantemente reavaliados de acordo com a flora encontrada. Esta vigilância é extremamente importante tanto para o controle mais eficiente das infecções, quanto para evitar o surgimento de cepas resistentes.

Acreditamos que o número expressivo de pacientes com hemoculturas positivas, pode ser resultado não só do perfil desta população, como também das técnicas adequadas na coleta das hemoculturas e da qualidade do serviço prestado pelo laboratório de microbiologia.

Não encontramos diferença na incidência de hemoculturas positivas ou infecções entre o TMO alogênico e autogênico. Um estudo publicado recentemente também não encontrou diferenças na incidência das infecções bacterianas entre os dois tipos de transplante, mas mostrou que pacientes submetidos ao TMO alogênico com doador não relacionado têm maior risco de desenvolver Infecções fúngicas e por adenovírus. Neste mesmo estudo a neutropenia prolongada esteve associada a uma maior chance desenvolvimento de infecções por agentes gram negativos (BENJAMIN JR 2002). A infecção pelo CMV já foi uma das principais preocupações dos grupos pioneiros na realização do TMO. Em nossa casuística, o acompanhamento do PCR e/ou da antigenemia, permitiu um adequado tratamento preemptivo dos pacientes, sendo que ninguém desenvolveu pneumonia por CMV nos primeiros 100 dias

pós TMO. Somente uma paciente, submetida a TMO autogênico e que teve diversas complicações pulmonares, teve PCR positivo no lavado broncoalveolar, 14 meses pós TMO. Esta mesma paciente recebeu tratamento e evoluiu favoravelmente. Sendo assim, em nossa amostra, o número de pacientes com antigenemia positiva para o CMV foi baixo, indo ao encontro da literatura que sugere que a incidência desta complicação seja menor em crianças (BENJAMIN JR 2002).

A cistite hemorrágica, com presença de imunofluorescência positiva para adenovírus, ocorreu em dois pacientes, nos quais foram descartadas causas comuns para o sangramento, como o uso da ciclofosfamida e da ifosfamida. Estes pacientes foram tratados com ribavirina por via oral, apresentando resolução completa do sangramento.

Achados radiológicos compatíveis com sinusite são bastante freqüentes em pacientes imunocomprometidos. Em nossa amostra quatro pacientes apresentavam quadro radiológico, compatível com sinusite, e em dois casos a hemocultura era positiva. Alterações radiológicas compatíveis com quadros pulmonares como broncopneumonia e pneumonia foram mais freqüentes, tendo sido observadas em oito pacientes. Neste grupo seis deles apresentavam hemoculturas positivas e apenas duas hemoculturas negativas.

Tem sido rotina na maioria dos Serviços de TMO oferecer suplementação alimentar parenteral tanto para os pacientes submetidos a TMO alogênico quanto autogênico. Em nosso estudo seis pacientes receberam apenas suplementação alimentar enteral e seis não necessitaram de nenhum tipo de suplementação. Isto demonstra que é possível evitar o uso de nutrição parenteral em pacientes selecionados. Consideramos que o uso precoce de alimentação enteral em nosso Serviço e o acompanhamento e avaliação diária por

nutricionista familiarizada com TMO permitiu um manejo nutricional adequado em 29,3% dos pacientes, sem utilização de nutrição parenteral.

Recentemente foi publicado um estudo que demonstrou que doses de células CD 34 + acima de  $3 \times 10^6$  /Kg peso do paciente estão associadas a uma menor mortalidade no TMO alogênico (BITTENCOURT 2002) Além disso os pacientes que receberam doses de células inferiores a  $3 \times 10^6$  /Kg estiveram sujeitos a um maior número de infecções fúngicas. Também foi demonstrado no TMO autogênico doses de células CD 34+ acima de  $5 \times 10^6$  /Kg peso do paciente estão associadas a uma enxertia mais rápida e conseqüentemente diminuição do uso de antibióticos, do tempo de internação e dos custos do TMO (SCHEID 1999). Em nosso estudo observamos uma correlação estatisticamente significativa entre a quantidade de células progenitoras infundidas com o tempo de enxertia de neutrófilos e plaquetas. Esta correlação foi mais evidente com as contagens de células CD 34 + , demonstrando a importância de se utiliza-las como valor de referência. Isto também corrobora o conceito de que doses mínimas de células CD 34 sejam estabelecidas para a realização do TMO, tanto autogênico como alogênico, com segurança.

Não foi possível correlacionar as contagens de células infundidas com desfechos como mortalidade, e uso de antibióticos. Isto é possivelmente explicado pelo pequeno tamanho da amostra e pelo o fato de que a maioria dos pacientes recebeu contagens satisfatórias de células CD 34+ com uma mediana de  $6,5 \times 10^6$  /kg.

No período de 1997 e 1998 a coleta de células progenitoras de sangue periférico pela técnica de aférese ainda não era disponível na nossa instituição. Por esta razão os TMO autogênicos realizados neste período foram feitos utilizando medula óssea. Posteriormente a

coleta de células progenitoras hematopoéticas passou a ser rotineira e só foi necessário coletar medula óssea em dois pacientes como fonte suplementar de células, já que estes pacientes tiveram uma coleta insuficiente pela aférese de sangue periférico.

O uso de fatores de crescimento hematopoético no TMO autogênico pareceu interferir favoravelmente reduzindo o tempo de enxertia dos neutrófilos. Entretanto chamou atenção a observação de que ocorreu um atraso importante na enxertia das plaquetas ( $P=0,06$ ) naqueles pacientes que receberam G-CSF, sugerindo que o uso destes fatores pode interferir de maneira desfavorável na megacariopoiese. Este pode ser um achado ocasional pois o objetivo deste estudo não foi comparar o impacto dos fatores de crescimento hematopoético nos tempos de enxertia de neutrófilos e plaquetas. Outro fator limitante para a interpretação deste achado deve-se aos critérios de uso desta medicação que foi diferente nos dois tipos de transplante. Consideramos importante ressaltar este achado já que um possível impacto desfavorável do uso de fatores de crescimento hematopoético no tempo de enxertia das plaquetas foi demonstrado por Bernstein et al (BERNESTEIN1998).

Outra observação interessante é a sobrevida significativamente inferior dos pacientes submetidos ao TMO alogênico que utilizam G-CSF ( $P=0,002$ ). Este resultado deve ser interpretado com cautela, pois o G-CSF só foi utilizado como rotina nos três pacientes submetidos ao TMO com SCU; nos demais esta medicação só foi administrada, quando havia atraso na enxertia, ou então para estimular a recuperação de granulócitos em caso de utilização de drogas mielotóxicas como o ganciclovir. Chama atenção, entretanto, que mesmo quando o se excluiu da análise os pacientes que usaram SCU, observou-se que a sobrevida dos que não

utilizam G-CSF foi de 100%, comparado a uma sobrevida de 33,3% naqueles pacientes que utilizaram o G-CSF ( $P=0,002$ ).

A DECH aguda manifestou em 4 pacientes (20%) submetidos ao TMO alogênico. Em três o DECH de grau 4 esteve diretamente associado com o óbito.

Os casos de DECH crônica nos TMO alogênicos, todos na forma “de novo”, ocorreram em 3 dos 6 pacientes que tinham recebido células progenitoras de sangue periférico. Nenhum dos 14 pacientes que receberam medula óssea ou SCU desenvolveram DECH crônica. Embora nossa amostra seja pequena, o risco para o aparecimento de DECH crônica foi significativamente ( $P=0,013$ ) relacionado ao uso de células progenitoras periféricas. Atualmente utilizamos a medula óssea como fonte de células preferencial, reservando à coleta por aférese a pacientes com doenças hematológicas de alto risco de recidiva e doadores com bom acesso venoso.

A reinternação é um evento comum neste grupo de pacientes. Em nossa amostra 70,5% dos pacientes que receberam alta, foram readmitidos no hospital numa mediana de 111,5 dias e tanto pacientes submetidos ao TMO autogênico, quanto submetidos ao TMO alogênico foram reinternados. Saboya, analisando uma amostra com 186 adultos e crianças submetidos ao TMO alogênico, mostrou que a incidência global de infecção até o dia 180 pós TMO foi de 96,3% (SABOYA 1998). Isto corrobora a idéia de que estes pacientes, a despeito do tipo de transplante realizado, devem permanecer sob acompanhamento rigoroso durante os primeiros meses pós-TMO.

A sobrevida global de todo o nosso grupo de pacientes é de 64% não havendo diferença estatisticamente significativa ( $P=0,749$ ) em pacientes submetidos ao TMO autogênico (59,4%) ou alogênico (70%).

Para o TMO alogênico calculamos separadamente a sobrevida dos pacientes transplantados com leucemias agudas  $77,8 \pm 7,8\%$ , que não foi significativamente diferente do restante da amostra.

Os pacientes submetidos ao TMO autogênico, formam um grupo heterogêneo no que diz respeito às doenças de base. Analisando separadamente as doenças mais frequentes vemos que 3/5 pacientes com tumor de Wilms seguem em remissão, com trabalhos mostrando sobrevida ao redor de 60% neste grupo de pacientes (PEIN 1998). Continuam em remissão completa 3/4 pacientes com tumores da família do sarcoma de Ewing (uma paciente faleceu por infecção 20 meses após o TMO); dados da literatura mostram uma sobrevida ao redor de 30% para este grupo de pacientes (HAWKINS 2000). Com relação ao neuroblastoma a literatura mostra que 45% dos pacientes mantêm-se em remissão completa (MATTHAY 1999) e em nossa amostra um paciente num grupo de três segue em remissão há três anos e seis meses. Os linfomas são doenças que tem um prognóstico relativamente favorável, quando transplantados em 2<sup>a</sup> remissão (LINCH 1993, VERDEGER 2000) com sobrevida ao redor de 50%. Em nossa amostra 3/4 pacientes seguem em remissão completa.

Os óbitos no TMO alogênico foram precoces, sendo em três a causa principal a DECH e nos outros três, infecções graves. No TMO autogênico dois pacientes faleceram precocemente por sépsis, quatro faleceram após o D + 180 por recidiva da doença e uma por infecção, 20 meses pós-TMO. A mortalidade no TMO alogênico é mais precoce que no TMO

autogênico, o que era esperado já que o TMO alogênico tem maior risco de mortalidade pois está sujeito a complicações como a DECH aguda, que praticamente não ocorre no TMO autogênico.

Como o TMO autogênico não agrega o efeito do enxerto contra o tumor, a recidiva costuma ser fatal neste grupo de pacientes, sendo muito difícil alcançar uma segunda remissão. Os três pacientes que recidivaram após o TMO alogênico. No momento da recidiva todos apresentavam células do doador no sangue periférico, evidenciado por exames de DNA. Isto talvez tenha contribuído para o fato de que todos tenham conseguido alcançar uma nova remissão. Além disso o prognóstico antes sombrio para a imensa maioria dos pacientes que recidivavam após o TMO alogênico, tem melhorado com a utilização de novas drogas, infusão de linfócitos do doador e mini-transplantes.

Infelizmente as alternativas para os pacientes que recidivam após o TMO autogênico ainda são limitadas.

Nosso grupo de pacientes é heterogêneo, mas podemos dizer que nossa sobrevida global é comparável a de outros centros no Brasil (AZEVEDO 2002; BONFIM 2002; PALLOTA FILHO 2001; SEBER 2002) assim como aos dados do IBMTR (HOROWITZ 2000 a)

Embora a avaliação da qualidade de vida não tenha sido um dos objetivos deste estudo, foram registradas informações sobre frequência e participação nas atividades escolares, ocorrência de toxicidades moderadas ou graves cardíaca, renal e pulmonar pós-TMO. Vinte dos 24 pacientes em acompanhamento por mais de 1 anos pós-TMO não utilizam qualquer tipo de medicação e todos aqueles em idade escolar frequentam as aulas

regularmente. Estes pacientes serão acompanhados com atenta monitorização pois ainda podem desenvolver toxicidades tardias, mas a sua qualidade de vida pode ser considerada comparável aos demais pacientes em acompanhamento no ambulatório de Oncologia Pediátrica que receberam outros tipos de tratamento antineoplásico.

## **7. CONCLUSÕES**

1. Os pacientes foram transplantados por uma variedade de doenças onco-hematológicas, doenças hematológicas não neoplásicas, tumores sólidos e imunodeficiências grave, não tendo sido observado um perfil incomum quanto ao sexo, idade, raça e procedência dos pacientes.
2. As principais toxicidades foram mucosite, vômitos e diarreia, dor abdominal, anormalidades hepáticas, hipertensão arterial, dano a função renal e complicações infecciosas. Não encontramos fatores de risco com impacto significativo na ocorrência destas toxicidades.
3. A totalidade dos pacientes desenvolveu neutropenia febril. Em aproximadamente 45% dos casos foram isolados agentes na hemocultura, na sua maioria germes gram negativos. Somente dois pacientes apresentaram antigenemia positiva para CMV.
4. A DECH aguda ocorreu em 20% dos pacientes confirmando uma incidência menor do que é observado na população de adultos submetidos ao TMO alogênico. O uso de células progenitoras hematopoéticas periféricas esteve associado a uma maior incidência de DECH crônica no TMO alogênico.
5. O número total de células e, principalmente, o número de células CD 34+ correlacionaram-se com o tempo de enxertia de neutrófilos e plaquetas.
6. A sobrevida global foi de 70% no TMO alogênico e 59,4% no TMO autogênico. Estes resultados são semelhantes aos de outros estudos feitos no Brasil ou no exterior.

**8. REFERÊNCIAS**

Abi-Sad D, Anaissie EJ, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogeneous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis*, 1997; 24:1122-1128

Anderlini P, Donato M, Chan KW, Huh YO, Gee AP, Lauppe MJ, Champlin RE, Korbling M. Allogeneic blood progenitor cell collection in normal donors after mobilization with filgrastim: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Transfusion* 1999;39: 555-560

Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1978; 52:85-95

Appelbaum FR. Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic and myeloproliferative disorders. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (Eds) . *Bone Marrow Transplantation*. Massachusetts, EUA. Blackwell Scientific Publications 1994. 629-639

Armitage JO. Bone Marrow Transplantation, *N Engl J Med* 1994; 330: 827-38

Ayash LJ. Hepatic complications of bone marrow transplantation in High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells. Ed Armitage JO, Antman KH. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA . 2000, Lippincott & Wilkins 575-593

Azevedo WM. Comunicação pessoal. Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Minas Gerais 2002.

Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 2:1364-66

Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot AB, Grier D, Cornish JM, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1233-1238

Barrera M, Pringle B, Sumbler K, Saunders F. Quality of life and behavioral adjustment after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 427-435

Benjamin Jr DK, Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander K, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 227-34

Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R. . Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001;344:175-181

Bernstein SH, Nademann AP, Vose JM, Tricot G, Fay JW, Negrin RS. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 91: 3509-17

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; 99:2726-2733

Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R, Andersen S, Kuczkowski E, Bernhard L. A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow transplant* 2002; 30: 587-91

Bonfim C, Pasquini R. Comunicação pessoal. Serviço de Transplante de Medula Óssea – Hospital das Clínicas de Curitiba. 2002

Bortin MM, Buckner CD. Major complications of marrow harvesting for transplantation. *Exp Hematol* 1983; 9:16-21

Bras G, Jeliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of the liver with non-portal type of cirrhosis occurring in Jamaica. *Arch Pathol* 1954; 57:285-300

Brochstein JÁ, Kernan NA, Groshen S, Cirrincione C, Shank B, Emanuel D, et al. Allogeneic marrow transplantation after hyperfractionated total body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1618-1624

Brunetto AL, Pearson ADJ, Golbspan C, Laker M, Craft AW. Morphological and functional damage to the small intestinal mucosa in children receiving treatment for acute childhood lymphoblastic leukaemia. *Am J Ped Hematol Oncol* 1992; 13:3

Brunetto AL, Gregianin LJ, Castro Jr CG, Loss JF, Horta MFO, Pereira JPM, et al. Transplante alogênico com sangue de cordão umbilical de doador não aparentado em pacientes pediátricos. *Anais do Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica –Vitória - ES, Brasil. 2000; 77 poster 136*

Buckner CD, Clift, RA, Thomas ED, Hersman J, Sanders JE, Stewart PS, et al. Early infectious complications in allogeneic marrow transplantation recipients with acute leukemia: effects of prophylactic measures. *Infection* 1983; 11: 243-50

Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Bensinger WI, Doney KC, et al. Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 1984. 64:630-634

Burnett KK. High-dose therapy in acute myeloid leukemia. In Armitage JO, Antman KH (Eds.) *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. Ed. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA . 2000, Lippincott & Wilkins. 667-689

Castro Jr CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *J Pediatr* 2001; 77: 345-60

Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, Storb R, Appelbaum FR, Rowley SD, Bensinger WI. Three to 6-year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1291-1298

Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000 95: 3702-3709

Childs, R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, et al. Regression of Metastatic Renal-Cell Carcinoma after Nonmyeloablative Allogeneic Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation. *New Engl J Med* 2000; 343:750-758.

Coccia PF, Stranjord SE, Warkentin OI, Cheung NK, Gordon EM, Novak LJ, et al. High dose cytosine arabinoside and fractionated total body irradiation: an improved preparative regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Blood* 1988; 71: 888

Coccia PF. Bone marrow transplantation for osteopetrosis. Ed. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. *Bone Marrow Transplantation*. Massachusetts, EUA. Blackwell Scientific Publications 1994. 874-882

Cohen AD, Luger SM, Sickles C, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) monotherapy for relapsed AML after hematopoietic stem cell transplant: efficacy and incidence of hepatic veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant*, 2002; 30, 23-28.

Common toxicity criteria 2.0. National Institute of Health 1999; <http://ctep.info.nih.gov>

Copelan EA, Penza SL, Theil KS, Elder PJ, Bechtel TP, Tighe MB, et al. The influence of early transplantation, age, GVHD prevention regimen, and other factors on outcome of allogeneic transplantation for CML, following BuCY. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1037-1043

Cruz LB, Castro Jr CG, Gregianin, LJ, Carvalho GP, Cartagena MI, Brunetto AL. Relato da experiência em nutrição enteral e parenteral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. *Anais do Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica -Vitória-ES, Brasil.* 2000; 78, poster 140.

Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol* 1958; 20: 156-66

Deeg HJ. Delayed complications after bone marrow transplantation. In Ed. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (Eds) . *Bone Marrow Transplantation.* Massachusetts, EUA. Blackwell Scientific Publications 1994. 538-44

Deeg HJ, Socié G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: Many questions, some answers. *Blood* 1998. 91: 1833-44

Diaz MA, Vicent MG, Madero L, High-dose busulfan/melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1157-59

Dopfer R, Henze G, Bender-Gotze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, , et al. Allogeneic marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the cooperative BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood* 1991 ; 78: 2780-2784

Dulley, FL . Bussulfano e ciclofosfamida como condicionamento para o transplante de medula óssea da anemia aplástica grave..Tese de Livre docência . 99 p. São Paulo: Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo. 2000

Epstein RB, Bryant J, Thomas ED. Cytogenetic demonstration of permanent tolerance in adult outbred dogs. *Transplantation* 1967; 5: 267-272

Ferreira E, Dulley FL, Morsoletto F, Neto JZ, Pasquini R. Bone marrow transplantation in Brazil. *Hum Immunol.* 1985; 14: 324-32

Ferreira E, Pasternak J, Bacal N, Guerra JCC, Watanabe FM. Autologous cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1041

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

Gandhi MK, Jestice K, Scott MA, Bloxham D, Bass G, Marcus RE. The minimum CD34 threshold depends on prior chemotherapy in autologous peripheral blood stem cell recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999 23: 9-13

Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD. Immunological reconstitution of sex-linked immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2:1366-1369

Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation for beta-thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1059-64

Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, Zhao XM, Melo R, Gomez-Morales M, et al. Prophylaxis of herpes infections after bone marrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet* 1983; 2: 706-708

Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from a HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-1178

Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi Anemia. *Blood* 1995; 86:2856-62

Gluckman E, Rocha V, Chastang C. Allogeneic cord blood hematopoietic stem cells transplants in malignancies. In Armitage JO, Antman KH (Eds.) *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. Ed. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA . 2000, Lippincott & Wilkins. 211-220

Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA et al. Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipients of marrow from HLA- matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304

Good RA, Meuwissen HF, Hong R, Gatti RA. Successful marrow transplantation for correction of immunological deficit in lymphopenic agammaglobulinemia and treatment of immunologically induced pancytopenia. *Exp Hematol* 1969; 19:4-10

Griese M, Raumpf U, Hofmann D, Fuhrer M, Reinhardt D, Bender-Gotze C. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 393-401

Hale GA, Tong X, Benaim E, Cunningham JM, Heslop HE, Horwiz EM et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children failing prior autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:155-62

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

Hickman RO, Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Thomas ED. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 871-874

Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75:555-562

Horowitz MM, Keating A . IBMTR/ABMTR Newsletter, 2000 7: 3-10

Horowitz MM, Howe CWS. Bone marrow transplantation using unrelated donors. In Armitage JO, Antman KH (Eds.) *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. Ed. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA . 2000, Lippincott & Wilkins 221-242

Ilan Y, Nagler A, Zeira E Adler R, Slavin S, Shouval D. Maintenance of immune memory to the hepatitis B envelope protein following adoptive transfer of immunity in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:633-638

Kantarjian HM, O'Brien S, Anderlini P, Talpaz M. Treatment of chronic myelogenous leukemia: current status and investigational options. *Blood* 1996; 87: 3069-81

Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Giralt SA, Rios MB, Shan J et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2002; 100: 1590-95

Korbling M, Dorken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* 1986. 67: 529-32

Krivit W, Shapiro EG. Bone marrow transplantation for storage diseases. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (Eds) . *Bone Marrow Transplantation*. Massachusetts, EUA. Blackwell Scientific Publications 1994. 883-893

Kurtzberg J, Laughlin M, Graham M, Smith C, Olson JF, Halperin EC, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *New Engl J Med* 1996; 335: 157-166

Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O, Patte C, Goldstone T, Philip T. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997; 90:2921-30

Leahey AM, Bunin NJ. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in pediatric bone marrow transplant patients. : *Bone Marrow Transplant* 1996 ;17: 1101-4

Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part 1. *British J of Haematol* 2002; 118: 3-22

Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part 2. *British J of Haematol* 2002; 118: 23-43

Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-54

Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and quinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951; 12:197-201

Machado CM, Dulley FL, Boas LS, Castelli JB, Macedo MC, Silva RL, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:413-7

Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE editors. Principles and practice of infectious diseases 2 ed. New York: John Wiley and Sons, 1985 1674-1676

Marina N. Long-term survivors of childhood cancer. *Pediatric Clinics of North America*.1997; 4: 1021-1042

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

Mauad MA. Comunicação pessoal. Hospital Amaral Carvalho de Jaú - SP. 2002

McDonald GB, Sharma P, Matheus DE, Shulman HM, Thomas ED. Veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 1984; 4:116-122

Medeiros C, Zanis-Neto J, Pasquini R. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 849-52

Miralbell R, Bieri S, Mermillod B, Helg C, Sancho G, Pastoors B, Keller A, Kurtz JM, Chapuis B. Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1996; 14: 579-85

Morris MJ, Bosl GJ. High-dose chemotherapy as primary treatment for poor-risk germ-cell tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience (1988-1999). *Int J Cancer* 1999; 83:834-838

M-Reboredo N, Díaz A, Castro A, Villaescusa RG. Collection, processing and cryopreservation of umbilical cord blood for unrelated transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1263-1270

Mulhern KM, Skorton DJ. Cardiovascular system and high-dose therapy. In Armitage JO, Antman KH (Eds.) *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. Ed. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA . 2000, Lippincott & Wilkins. 123-137

Orazi A, Hromas RA, Neiman RS, Greiner TC, Lee CH, Rubin L. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in bone marrow transplant recipients are aggressive diseases with a high incidence of adverse histologic and immunobiologic features. *Am J Clin Pathol* 1997. 107: 419-29

O'Reilly R, Friedrich W, Small TN. Transplantation approaches for severe combined immunodeficiency diseases, wiskott-aldrich syndrome, and other lethal genetic, combined immunodeficiency disorders. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (Eds).. Bone Marrow Transplantation. Massachusetts, EUA. Blackwell Scientific Publications 1994. 849-873

Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med* 1939; 13:357-67

Pallotta Filho RS. Transplante de medula óssea em crianças e adolescentes com idade menor ou igual a 18 anos. Análise de 96 Transplantes. São Paulo 2001. 103 p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.

Papadakis V, Dunkel IJ, Cramer LD, Kramer E, Papadopoulos E, Goldman S, et al High-dose carmustine, thiotepa and etoposide followed by autologous bone marrow rescue for the treatment of high risk central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:153-60

Patzer L, Ringelmann F, Kentouche K, Fuchs D, Zintl F, Brandis M, Zimmerhackl LB, Misselwitz J. Renal function in long-term survivors of stem cell transplantation in childhood. A prospective trial. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 319-27

Pein F, Michon D, Valteau-couanet, 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

Perters C, Minkov M, Gadner 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: 405-411

Perry MC. Genitourinary, gastrointestinal, endocrine, nervous system and coagulation complications. In High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells. Ed Armitage JO, Antman KH. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA. 2000, Lippincott & Wilkins 641-648

Platt OS. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia – the dilemma of choice. N Engl J Med 1996; 335:426-428

Rech A, Castro Jr CG, Gregianin LJ, Di Leone LP, Carvalho GP, Martins MC. Perfil das infecções respiratórias virais em pacientes neutropênicos febris. Anais do VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica 2002; poster 188, 177

Reiffers J, Bernard P, David B, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia. Exp Hematol 1986; 14: 312-315

Roman-Unfer S, Cook B, Nieto Y, Shpall E. Negative and positive stem cell selection In Armitage JO, Antman KH (Eds.) High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells. Ed. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA . 2000, Lippincott & Wilkins 331-353

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 ; 339:1565-1577

Saboya R. Infecções bacterianas e fúngicas no transplante de medula óssea – análise de 186 pacientes.. 254 p. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo. 1998

Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Ped Clin North America*.1997; 4: 1005-1020

Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without busulfan or total-body-irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045-52

Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309:1347

Scheid C, Draube A, Reiser M, Schulz A, Chemnitz J, Nelles S, Et al. Using at least  $5 \times 10^6$  CD 34 + cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and the use of antibiotics after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999. 23: 1177-1181

Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* 2000; 100:761-67

Seber A, Ginani VC, Gonçalves AV, Morais MFC, Oliveira OMW, Amorim JE, Carvalho MEE, 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 p 75

Sekhar M, Prentice HG, Popat U, Anderson D, Janmohammed R, Roberts I, Britt RP. Idiopathic myelofibrosis in children. *Br J Haematol* 1996; 93:394-97

Shulman HM, Sale GE, Lerner KG, , Barker EA, Weiden PL, Sullivan K, et al: Chronic cutaneous graft versus host disease in man. *Am J Pathol* 1978 91:545-570

Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE,et al. Chronic graf-versus-host disease syndrome in man. A long term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980: 69:204-217

Simon M, Hahn T, Ford LA, Anderson B, Swinnich D, Baer MR et al. Retrospective multivariate analysis of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: possible beneficial use of low molecular weight heparin. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(6):627-33

Slavin S, Ackerstein A, Naparstek E, Or R, Weiss L. The graft –versus-leukemia (GVL) phenomenon: is GVL separeble from GVHD? . *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 155-161

Slavin S, Nagler A. New developments in bone marrow transplantation. *Curr Opini Oncol* 1991; 3: 254-291

Slavin S, Nagler A . Non-myeloablative condioioning in conjunction with stem cell transplantation- Experimental background and clinical potential. *Trends in Onco-hematol* 1999; 7: 2-4

Slavin S, Nagler A. Immune adjuvant therapy post high dose therapy. In *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopietins, Stem Cells*. Ed Armitage JO, Antman KH. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA . 2000, Lippincott & Wilkins 123-137

Smith T J: Role of Granulocyte and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factors in Clinical Practice: Balancing Clinical and Economic Concerns. *American Society of Clinical Oncology. Educational Book*. 1999; 275-280

Sniecinsky I. Management of ABO incompatibility in allogeneic bone marrow transplantation. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (Eds) . Bone Marrow Transplantation. Massachusetts, EUA. Blackwell Scientific Publications 1994. 497-503

Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1999; 341: 14-21

Socié G, Curtis RE, Deeg JH, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000. 18: 348-57

Souillet G, Rey S, Bertrand Y, Pujol M, Pondarre C, Bourgeot JP, et al. Outcome of unrelated bone marrow donor searches in 174 children resulting in 45 patients transplanted in the HLA-matched and mismatched situation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:31-43

Storb R, Sanders JE, Pepe M, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Graft versus host disease prophylaxis with methotrexate/cyclosporine in children with severe aplastic anemia treated with cyclophosphamide and HLA-identical marrow grafts. *Blood* 1991; 78: 1144-1149

Storb R. Bone Marrow Transplantation for Aplastic Anemia. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (Eds) . Bone Marrow Transplantation. Massachusetts, EUA. Blackwell Scientific Publications 1994. 583-594

Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft versus host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991 28:250-59

Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47:3309-3316

Thomas ED, Collins JA, Hernan EC Jr, Ferrebee JW. Marrow transplantations in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood* 1962; 19: 217-228

Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36:507-515.

Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE et al. Bone Marrow Transplantation, *N Engl J Med*, 1975; 292: 832-43

Thomas ED. The evolution of the scientific foundation of marrow transplantation based on human studies In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. *Bone Marrow Transplantation*. Massachusetts, USA. Blackwell Scientific Publications 1994. 12-15

Thomas ED. Does bone marrow transplantation confer a normal life span? . *New Engl J Med* 1999; 341: 50-51

Uzun O, Kansu E, Sullivan K, Infectious complications after high dose chemotherapy . In *High Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. Ed Armitage JO, Antman KH. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA . 2000, Lippincott & Wilkins 535-556

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

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

Weinberg K. White blood cell disorders. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (Eds) . *Bone Marrow Transplantation*. Massachusetts, EUA. Blackwell Scientific Publications 1994. 894-901

Wingard, JR. Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 371-383

**ANEXO I: EXEMPLO DE FICHA DE COLETA DE DADOS DO TMO  
AUTOGÊNICO**

Número do paciente estudo: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
Registro HCPA: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Primeiro e último nomes paciente: \_\_\_\_\_  
Data nascimento: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
Estado de nascimento: 1) RS 2) SC 3) outros \_\_\_\_\_ ( )  
Cidade de nascimento: \_\_\_\_\_  
Procedência: 1) Porto Alegre 2) Grande PoA 3) Interior RS 4) SC 5) outros ( )  
Hospital que encaminhou: 1)HCPA 2) Conceição 3) Joana de Gusmão – SC 4) Sto Antônio 5) outros ( )  
Data diagnóstico: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
Sexo: 1- masc. 2- fem. ( )  
Raça: 1)Branca 2)Pardo 3)Oriental 4) Negra ( )  
ABO - RH: 1)A+ 2)A- 3)B+ 4)B- 5)AB+ 6)AB- 7)O+ 8) O- ( )  
Diagnóstico: 1)LLA 2)LMA 3)LMC 4)Anemia aplástica 5)Anemia Fanconi 6)Mielodisplasia 7)Linfoma de Hodgkin 8) Linfoma não Hodgkin 9) Wilms 10)Ewing/PNET 11) PNET SNC 12)Rabdo 13)Neuroblastoma ( )  
Status doença: 1)1ª remissão 2) 2ª remissão 3) 3ª remissão 4) 1ª recidiva 5) Resistente ( )  
Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Tratamento prévio: 1) Quimio 2)Quimio + Radio 3) Quimio + RT + cirurgia 4) nenhum/ suporte 5)Quimo + Cirurgia ( )  
Tratamento prévio: \_\_\_\_\_  
Data da internação do TMO: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
Data do TMO: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
Alta primeira internação: 1) sim 2) não ( )  
Data: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ Tempo de internação em dias: ( )  
Fonte de Células: 1)M. O. 2)Periférica 3) MO + Perif ( )  
Peso ao TMO (Kg) : \_\_\_\_ , \_\_\_\_ Peso alta TMO (Kg) : \_\_\_\_ , \_\_\_\_  
Altura ao TMO (cm): \_\_\_\_\_  
Exposição prévia CMV: 1) sim 2) não ( )  
Exposição prévia Toxo: 1) sim 2) não ( )  
Performance pré-TMO: \_\_\_\_\_  
Outros: \_\_\_\_\_  
Data colocação do Hickman: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
Data retirada definitiva catéter: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
Tempo permanência Hickman (dias): ( )  
Número de vias: ( )  
Retirada precoce catéter: 1)não 2)infecção 3) obstrução 4) outros ( )  
Número de catéteres passados: ( )  
Condicionamento: 1)Bu – Mel 2) Bu- Cy 3) BEAM 4) MEC 5)Cy- TBI 6) VP-16 – TBI 7) Cy 200 8)Cy 80 8)Thiotepa-Vp-Carbo ( )

N Células CD 34 / kg ( X 10<sup>6</sup>): ( \_\_\_\_, \_\_\_\_ )  
 N Células totais / kg ( X 10<sup>8</sup>): ( \_\_\_\_, \_\_\_\_ )  
 Grau mucosite (0-4): ( ) Início mucosite: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_  
 Grau vômitos (0-4): ( )  
 Diarréia (0-4): ( ) Início diarréia: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_  
 Grau Dor Abdominal: ( )  
 Grau Tiflíte: ( )  
 Grau IRA: ( )  
 Toxicidade Renal : ( )  
 Outras toxic: ( ) \_\_\_\_\_  
 Início NPT: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ D: \_\_\_\_  
 Término NPT: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ D: \_\_\_\_  
 Início febre: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ D: \_\_\_\_  
 Data neutrófilos > 500/mm<sup>3</sup>: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ Dia neutrófilos > 500/mm<sup>3</sup>: \_\_\_\_  
 Data neutrófilos > 1000/mm<sup>3</sup>: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ Dia neutrófilos > 1000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_\_  
 Data plaquetas > 20.000/mm<sup>3</sup>: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ Dia plaquetas > 20.000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_\_  
 Data plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ Dia plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_\_  
 Uso de G-CSF: 1) sim 2) não ( )  
 Início uso: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_ Término uso: \_\_ - \_\_ - \_\_\_\_  
 Dias uso: \_\_\_\_  
 Motivo uso: 1) rotina 2) uso de ganciclovir 3) queda número leucócitos  
 4) outros \_\_\_\_\_ ( )  
 Transf de conc Hemácias: \_\_\_\_  
 Transfusão com de Plaquetas: \_\_\_\_

#### Profiláticos

Aciclovir: 1) Sim 2) Não ( )  
 Antifúngicos: 1) Fluco 2) Anfo 3) Nenhum ( )  
 Bactrin: 1) Até o D 0 e após recuperação 2) outros esquemas ( )  
 Heparina contínua: 1) Sim 2) Não ( ) Interrompida no D \_\_\_\_

VOD: 1) sim 2) não ( )

Tratamento: \_\_\_\_\_  
 Evolução: \_\_\_\_\_

#### Infecções na primeira internação

##### Infecção bacteriana:

Bactéria: 1) não isolado 2) gram positivo 3) gram negativo 4) \_\_\_\_\_  
 5) \_\_\_\_\_ 6) \_\_\_\_\_ ( )

Antibióticos: 1) empiricamente 2) Hemocultura ou cultura positiva 3) Direcionado a foco conhecido (ex: sinusite) ( )

Cefepime:	( )	Ampicilina:	( )
Vancomicina:	( )	Metronidazol:	( )
Amicacina:	( )	Ciprofloxacina:	( )
Imipenem;	( )	Meropenem:	( )
Tazocin:	( )	Anfotericina:	( )
_____	( )	_____	( )

Coprocultura: \_\_\_\_\_

Infecção fúngica:

Antifúngicos: 1) empiricamente 2) Hemocultura ou cultura positiva ( )

Fungo: \_\_\_\_\_

Sítio: 1) Hemocultura sangue periférico 2) Hemocultura catéter 3) seios paranasais  
4) outros ( )

Data diagnóstico: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Pneumonia: 1) sim 2) não ( )

Agente: 1) não isolado 2) gram positivo 3) gram negativo 4) \_\_\_\_\_

5) \_\_\_\_\_ 6) \_\_\_\_\_ ( )

Data diagnóstico: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Infecção viral:

Agente: 1) não isolado 2) Herpes simples 3) CMV 4) Adenovírus 5) Zooster ( )

CMV 1º episódio

PCR Sangue: 1) positivo 2) negativo ( )

Data: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Tratamento: 1) ganciclovir 2) foscarnet ( )

Início uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Término uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Herpes zooster: 1) Sim 2) Não ( )

Data: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Tratamento: 1) ganciclovir 2) foscarnet 3) aciclovir ( )

Início uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Término uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Cistite hemorrágica: 1) Sim 2) Não ( )

Início: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Agente isolado : 1) Adenovírus 2) CMV 3) JC 4) outros \_\_\_\_\_ ( )

Tratamento: 1) Ganciclovir 2) Ribavirina ( )

Status no D 100: 1) Vivo – acompanhamento ambulatorial 2) Vivo – Internado 3) Óbito doença 4) óbito por toxicidade 5) óbito por causa desconhecida ( )

Número de reinternações até o D 100: ( )

Data 1ª reinternação: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_ Alta: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Motivo 1ª reinternação: 1) infecção 2) recidiva 3) retirada do catéter 4) outros  
( ) \_\_\_\_\_

Data 2ª reinternação: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_ Alta: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Motivo 2ª reinternação: 1) infecção 2) recidiva 3) retirada do catéter 4) outros  
( )

Status no D 180: 1) Vivo – acompanhamento ambulatorial 2) Vivo – Internado 3) Óbito doença 4) óbito por toxicidade 5) óbito por causa desconhecida ( )

Em caso de óbito preencher registro

Número de reinternações entre o D 100 e o D 180: ( )

Motivo reinternação: 1) infecção 2) recidiva 3) retirada do catéter 4) outros

Data 2ª reinternação: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_ Alta: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_

Tempo de internação em dias: ( )

Data 2ª reinternação: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tempo de internação em dias: ( )

Status no 1º ano pós TMO: 1) Vivo – acomp ambulatorial 2) Vivo – Internado 3) Óbito doença 4) óbito por toxicidade 5) óbito por causa desconhecida ( )

Número de reinternações entre o D 180 e 1 ano: ( )

Motivo reinternação: 1) infecção 2) recidiva 3) retirada do catéter 4) outros

Data 1ª reinternação: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_ Alta: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tempo de internação em dias: ( )

Data 2ª reinternação: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_ Alta: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tempo de internação em dias: ( )

Número de reinternações após 1o ano: ( )

Motivo reinternação: 1) infecção 2) recidiva 3) retirada do catéter 4) outros

Data 1ª reinternação: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Status atual do paciente: 1) Vivo – fora tratamento – retorno às atividades habituais – em 2) Vivo – em tratamento ambulatorial 3) Vivo – internado por complicações relacionadas ao TMO. 4) óbito ( )

Data da recidiva: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tratamento da recidiva: 1) Quimio 2) Quimio + Radio 3) Quimio + RT + cirurgia

4) nenhum/ suporte 5) RT + Cirurgia ( )

Atingiu segunda remissão: 1) sim 2) não ( )

Frequentando escola: 1) Sim 2) não ( )

Trabalhando: 1) Sim 2) não ( )

Remissão completa: 1) Sim 2) não ( )

Se em tratamento: 1) Recidiva 2) Infecção 3) GVHD crônico ( )

Data da última consulta: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Ficha de óbito:

Causa do óbito: 1) Recidiva 2) GVHD 3) Infecção \_\_\_\_\_ 4) Mau funcionamento enxerto 5) VOD 6) causas combinadas \_\_\_\_\_ 7) outras \_\_\_\_\_ ( )

O óbito pode ser relacionado diretamente ao TMO: 1) sim 2) não ( )

Data do óbito: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Necropsia: 1) sim 2) não ( )

---

Ficha de Reinternação:

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Reinternação no: \_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Data da alta: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_ Dias de internação: \_\_\_\_

Motivo reinternação: 1) infecção 2) recidiva 3) retirada do catéter 4) GVHD 5) outros  
\_\_\_\_\_ ( )

Início febre: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Data retirada do catéter: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Data da recidiva: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Infecção bacteriana:

Bactéria: 1) não isolado 2) gram positivo 3) gram negativo 4) \_\_\_\_\_

5) \_\_\_\_\_ 6) \_\_\_\_\_ ( )

Antibióticos: 1) empiricamente 2) Hemocultura ou cultura positiva 3) Direcionado a foco conhecido  
(ex: sinusite) ( )

Infecção fúngica:

Antifúngicos: 1) empiricamente 2) Hemocultura ou cultura positiva ( )

Anfotericina tratamento: 1) Sim 2) Não ( )

Fungo: \_\_\_\_\_

Sítio: 1) Hemocultura sangue periférico 2) Hemocultura catéter 3) seios paranasais  
4) outros ( )

Data diagnóstico: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Pneumonia: 1) sim 2) não ( )

Agente: 1) não isolado 2) gram positivo 3) gram negativo 4) \_\_\_\_\_

5) \_\_\_\_\_ 6) \_\_\_\_\_ ( )

Data diagnóstico: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Coprocultura: \_\_\_\_\_

Sinusite: 1) Sim 2) Não

Infecção viral:

Agente: 1) não isolado 2) Herpes simples 3) CMV 4) Adenovírus 5) Zooster ( )

CMV

PCR Sangue: 1) positivo 2) negativo ( )

Data: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Tratamento: 1) ganciclovir 2) foscarnet ( )

Início uso: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Término uso: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Herpes zooster: 1) Sim 2) Não ( )

Data: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Tratamento: 1) ganciclovir 2) foscarnet 3) aciclovir ( )

Início uso: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Término uso: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Cistite hemorrágica: 1) Sim 2) Não ( ) Início: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Agente isolado na urina: 1) Adenovírus 2) CMV 3) JC 4) outros \_\_\_\_\_ ( )

Tratamento: 1) Ganciclovir 2) Ribavirina ( )

**ANEXO II: EXEMPLO DE FICHA DE COLETA DE DADOS DO TMO  
AUTOGÊNICO**

Número do paciente estudo: \_\_\_\_\_ Registro HCPA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Primeiro e último nomes paciente: \_\_\_\_\_

Data nascimento: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_

Estado de nascimento: 1) RS 2) SC 3) outros \_\_\_\_\_ ( )

Cidade de nascimento: \_\_\_\_\_

Procedência: 1) Porto Alegre 2) Grande PoA 3) Interior RS 4) SC 5) outros ( )

Hospital que encaminhou: 1)HCPA 2) Conceição 3) Joana de Gusmão – SC 4) Sto Antônio 5) outros ( )

Data diagnóstico: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_

Sexo: 1- masc. 2- fem. ( ) Raça: 1)Branca 2)Pardo 3)Oriental 4) Negra ( )

ABO - RH: 1)A+ 2)A- 3)B+ 4)B- 5)AB+ 6)AB- 7)O+ 8) O- ( )

Diagnóstico: 1)LLA 2)LMa 3)LMC 4)Anemia aplástica 5)Anemia Fanconi 6)Mielodisplasia 7)Linfoma de Hodgkin 8) Linfoma não Hodgkin 9) Wilms 10)Ewing/PNET 11) PNET SNC 12)Rabdo 13)Neuroblastoma ( )

Status doença: 1)1ª remissão 2) 2ª remissão 3) 3ª remissão 4) 1ª recidiva 5) não aplicável ( )

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamento prévio: 1) Quimio 2)Quimio + Radio 3) Quimio + RT + cirurgia

4) nenhum/ suporte 5) QT + Cir ( )

Tratamento prévio: \_\_\_\_\_

Data da internação do TMO: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_

Data do TMO: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_

Alta primeira internação: 1) sim 2) não ( )

Data: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_ Tempo de internação em dias: ( )

Fonte de Células: 1)M. O. 2)Periférica 3) MO + Perif 4)Cordão ( )

Peso ao TMO (Kg) : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ Peso alta: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

Altura ao TMO (cm): \_\_\_\_\_

Exposição prévia CMV: 1) sim 2) não ( )

Exposição prévia Toxo: 1) sim 2) não ( )

Performance pré-TMO: 1) Boa 2) Pobre ( )

Outros: \_\_\_\_\_

Nome doador: \_\_\_\_\_

Doador: 1) Auto 2) Alo relacion 3) Alo não relac ( )

Status CMV doador: 1) Pos. 2) Neg ( )

Sexo doador: 1- masc. 2- fem. ( )

ABO Rh doador: 1)A+ 2)A- 3)B+ 4)B- 5)AB+ 6)AB- 7)O+ 8) O- ( )

Registro doador HCPA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Data nascimento doador: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_

Doador necessitou de transfusão pós-doação: 1) sim 2) não ( )

Data colocação do Hickman: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ Data retirada catéter: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_  
Tempo permanência Hickman (dias): ( ) Número de vias: ( )  
Retirada precoce catéter: 1) não 2) infecção 3) obstrução 4) outros ( )  
Número de catéteres passados: ( )  
N Células CD 34 / kg ( X 10<sup>6</sup>): ( \_\_ \_\_ , \_\_ \_\_ ) N Células totais / kg ( X 10<sup>8</sup>): ( \_\_ \_\_ , \_\_ \_\_ )

Condicionamento: 1) Bu – Mel 2) Bu- Cy 3) BEAM 4) MEC 5) Cy- TBI  
6) VP-16 – TBI 7) Cy 200 8) Cy 80 8) Thiotepa-Vp-Carbo ( )

Grau mucosite (0-4): ( )

Início mucosite: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ Dia:

Grau vômitos (0-4): ( )

Diarréia (0-4): ( ) Início diarréia: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_

NPT: 1) sim 2) Não ( )

Início NPT: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ D: \_\_\_ Término NPT: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ D: \_\_\_

Tox Renal (0-4): ( )

Tox Hepática (0-4): ( )

Grau Dor Abdominal: ( )

Grau Tiflíte: ( )

Tox Outras \_\_\_\_\_ (0-4) : ( )

Tox Outras \_\_\_\_\_ (0-4) : ( )

Data neutrófilos > 500/mm<sup>3</sup>: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ Dia neutrófilos > 500/mm<sup>3</sup>: \_\_\_

Data neutrófilos > 1000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ Dia neutrófilos > 1000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_

Data plaquetas > 20.000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ Dia plaquetas > 20.000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_

Data plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ Dia plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>: \_\_\_

Uso de G-CSF: 1) sim 2) não ( )

Início uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ Término uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_

Dias uso: \_\_\_

Motivo uso: 1) rotina 2) uso de ganciclovir 3) queda número leucócitos

4) outros \_\_\_\_\_ ( )

Conc. Hemácias: \_\_\_ Conc. de plaquetas: \_\_\_

Profilaxia DECH: 1) Nenhuma (auto) 2) CSA + MTX 3) CSA 4) CSA + Metil-Pred 5) CSA + ATG + Metil-pred ( )

DECH aguda pele (0-4): ( )

DECH aguda fígado (0-4): ( )

DECH aguda TGI (0-4): ( )

DECH aguda pulmão (0-4): ( )

Tratamento DECH: 1) nenhum 2) Prednisolona 1-2 mg/kg 3) Prednisolona > 2 mg/kg

4) Micofenolato 5) outros ( )

Profiláticos

Aciclovir: 1) Sim 2) Não ( )

Antifúngicos: 1) Fluco 2) Anfó 3) Nenhum ( )

Bactrin: 1) Até o D 0 e após recuperação 2) outros esquemas ( )

Heparina contínua: 1) Sim 2) Não ( ) Interrompida no D \_\_\_

VOD: 1) sim 2) não ( )

Tratamento: \_\_\_\_\_

Infecções na primeira internação

Início febre: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Infecção bacteriana:

Bactéria: 1) não isolado 2) gram positivo 3) gram negativo 4) \_\_\_\_\_

5) \_\_\_\_\_ 6) \_\_\_\_\_ ( )

Antibióticos: 1) empiricamente 2) Hemocultura ou cultura positiva 3) Direcionado a foco conhecido ( )

Cefepime: ( ) Ampicilina: ( )

Vancomicina: ( ) Metronidazol: ( )

Amicacina: ( ) Ciprofloxacina: ( )

Imipenem: ( ) Meropenem: ( )

Tazocin: ( ) Anfotericina: ( )

\_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_ ( )

Coprocultura: \_\_\_\_\_

Infecção fúngica:

Antifúngicos: 1) empiricamente 2) Hemocultura ou cultura positiva ( )

Anfotericina tratamento: 1) Sim 2) Não ( )

Fungo: \_\_\_\_\_

Sítio: 1) Hemocultura sangue periférico 2) Hemocultura catéter 3) seios paranasais 4) outros ( )

Data diagnóstico: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Pneumonia: 1) sim 2) não ( )

Agente: 1) não isolado 2) gram positivo 3) gram negativo 4) \_\_\_\_\_

5) \_\_\_\_\_ 6) \_\_\_\_\_ ( )

Data diagnóstico: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Sinusite: 1) sim 2) não ( )

Infecção viral:

Agente: 1) não isolado 2) Herpes simples 3) CMV 4) Adenovírus 5) Zooster ( )

CMV 1º episódio

PCR Sangue: 1) positivo 2) negativo ( )

Data: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tratamento: 1) ganciclovir 2) foscarnet ( )

Início uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Término uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

CMV 2º episódio

PCR: 1) positivo 2) negativo ( )

Data: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tratamento: 1) ganciclovir 2) foscarnet ( )

Início uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_ Término uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Cistite hemorrágica: 1) Sim 2) Não ( )

Início: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Agente isolado : 1)Adenovírus 2) CMV 3) JC 4) outros \_\_\_\_\_ ( )  
Tratamento: 1) Ganciclovir 2) Ribavirina ( )

Status no D 100: 1) Vivo – acompanhamento ambulatorial 2) Vivo – Internado 3) Óbito doença 4) óbito por toxicidade 5) óbito por causa desconhecida ( )  
Número de reinternações até o D 100: ( )

GVHD crônico : 1) sim 2) não ( )  
Data 1ª manifestação: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_  
Local: 1) pele 2) fígado 3) fígado + pele 4) pulmão + fígado  
Tratamento: 1) protocolo alternado CSa + Pred 2) PUVA 3) PUVA + alternado ( )  
Data 2ª manifestação: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_  
Local: 1) pele 2) fígado 3) fígado + pele 4) pulmão + fígado  
Tratamento: 1) protocolo alternado CSa + Pred 2) PUVA 3) outros ( )  
Resolução: 1)Sim 2) Não ( )

Status no D 180: 1) Vivo – acompanhamento ambulatorial 2) Vivo – Internado 3) Óbito doença 4) óbito por toxicidade 5) óbito por causa desconhecida ( )  
Em caso de óbito preencher registro

Status no 1º ano pós TMO: 1) Vivo – ambulatorial 2) Vivo – Internado 3) Óbito doença 4) óbito por toxicidade 5) óbito por causa desconhecida ( )

Status atual do paciente: 1) Vivo – fora tratamento – retorno às atividades habituais – em 2) Vivo – em tratamento ambulatorial 3) Vivo – internado por complicações relacionadas ao TMO. 4) óbito ( )  
Data da recidiva: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_  
Tratamento da recidiva: 1) Quimio 2) Quimio + Radio 3) Quimio + RT + cirurgia 4) nenhum/ suporte 5) RT + Cirurgia ( )  
Atingiu segunda remissão: 1) sim 2) não ( )  
Frequenteando escola: 1) Sim 2) não ) ( )  
Série: \_\_\_\_ Grau: \_\_\_\_  
Atraso escolar: 1) sim 2) não ( ) Anos em atraso: \_\_\_\_  
Trabalhando: 1) Sim 2) não ) ( )  
Remissão completa: 1) Sim 2) não ) ( )  
Se em tratamento: 1) Recidiva 2) Infecção 3) GVHD crônico ( )  
Data da última consulta: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_

Ficha de óbito:  
Causa do óbito: 1) Recidiva 2) GVHD 3) Infecção \_\_\_\_\_ 4) Mau funcionamento enxerto 5) VOD 6) causas combinadas \_\_\_\_\_ 7) outras \_\_\_\_\_ ( )  
O óbito pode ser relacionado diretamente ao TMO: 1) sim 2) não ( )  
Data do óbito: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_

Ficha de Reinternação:  
Data: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_ Data da alta: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_\_ Dias de internação: \_\_\_\_  
Motivo reinternação: 1) infecção 2) recidiva 3) retirada do catéter 4) GVHD ( )

Início febre: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_ Data retirada do catéter: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Data da recidiva: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Infecção bacteriana:

Bactéria: \_\_\_\_\_ -

Antibióticos: 1) empiricamente 2) Hemocultura ou cultura positiva 3) Direcionado a foco conhecido (ex: sinusite) ( )

Cefepime: ( ) Ampicilina: ( )

Vancomicina: ( ) Metronidazol: ( )

Amicacina: ( ) Ciprofloxacina: ( )

Imipenem; ( ) Meropenem: ( )

Tazocin: ( ) Anfotericina: ( )

\_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_ ( )

Coprocultura: \_\_\_\_\_

Infecção fúngica:

Antifúngicos: 1) empiricamente 2) Hemocultura ou cultura positiva ( )

Anfotericina tratamento: 1) Sim 2) Não ( )

Fungo: \_\_\_\_\_ Data diagnóstico: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Sítio: 1) Hemocultura sangue periférico 2) Hemocultura catéter 3) seios paranasais 4) outros ( )

Pneumonia: 1) sim 2) não ( )

Agente: 1) não isolado 2) gram positivo 3) gram negativo 4) \_\_\_\_\_

5) \_\_\_\_\_ 6) \_\_\_\_\_ ( )

Data diagnóstico: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Sinusite : 1) sim 2) não ( )

CMV

PCR Sangue: 1) positivo 2) negativo ( ) Data: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tratamento: 1) ganciclovir 2) foscarnet ( )

Início uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_ Término uso: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Herpes zooster: 1) Sim 2) Não ( )

Data: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tratamento: 1) ganciclovir 2) foscarnet 3) aciclovir ( )

Cistite hemorrágica: 1) Sim 2) Não ( )

Início: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Agente isolado na urina: 1) Adenovírus 2) CMV 3) JC 4) outros \_\_\_\_\_ ( )

Tratamento: 1) Ganciclovir 2) Ribavirina ( )

GVHD crônico : 1) sim 2) não ( ) Data 1ª manifestação: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_\_\_

Local: 1) pele 2) fígado 3) fígado + pele 4) pulmão + fígado

Tratamento: 1) protocolo alternado CSa + Pre d 2) PUVA 3) PUVA + alternado ( )

**ANEXO III: ITENS DOS CRITÉRIOS COMUNS DE TOXICIDADE, UTILIZADOS NESTE TRABALHO**

<b>SÍTIO</b>	<b>GRAU 1</b> leve	<b>GRAU 2</b> moderada	<b>GRAU3</b> grave	<b>GRAU 4</b> inaceitável
<b>HEPÁTICA</b>				
TGO (U/L)	< 2,5 x normal idade	2,5 - 5 x normal idade	5,1 - 20 x normal idade	> 20 x normal idade
TGP (U/L)	< 2,5 x normal idade	2,5 - 5 x normal idade	5,1 - 20 x normal idade	> 20 x normal idade
Fosfatase Alcalina (U/L)	< 2,5 x normal idade	2,5 - 5 x normal idade	5,1 - 20 x normal idade	> 20 x normal idade
Bilirrubina total mg/dl	até 1,5	1,6 – 3,0	3,1 – 10	> 10,0
<b>RENAL</b>				
Creatinina	< 1,5 x normal idade	1,5 - 3,0 x normal idade	3,1 - 6,0 x normal idade	6,0 x normal idade
Pressão arterial	± 10 % normal idade	± 20% normal idade	±30% normal idade	± 40% normal idade
<b>GASTRO INTESTINAL</b>				
Mucosite	eritema , úlceras não dolorosas	eritema doloroso, úlceras consegue comer	eritema doloroso, necessidade de nutrição parenteral, não consegue comer	ulceração severa, necessidade de intubação profilática
Dor abdominal	leve não requer tratamento	mod. requer tratamento	mod./ severa requer tratamento	Grave. requer e sedação
Diarréia	2 – 4 evac/dia	4 – 6 evac/dia ou evac. noturnas ou cólicas moderadas.	≥ 7 evac. Ou incontinência; ou necessidade de suporte parenteral p/ desidratação ou cólicas severas.	requer cuidado intensivo; ou colapso hemodinâmico fezes sanguinolentas.
Vômitos	1 episódio em 24 horas	2 a 5 episódios em 24 horas	mais de 6x/dia; ou requer hidratação	≥ 10 x /d requer nutrição parenteral; ou cuidado intensivo; colapso hemodinâmico