

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

**“MORTALIDADE PRECOCE E SOBREVIVÊNCIA GLOBAL PÓS TRANSPLANTE  
AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA COM CÉLULA TRONCO  
HEMATOPOIÉTICA DE SANGUE PERIFÉRICO, SANTA MARIA RS.”**

**DALNEI VEIGA PEREIRA**

**Projeto de Pesquisa**

**ORIENTADOR: DR. HIRAM LARANGEIRA DE ALMEIDA JUNIOR**

**PELOTAS JANEIRO DE 2014**

## ÍNDICE

<b>1- Introdução</b>	<b>3</b>
<b>2- O transplante de medula óssea na atualidade</b>	<b>7</b>
<b>3- Complicações pós transplante</b>	<b>8</b>
<b>4- História do transplante em Santa Maria</b>	<b>18</b>
<b>5- Justificativa</b>	<b>22</b>
<b>6- Objetivos</b>	<b>23</b>
<b>7- Hipóteses</b>	<b>24</b>
<b>8- Métodos</b>	<b>25</b>
<b>9- População alvo</b>	<b>26</b>
<b>10- Critérios de inclusão</b>	<b>26</b>
<b>11- Critérios de exclusão</b>	<b>26</b>
<b>12- Processamento e análise dos dados</b>	<b>26</b>
<b>13- Limitações do estudo</b>	<b>27</b>
<b>14- Aspectos éticos</b>	<b>27</b>
<b>15- Divulgação dos resultados</b>	<b>27</b>
<b>16- Artigo</b>	<b>28</b>

## 1- INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea consiste na infusão de células hematopoiéticas viáveis em indivíduos previamente tratados com regimes quimioterápicos (condicionamento) a fim de substituir a medula óssea. Esta modalidade terapêutica é utilizada no tratamento de doenças hematológicas além de outros tipos de câncer, doenças metabólicas e hereditárias(1-4).

As primeiras tentativas terapêuticas de recuperar a medula óssea em pacientes com falência deste órgão datam de 1891, quando Brown-Sequard et al. (5, 6) ministraram medula óssea por via oral em indivíduos com doenças hematopoiéticas. Em 1937 Schretzenmayr et al, pela primeira vez utilizaram medula óssea autóloga para tratamento de pacientes anêmicos através de infusão de medula óssea, através de injeções intramusculares, em pacientes com anemia secundária a malária e infestação por helmintos.(7) Rasjek em 1939 foi o primeiro a ministrar medula óssea por via intramedular em pacientes que sofriam de leucemia linfática e anemia perniciosa. Estes indivíduos submetidos à infusão de medula óssea, não sobreviveram ao tratamento, uma vez que não havia na época conhecimentos sobre rejeição e imunossupressão.

De grande contribuição para o transplante de medula óssea, foi o estudo financiado por agencias governamentais dos EUA, para avaliar as conseqüências do efeito da Bomba Atômica, experimento realizado em 16 julho de 1945 no Novo México.(8) Estes estudos estimularam pesquisas para a utilização desta energia como uma forma de regime preliminar antes do TMO. Estas observações foram feitas em roedores, cães e macacos submetidos a esta radiação. Observou-se que a dose de irradiação corporal total de 500 a 700 rads comprometia a medula óssea; 1200 rds a

10.000 rads causava lesão intestinal e de 12.000 a 1.000,000 rads lesão cerebral. Estes animais submetidos a irradiações mais elevadas morriam precocemente por lesão cerebral, imediatamente à exposição ou até 1 ou 2 dias após o evento.(8) Outros com irradiação em menor intensidade desenvolviam lesão intestinal, evoluindo com diarreia e morte precoce nos primeiros 10 dias. Aqueles submetidos a doses menores e que não evoluíam com síndrome cerebral e ou intestinal, desenvolviam falência da medula óssea e vinham a sucumbir de infecção e hemorragias mais tardiamente, devido à falência da medula óssea.

Em 1949 Jacobson, L. e colaboradores, submeteram camundongos a irradiação corporal total em doses mieloablativas, protegendo com lâminas de chumbo o baço, desta irradiação. Estes pesquisadores observaram que os camundongos que tinha seu baço protegido da irradiação corporal total apresentavam em maior proporção recuperação da medula óssea, ao passo que os camundongos sem a proteção do baço morriam em maior frequência.(8-10) Este estudo introduziu o conhecimento de que mesmo após ablação da medula esses animais poderiam repopular a medula óssea. Posteriormente, estudos com camundongos submetidos a irradiação letal sem proteção do baço, e com posterior infusão de células da medula óssea autóloga não irradiadas mostravam efeito terapêutico semelhante. Experimentos semelhantes foram realizados por Lorens e colaboradores em 1951.(11, 12) Posteriormente outros autores encontraram resultados semelhantes aos descritos por Lorens et al, dando consistência a esses achados.

Em 1955 Ford e colaboradores, realizaram experimentos semelhantes, em camundongos. Esses animais eram submetidos a irradiação em doses letais para a medula óssea e transplantados com medula alogênica. A partir deste momento utilizou-se o termo *chimera* para caracterizar o enxertamento de medula óssea proveniente de

outros animais da mesma espécie.(8, 10) Deste então, confirmou-se que o quimerismo pode ser reproduzido em outras espécies como cães, ratos, porco, macaco e posteriormente no homem.

Foi estabelecido por Van Bekkum et all que a infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) era a via mais eficiente para a reconstituição da medula óssea e que o número de células alogênicas deveria ser de 10 a 80 vezes maior que o nº de células autólogas para estabelecer uma *chimera*.(13-15) Observou-se que estes animais submetidos a este experimento desenvolviam alterações que, por vezes, evoluíam com óbito precoce. Uma das conseqüências mais freqüentes foi o aparecimento de diarreia, perda do peso e lesões de pele, atualmente reconhecida com doença enxerto contra hospedeiro (DECH).(16, 17)

Posteriormente Billingham e Brent demonstraram que além de lesões no trato gastrointestinal e pele e ocorriam em alguns casos, hipoplasia linfática e necroses focais hepáticas. Santos e Colvin, Beckum e de Vries correlacionaram a DECH presente naqueles animais transplantados alogênicos com maior nº de linfócitos infundidos.(18-20). Também observaram um efeito protetor naqueles animais submetidos ao TMO alogênicos quando a infusão era efetuada com menor número de linfócitos. Sugerindo que o número de linfócitos infundido estava associado com maior freqüência de DECH.(21)

Fato importante foi a observação de Unhoff em 1958 que ao utilizar o imunossupressor metotrexato (MTX), em camundongos submetidos a TMO alogênico, observou uma diminuição na freqüência de DECH.(22) Posteriormente outros autores confirmaram esta experiência. O Grupo de Seattle Thomas e Starle demonstraram que o uso do MTX era efetivo na prevenção do desenvolvimento de DECH em cães submetidos ao TMO alogênico.(23, 24) Até então a DECH era uma das principais

causas de mortalidade nos indivíduos submetidos ao transplante de medula óssea alogênico.

Em 1972 Thomas relatou o primeiro TMO alogênico com sucesso, com medula proveniente de um irmão genotipicamente idêntico.(25)

## **2- O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NA ATUALIDADE**

O TMO é uma terapêutica direcionada para o tratamento de doenças malignas e não malignas. As principais indicações clínicas são: leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásica, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiplo, amiloidose, tumores sólidos pediátricos neuroblastomas, sarcoma de Ewing, meduloblastoma.(26-28) Doenças não malignas também podem ser tratadas com transplante de medula óssea como: anemia aplástica severa, hemoglobinopatias (Talassemias e Doença Falcêmica), anemia de Fanconi, doença de Shediak Higashi, deficiências imunológicas, erros inatos do metabolismo e doenças auto-imunes. Hoje podemos indicar esta modalidade de tratamento para mais de 70 diferentes tipos de doença.

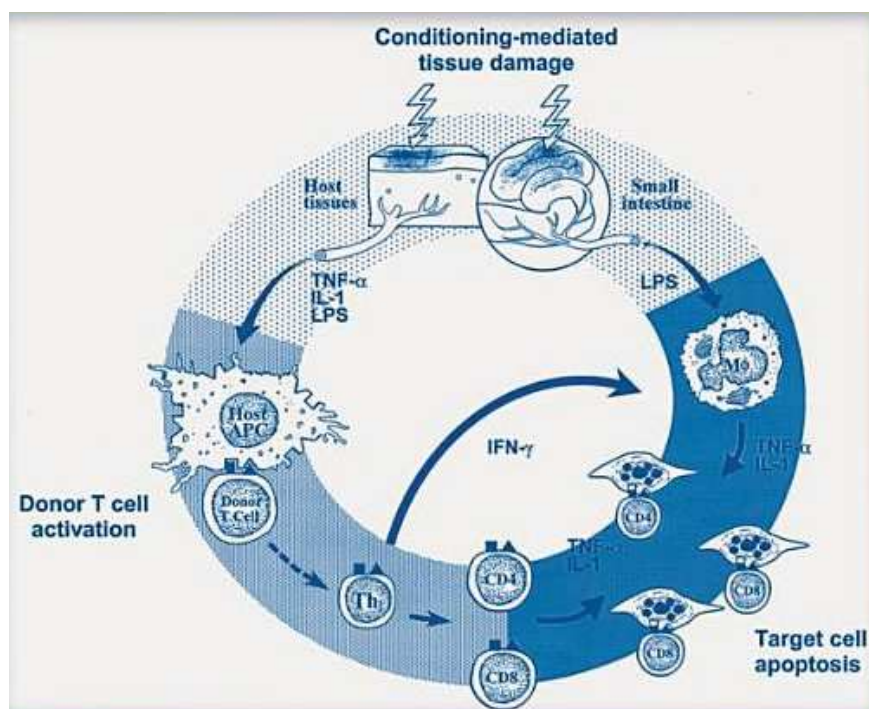
O TMO tem como base, o enxertamento de célula tronco hematopoiética (CTH) na medula óssea. A CTH pode ser proveniente do paciente autóloga ou de outro indivíduo alogênico mas com perfil antigênico aproximado. Células tronco hematopoiéticas provenientes de sangue do cordão umbilical e mais recentemente, de células mesenquimais de fígado fetal, são também fontes de células progenitoras.

### 3- COMPLICAÇÕES PÓS TRANSPLANTE

#### Doença enxerto versus hospedeiro

A doença enxerto versus hospedeiro é uma das complicações de maior relevância, devido a morbidade e mortalidade, além de ter a maior complexidade no tratamento do TMO. A doença enxerto versus hospedeiro resulta da agressão do linfócito T maduro presente no enxerto, direcionados a antígenos maiores e menores do sistema HLA do hospedeiro. Reconhecemos duas fases clínicas distintas desta doença: A doença enxerto versus hospedeiro aguda (DECHA), que tem seu aparecimento nos primeiros 100 dias do pós transplante, quando observamos a presença do linfócito T direcionados aos órgãos rejeitados. A doença enxerto contra hospedeiro crônica, (DECHC), com aparecimento após 80 dias a dois anos do enxertamento.(29)

A fisiopatologia da DECH aguda, envolve o aparecimento de liberação de citocinas e ativação dos macrófagos, bem como o estabelecimento de um estado inflamatório em sua fase inicial.(30-33) Existe uma facilitação na liberação destas citocinas, devido à morte celular, principalmente naqueles indivíduos submetidos aos regimes preparativos agressivos. Em uma fase posterior, o linfócito T alogênico reconhece aloantígenos presentes nas células dendríticas que evoluem com expansão deste clone sensibilizado. Em uma fase final, com produção de citocinas que produzirão a lesão tecidual.(34)



A DECHA tem um aparecimento cujos percentuais são muito variados na literatura, indo de 10% até 60% destes pacientes submetidos ao alo TMO.(35)

Observamos incidências mais baixas naqueles indivíduos jovens, doadores jovens, TMO alogênico utilizando sangue de cordão umbilical e com identidade de HLA, bem como, o uso de enxertos provenientes de irmão HLA idênticos. Hoje, estes procedimentos são estendidos a indivíduos que não encontram doador idêntico, mas com perfil antigênico aproximado como diferença de 1, 2 e até 3 antígenos, em indivíduos aparentados. Nestas circunstâncias, observamos que a probabilidade de doença enxerto versus hospedeira aguda e crônica é progressivamente maior quanto maiores as diferenças antigênicas.

Determinados tipos de antígenos oferecem maior ou menor aloreatividade, alguns impossibilitando a indicação destes indivíduos como doador. Doadores não

aparentados hoje têm uma participação importante na doação de medula óssea em todo o mundo. Aloenxertos não aparentados tem sua indicação em aproximadamente 40% destes transplantes, principalmente em países do 1º mundo onde as famílias freqüentemente têm poucos filhos. Nesta circunstancia, o TMO cursa com maior freqüência de DECH mesmo naqueles submetidos ao TMO com HLA idêntico. Freqüentemente estão indicados TMO não apresentados com diferenças de antígenos e que tem o aparecimento de DECH mais freqüente e mais agressivo.

A inexistência de um doador para muitos pacientes que não encontram o perfil de HLA nos arquivos mundiais levou ao uso de doadores aploidênticos. Assim, o pai ou a mãe tornaram-se doadores em potencial. Um procedimento com maior risco de aparecimento da DECH e freqüentemente complicado com a “não pega” do enxerto.

Na forma aguda da DECH, os tecidos mais atingidos são pele, trato gastro intestinal e fígado. Observamos um envolvimento marcante dos tecidos hematopoiéticos e da imunidade.(36-38)

Pacientes que desenvolveram DECHA e DEHC desenvolvem imunodeficiência severa e prolongada. Pacientes transplantados com enxertos com diferenças de antígenos do sistema HLA “*mismacth*” ou enxertos não aparentados, são submetidos a regimes profiláticos mais intensivos. Observamos maior risco de infecções oportunistas, principalmente naqueles que receberam enxertos com células T depletadas.

## Mucosite

A mucosite é uma das principais manifestações clínicas que ocorrem após tratamento antineoplásico com uso de quimioterapia sistêmica, radioterapia, ou a combinação destas duas modalidades terapêuticas.(39) Os regimes de preparo “condicionamento” dos indivíduos submetidos ao transplante de medula óssea, utilizam radioterapia, quimioterapia, ou a combinação de ambos. Regimes preparativos mieloablativos utilizados nos TMO, exigem elevadas doses de quimioterapia, doses que ao longo do tempo foram estabelecidas para proporcionar um efeito citotóxico máximo à célula tumoral. Estes regimes preparativos produzem destruição da medula óssea e um grau variável de toxicidade a outros tecidos.(40) O regime mieloablativo usualmente inclui uma formulação com elevado poder tumoricida nos TMO autogênicos além de imunossupressores nos TMO alogênicos. A mucosa bucal, incluindo trato gastrointestinal é o tecido mais sensível e limitante para o escalamento de doses superiores de quimio ou radioterapia. Graus variáveis de toxicidade, em menor extensão, também são observadas em outros órgãos, como fígado, pulmões, rim, coração, entre outros. O aparecimento da mucosite pode ser observado a partir da primeira semana após instituído o regime preparativo. Estes indivíduos têm usualmente uma recuperação precoce, na primeira semana, mas recuperações tardias podem ser observadas até 4 semanas em indivíduos que desenvolveram toxicidade severa. Recentemente, foram desenvolvidos regimes preparativos não mieloablativos, que têm como características de não produzirem agressão excessiva, pelo uso de concentrações mais baixas de quimioterapia, mas com poder efetivo de imunossupressão, propiciando o enxertamento de células alogênicas (Mini-Transplantes) e uma evolução com pouca ou nenhuma mucosite.(41-43)

A mucosite oral propicia uma porta de entrada para agentes infecciosos, presentes na boca e ao longo do tubo digestivo, podendo causar infecções sistêmicas graves aumentando a mortalidade dos transplantados.(44, 45) A mucosite oral inicia-se com a interrupção na divisão celular da camada rapidamente proliferativa, progenitora de células epiteliais. Outros sintomas abdominais poderão estar relacionados a mucosite, entre eles, cólicas, dor abdominal, náusea, e gastroenterites, pois, a alteração não se restringe a cavidade oral, mas ao longo do tubo digestivo. Nestas condições, a susceptibilidade as infecções estará muito aumentada. O aparecimento da mucosite usualmente inicia juntamente com a aplasia das células sanguíneas, 7 a 14 dias após instituída a terapêutica, quando observamos perda da estrutura e integridade epitelial e aparecimento de ulcerações. A maioria destes achados é observada em áreas não queratinizadas da boca, como bochechas, porção ventral da língua e assoalho da boca. O dano persiste por 2 a 4 semanas após cessar a quimioterapia.

Sonis S.T. e colaboradores têm contribuído muito no estudo da mucosite. Eles propõem um modelo que permite identificar as diversas fases da evolução deste processo. Neste modelo teórico, distingue cinco fases, entre o início da mucosite até a sua resolução. Iniciação seria a primeira fase do processo, com a geração de espécies oxigênio reativas, e que direciona outros processos biológicos que vêm causar o dano celular.(46-48) Geração de mensagem ocorre devido à ativação de uma variedade de fatores transcritores desencadeados pelas espécies oxigênio reativas irradiação e quimioterapia, ativando a liberação de citocinas, além de outros mecanismos que levam ao dano tecidual. Sinalização e amplificação, nesta fase, os mecanismos antes alterados, continuam a influenciar mutuamente, levando a uma alteração generalizada no ambiente celular deste tecido. Até esta fase, as alterações observadas são mínimas na aparência, ao exame das mucosas. Ulceração, é a fase em que observamos o aparecimento de

lesões visíveis podendo ir à formação de úlceras. Nesta fase, a microflora bacteriana contribui para o processo de mucotoxicidade. É nesta fase que a flora bacteriana tem grande poder de invasão e ocasionar septicemias. Cicatrização, é a fase onde observamos a recuperação do tecido epitelial e o desaparecimento das lesões, com retorno de uma mucosa com aspecto normal.

## Doença hepática

A doença hepática é uma complicação comum da quimioterapia no transplante de medula óssea e se desenvolve em torno de 20 a 40% dos transplantados de medula óssea.(49, 50) O local mais freqüente de acometimento hepático após a quimioterapia são as vênulas hepáticas terminais. Por causar alterações na arquitetura vascular a quimioterapia utilizada para o transplante de medula óssea pode resultar em necrose nos hepatócitos. A síndrome clínica resultante do dano hepático é chamada de doença veno-oclusiva.

A mortalidade geral por doença hepática nos transplantados de medula óssea alcança taxas de até 15%. Além da síndrome veno-oclusiva a hepatite B tem sido associada com aumento da morbi-mortalidade nos pacientes transplantados.(51-53) Em indivíduos carreadores de hepatite B a imunossupressão pela quimioterapia levaria a uma replicação viral podendo levar a uma exacerbação aguda da doença hepática.(54, 55)

### Antigenemia positiva para citomegalovírus

A infecção por citomegalovírus (CMV) é outra causa frequente de morbimortalidade após transplantes de medula óssea. Aproximadamente 50% de todos transplantados alogênicos desenvolvem infecção por CMV que é mais comum em pacientes soropositivos para CMV.(56, 57) Alguns pacientes com infecção por CMV são assintomáticos, mas muitos desenvolvem pneumonia, gastroenterite, febre ou hepatite. Em alguns centros a frequência de pneumonia por CMV foi de 15% e a mortalidade de 80 a 90%. (57, 58)

### Mortalidade no transplante autólogo de medula óssea

A morte relacionada ao transplante autólogo de medula óssea, é aquela que ocorre nos primeiros 100 dias após o procedimento. As infecções permanecem a principal causa de morbi-mortalidade em pacientes submetidos a transplante de células tronco. Atualmente, as melhoras no suporte a estes indivíduos, bem como o melhor entendimento no mecanismo de ação dos imunossuppressores, a redução na intensidade da quimioterapia ablativa e a utilização de agentes anti-infecciosos e estratégias profiláticas tem diminuído a morbi-mortalidade por agentes infecciosos.(59, 60)

A mortalidade nos transplantes autólogos de medula óssea é baixa comparativamente aos transplantes de medula óssea alogênicos. Os transplantes autólogos não apresentam doença do enxerto contra o hospedeiro que é uma causa importante de morbidade e mortalidade nestes indivíduos. Além disso, as infecções, são menos frequentes e menos graves nos indivíduos que fizeram transplante autólogo por apresentarem uma recuperação imunológica precoce. A mortalidade geral dos transplantes autólogos em países de primeiro mundo está em torno 2%. Em Santa Maria a mortalidade neste período foi de 5% sendo que a maioria das mortes ocorreram nos primeiros anos de transplante. Período em que a população submetida a este procedimento era composta de indivíduos já submetidos há múltiplas quimioterapias de resgate e que foram tardiamente encaminhados para o transplante.

## Sobrevida global no transplante autólogo de medula óssea

O Transplante autólogo é o tratamento preferencial de determinadas doenças, quando a quimioterapia convencional não obteve cura ou a doença foi refratária a esta abordagem. Também, esta modalidade está indicada no tratamento de outras doenças, prolongando a sobrevida mesmo em situações de incurabilidade.

Entre as doenças curáveis, podemos relacionar os linfomas de Hodgkin e os linfomas não Hodgkin. Estas doenças com evoluções clínicas distintas, têm como principal abordagem o transplante de medula óssea autólogo.

O Linfoma de Hodgkin mesmo em fase avançada, é um exemplo de doença com elevada curabilidade com a quimioterapia convencional, no entanto, pacientes que forem refratários ou tiverem recaída da doença, tem um prognóstico reservado, quando submetidos a outra quimioterapia de segunda linha. Estima-se que entre 20 a 25% destes pacientes sejam refratários nesta fase inicial do tratamento. Um número significativo de pacientes necessitará de tratamento alternativo para nova tentativa de cura da doença.

#### **4- História do transplante em Santa Maria**

Em 1990 foi realizado o primeiro transplante de medula óssea no Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Maria. Em 1996 foi inaugurado o Centro de Transplantes de Medula Óssea, com acomodações adequadas, disponibilizando 8 apartamentos providos com ar filtrado, tipo *High efficient Particulate Air*. Conta com infra-estrutura hospitalar que permite obter exames de imagem com ultrassom RX convencional, tomografia tomputadorizada, estudo cintilografico com radioisotopos, laboratório central que desenvolve análises rotineiras e especializadas de bioquímica, parasitologia, microbiologia, micologia, imunologia, além de análises especiais. Laboratório de hematologia, laboratório de imunogenética, laboratório de citogenética, laboratório de imunogenética, laboratório de criopreservação, serviço de hemoterapia com área especializada em aférese de componentes do sangue e coleta de células tronco hematopoiéticas. O hospital universitario de Santa Maria atende uma população da regional, superior a 1.000.000 de habitantes, abrangendo uma população maior, quando se refere a cuidados médicos terciários. Até o momento foram realizados 120 procedimentos de transplante de medula óssea autólogos.



Figura 1. Coleta de células-tronco periféricas através de máquina de aférese.

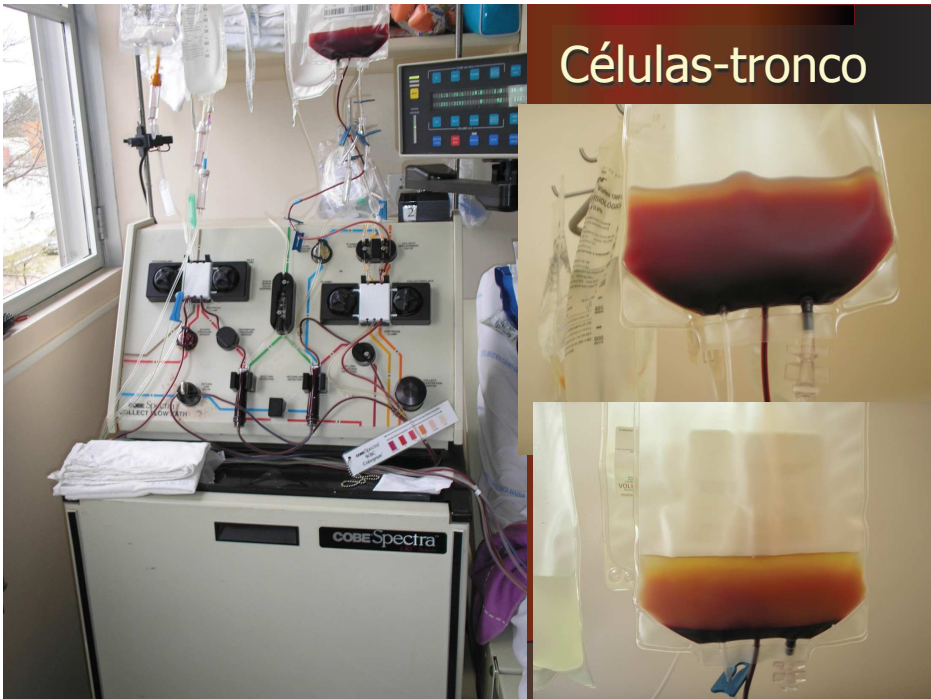


Figura 2. Células tronco extraídas pela máquina de citafereze a esquerda



**Figura 3.** Foto de um paciente adulto coletando células tronco hematopoiéticas de sangue periférico no centro de transplante de Santa Maria, RS.



**Figura 4.** Coleta em uma criança

## Uma inauguração 'oficial' do CTMO

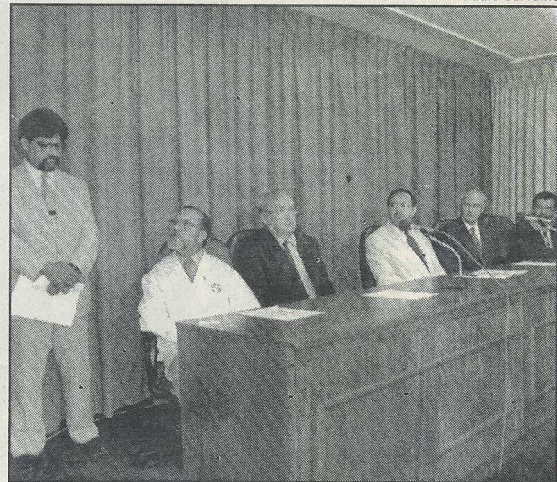
DENISE DE QUADROS

**F**uncionando na prática desde 1990, foi inaugurado oficialmente neste sábado o Centro de Transplantes de Medula Óssea do Hospital Universitário.

Segundo o médico responsável, **Dalnei Pereira**, o CTMO entrará agora em fase de negociação com a secretaria estadual de Saúde para credenciamento junto ao Sistema Único de Saúde - o que oportunizará a

obtenção de recursos públicos para a realização de transplantes.

Além de integrantes do CTMO e da direção do Hospital Universitário, o ato de inauguração contou com a presença, entre outros, do reitor da Universidade Federal de Santa Maria, Odilon do Canto, do diretor do Hospital, Antero Scherer, do presidente da Assembléia Legislativa, João Luiz Vargas e do deputado federal Renan Kurtz.



Solenidade de inauguração do CTMO aconteceu na manhã de sábado

**Figura 5.** Reportagem em 1997 sobre a inauguração do centro de transplante de medula óssea de Santa Maria. O primeiro no estado do RS.

## Recebe alta primeiro paciente de transplante de medula óssea

O agricultor Jairo Butzler, 31 anos, natural de Candelária, deixou ontem à tarde o Hospital da Universidade Federal de Santa Maria (HUFSM), onde submeteu-se a transplante de medula óssea. Foi o primeiro transplante deste tipo feito no Estado, entre pacientes não gêmeos. O doador foi seu irmão, Miguel Butzler, 29 anos. Segundo o médico-chefe da operação, **Dalney Pereira**, o estado dele é bom, mas ainda ficará cerca de 75 dias em observação, quando então estará afastada a possibilidade de rejeição.

Jairo sofria de leucemia mielocítica crônica, já em fase terminal, e sua expectativa de vida antes da cirurgia era de dois meses. O transplante de medula óssea entre não gêmeos é um dos mais complexos, diante das possibilidades de rejeição. Neste caso, o perigo é a doença do enxerto, quando o próprio órgão transplantado não aceita o organismo receptor.

Conforme o coordenador de transplantes do HUFSM, Dalney Pereira, o paciente passa por um processo de

condicionamento seis dias antes da operação. No período, recebe altas doses de medicamentos, que destroem as células doentes e a imunidade do organismo. Depois de dois dias, recebe a nova medula. Segue-se então um período de duas a três semanas em que o paciente recebe alimentação artificial, suporte sanguíneo e medicamento para coagulação do sangue. Esta é a fase considerada crítica, pois o paciente está com suas defesas reduzidas a zero. Ultrapassada esta fase, a medula transplantada passa a reproduzir-se, reduzindo aos poucos a necessidade de manejo clínico.

Com o sucesso da primeira operação, o HUFSM pensa em dar vãos mais altos. Quer transformar-se em centro de referência nacional em transplantes de medula óssea, a exemplo do Rio de Janeiro e Curitiba. A UFSM aguarda a liberação de uma verba de US\$ 5 milhões, por parte do Ministério da Educação, para colocar em prática o projeto. (Lúcia Ritzel, Santa Maria/ZH)



Sucesso: Jairo recebeu medula óssea numa operação inédita no Estado

**Figura 6.** Reportagem sobre o primeiro transplante de medula óssea em Santa Maria

## **5- JUSTIFICATIVA**

A avaliação da mortalidade, bem como da sobrevida dos transplantados de medula óssea é importante para podermos comparar nossas frequências com a de outros serviços. Além disso, a análise estratificada de mortalidade e de sobrevida nos permite identificar indivíduos com distintas doenças que respondem melhor ou pior ao transplante autólogos de medula óssea.

## **6- OBJETIVOS**

### **GERAL**

Descrever as características da população de indivíduos submetidos ao transplante de medula óssea em Santa Maria no período de 1996 a 2011.

### **ESPECÍFICOS**

- Descrever as características clínicas dos indivíduos que receberam transplante autólogos na HUSM;
- Avaliar a mortalidade ocorrida nestes indivíduos;
- Avaliar a sobrevida global.

## **7- HIPÓTESES**

- O indivíduos submetidos ao transplante de medula óssea em Santa Maria apresentam perfil semelhante aos submetidos em outros serviços.

- A mortalidade nos primeiros 100 dias encontra-se de acordo com os centros de primeiro mundo;

- A sobrevida global é semelhante aos indivíduos transplantados no primeiro mundo;

## 8- MÉTODOS

Foram revisados e analisados retrospectivamente os prontuários de 120 pacientes submetidos a transplante autogênico, atendidos no CTMO e CTCriaC do Serviço de Hematologia-Oncologia do HUSM, no período de dezembro de 1996 a dezembro de 2011. As variáveis avaliadas foram sexo, idade, diagnóstico, quantidade de células nucleadas totais infundidas e células CD34+infundidas, dias de enxertamento de neutrófilos e plaquetas, mortalidade total e sobrevida global.

Após o condicionamento com quimioterapia em altas doses, as CTHSP previamente coletadas e criopreservadas foram descongeladas e infundidas imediatamente. Este dia foi definido como dia zero (D0) do transplante. Para realização do transplante autogênico considerou-se o número mínimo de células CD34+ de  $2,0 \times 10^6/\text{kg}$ .

O dia de pega medular foi considerado quando a contagem absoluta de neutrófilos atingiu  $\geq 500/\mu\text{L}$  no sangue periférico por dois dias consecutivos e a contagem de plaquetas superior a  $20.000/\mu\text{L}$  por uma semana, sem necessidade de suporte transfusional.

Na taxa de mortalidade relacionada ao transplante foram incluídos todos os pacientes que foram a óbito até o dia +100 pós-TMO independente da causa. Para a taxa de sobrevida global foram considerados todos os pacientes vivos em 31 de dezembro de 2011, independente de recidiva da doença de base ou outras intercorrências.

## **9- POPULAÇÃO-ALVO**

- Pacientes que realizaram transplante autólogo no período de dezembro de 1996 a dezembro de 2011

## **10- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Todos indivíduos submetidos a transplante autólogo por célula tronco obtida por sangue periférico no período de 1996 a 2011

## **11- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Indivíduos com dados incompletos nos prontuários

## **12- PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS**

- Foram realizadas as seguintes análises:
  - Descritiva
  - Teste exato de Fischer
  - Curvas de sobrevida de Kaplan-Mayer

### **13- LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Os resultados só podem ser extrapolados para a população de transplantados autólogos de Santa Maria. Além disso, como o período de avaliação foi muito longo e mais recentemente novos antibióticos foram lançados no mercado. Provavelmente, se o estudo fosse realizado nos últimos anos a taxa de mortalidade seria menor.

### **14- ASPECTOS ÉTICOS**

Trabalho realizado com dados secundários e aprovado pelo comitê de ética da universidade federal de Santa Maria número: 0106.0.243.000/11

### **15- DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS**

Os resultados do presente estudo serão divulgados da seguinte forma:

- 1) Artigo para publicação em periódicos científicos.
- 2) Dissertação de mestrado a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas.

## REFERÊNCIAS

1. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroll T, Shea TC, Lazarus HM, Bredeson C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? *Bone marrow transplantation*. 2014 Jan;49(1):1-7. PubMed PMID: 23708703.
2. Science M, Robinson PD, Macdonald T, Rassekh SR, Dupuis LL, Sung L. Guideline for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatric blood & cancer*. 2014 Mar;61(3):393-400. PubMed PMID: 24424789.
3. Eisenberg S. The changing face of bone marrow transplant. *ONS connect*. 2012 Nov;27(11):10-4. PubMed PMID: 23316519.
4. Musolino PL, Lund TC, Pan J, Escolar ML, Duncan CN, Eichler FS. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Leukodystrophies: A Systematic Review of the Literature. *Neuropediatrics*. 2014 Jan 23. PubMed PMID: 24459069.
5. Wujcik DM. As we look back at the history of BMT, we also look forward to the future of ONS Connect. *ONS connect*. 2012 Nov;27(11):7. PubMed PMID: 23316518.
6. Brown JR. Hematology/Oncology Clinics of North America. Chronic Lymphocytic Leukemia. Preface. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013 Apr;27(2):xiii-xiv. PubMed PMID: 23561479.
7. Schretzenmayr V. [Not Available]. *Deutsche Zeitschrift fur Nervenheilkunde*. 1947 May;158(1-2):43-52. PubMed PMID: 20260221. Beitrag zur Kenntnis der Mitbewegungen an Lid und Pupille bei Oculomotoriuslahmungen.
8. Santos GW. History of bone marrow transplantation. *Clinics in haematology*. 1983 Oct;12(3):611-39. PubMed PMID: 6357577.

9. Main RK, Cole LJ, Bond VP. Effect of spleen radiation protection factor on nucleic acid metabolism: reversal of x-radiation-induced inhibition of formate-C14 incorporation into mouse nucleic acid purines. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1955 May;56(1):143-56. PubMed PMID: 14377561.
10. Santos GW. Historical background. In: Atkinson K, editor. *Clinical Bone Marrow transplantation* 1994.
11. Lorenz E, Congdon C, Uphoff D. Modification of acute irradiation injury in mice and guinea-pigs by bone marrow injections. *Radiology*. 1952 Jun;58(6):863-77. PubMed PMID: 14941986.
12. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *Journal of the National Cancer Institute*. 1951 Aug;12(1):197-201. PubMed PMID: 14874130.
13. van Bekkum DW. Radiation chimeras. *Transplantation proceedings*. 1970 Dec;2(4):479-82. PubMed PMID: 5000232.
14. van Bekkum DW. From radiation chimeras to 1988. *Bone marrow transplantation*. 1989 Jan;4 Suppl 1:216-21. PubMed PMID: 2565747.
15. van Bekkum DW, Roodenburg J. Antidonor immunologic reactions of long-standing radiation chimeras. *Transplantation proceedings*. 1973 Mar;5(1):881-6. PubMed PMID: 4572150.
16. Ram R, Yeshurun M, Vidal L, Shpilberg O, Gafter-Gvili A. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease - Systematic review and meta-analysis. *Leukemia research*. 2013 Dec 25. PubMed PMID: 24418750.
17. van Bekkum DW, de Vries MJ, van der Waay D. Lesions characteristic of secondary disease in germfree heterologous radiation chimeras. *Journal of the National Cancer Institute*. 1967 Feb;38(2):223-31. PubMed PMID: 6019733.

18. Billingham RE, Barker CF. Recent developments in transplantation immunology. II. Plastic and reconstructive surgery. 1969 Jul;44(1):20-9. PubMed PMID: 4893007.
19. Billingham RE, Barker CF. Recent developments in transplantation immunology. I. Plastic and reconstructive surgery. 1969 Jun;43(6):559-68 contd. PubMed PMID: 4890349.
20. Billingham RE, Brent L. A simple method for inducing tolerance of skin homografts in mice. Transplantation bulletin. 1957 Apr;4(2):67-71. PubMed PMID: 13422625.
21. Grebe SC, Streilein JW. Graft-versus-Host reactions: a review. Advances in immunology. 1976;22:119-221. PubMed PMID: 56872.
22. Uphoff DE. Alteration of homograft reaction by A-methopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine. 1958 Dec;99(3):651-3. PubMed PMID: 13614453.
23. Thomas ED, Collins JA, Herman EC, Jr., Ferrebee JW. Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate. Blood. 1962 Feb;19:217-28. PubMed PMID: 13920766.
24. Thomas ED, Kasakura S, Cavins JA, Ferrebee JW. Marrow Transplants in Lethally Irradiated Dogs: The Effect of Methotrexate on Survival of the Host and the Homograft. Transplantation. 1963 Oct;1:571-4. PubMed PMID: 14071268.
25. Thomas ED, Bryant JI, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, et al. Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. Lancet. 1972 Jun 17;1(7764):1310-3. PubMed PMID: 4113402.

26. Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2013 Dec;163(5):565-72. PubMed PMID: 24111632.
27. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6:CD009411. PubMed PMID: 23784872.
28. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):484-95. PubMed PMID: 23399072.
29. Steels E, Meuleman N, Vereecken P, de Saint Aubain N, De Dobbeleer G, Bron D, et al. [Graft-versus-host disease: Review of 22 cases]. *Acta clinica Belgica*. 2004 Jul-Aug;59(4):182-8. PubMed PMID: 15597724. *Maladie du greffon contre l'hote: revue de 22 cas*.
30. Toubai T, Tanaka J, Paczesny S, Shono Y, Reddy P, Imamura M. Role of cytokines in the pathophysiology of acute graft-versus-host disease (GVHD): are serum/plasma cytokines potential biomarkers for diagnosis of acute GVHD following allogeneic hematopoietic cell transplantation (Allo-HCT)? *Current stem cell research & therapy*. 2012 May;7(3):229-39. PubMed PMID: 22023620.
31. Socie G, Peffault de Latour R, Bouziz JD, Rybojad M. Acute and chronic skin graft-versus-host disease--pathophysiological aspects. *Current problems in dermatology*. 2012;43:91-100. PubMed PMID: 22377923.
32. Mohty M, Gaugler B. Inflammatory cytokines and dendritic cells in acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cytokine & growth factor reviews*. 2008 Feb;19(1):53-63. PubMed PMID: 18083060.

33. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. Bone marrow transplantation. 2008 Jan;41(2):215-21. PubMed PMID: 17934526.
34. Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. Stem cells translational medicine. 2013 Jan;2(1):25-32. PubMed PMID: 23283494. Pubmed Central PMCID: 3659744.
35. Couper D, Pepe MS. Modelling prevalence of a condition: chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Statistics in medicine. 1997 Jul 30;16(14):1551-71. PubMed PMID: 9257412.
36. Liu YM, Hockenberry M. Review of chronic graft-versus-host disease in children after allogeneic stem cell transplantation: nursing perspective. Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses. 2011 Jan-Feb;28(1):6-15. PubMed PMID: 20841443.
37. Granitto MH, Fall-Dickson JM, Norton CK, Sanders C. Review of therapies for the treatment of oral chronic graft-versus-host disease. Clinical journal of oncology nursing. 2014 Feb 1;18(1):76-81. PubMed PMID: 24476728.
38. Zhao L, Hao S, Yuan WP, Cheng T. [NKT cells and graft-versus-host disease-review]. Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi / Zhongguo bing li sheng li xue hui = Journal of experimental hematology / Chinese Association of Pathophysiology. 2013 Oct;21(5):1345-50. PubMed PMID: 24156463.
39. Bardellini E, Schumacher F, Conti G, Porta F, Campus G, Majorana A. Risk factors for oral mucositis in children receiving hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiencies: a retrospective study. Pediatric transplantation. 2013 Aug;17(5):492-7. PubMed PMID: 23750582.
40. Carulli G, Rocco M, Panichi A, Chios CF, Ciurli E, Mannucci C, et al. Treatment of oral mucositis in hematologic patients undergoing autologous or

allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells: a prospective, randomized study with a mouthwash containing camelia sinensis leaf extract. *Hematology reports*. 2013 Jan 25;5(1):21-5. PubMed PMID: 23888242. Pubmed Central PMCID: 3719109.

41. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012 May;20(5):933-9. PubMed PMID: 21494780.

42. Hernandez-Fernandez A, Onate-Sanchez RE, Cabrerizo-Merino MC, de Arriba-de la-Fuente F, Heras-Fernando I, Vicente-Garcia V. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2012 Jan;17(1):e94-e101. PubMed PMID: 22157660. Pubmed Central PMCID: 3448185.

43. Heli U, Eeva J, Anne N, Tapani R, Liisa V. Low incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem cell transplantation after conditioning with treosulfan and fludarabine. *European journal of haematology*. 2012 Jan;88(1):87-8. PubMed PMID: 22103782.

44. Malhotra P, Varma S. Control of bacterial infection for effective treatment of oral mucositis. *Lancet*. 2002 Aug 17;360(9332):574-5. PubMed PMID: 12241694.

45. Folwaczny M, Hickel R. Control of bacterial infection for effective treatment of oral mucositis. *Lancet*. 2002 Aug 17;360(9332):574. PubMed PMID: 12241693.

46. Sonis S, Antin J, Tedaldi M, Alterovitz G. SNP-based Bayesian networks can predict oral mucositis risk in autologous stem cell transplant recipients. *Oral diseases*. 2013 Oct;19(7):721-7. PubMed PMID: 23809011.

47. Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral diseases*. 2010 Oct;16(7):597-600. PubMed PMID: 20846150.
48. Sonis ST. Oral mucositis. *Anti-cancer drugs*. 2011 Aug;22(7):607-12. PubMed PMID: 21709615.
49. Kim BK, Chung KW, Sun HS, Suh JG, Min WS, Kang CS, et al. Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone marrow transplantation*. 2000 Jul;26(2):193-7. PubMed PMID: 10918430.
50. El-Sayed MH, El-Haddad A, Fahmy OA, Salama, II, Mahmoud HK. Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004 Nov;16(12):1347-54. PubMed PMID: 15618844.
51. Robitaille N, Lacroix J, Alexandrov L, Clayton L, Cortier M, Schultz KR, et al. Excess of veno-occlusive disease in a randomized clinical trial on a higher trigger for red blood cell transfusion after bone marrow transplantation: a canadian blood and marrow transplant group trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013 Mar;19(3):468-73. PubMed PMID: 23220014.
52. Zenz T, Rossle M, Bertz H, Siegerstetter V, Ochs A, Finke J. Severe veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow or peripheral stem cell transplantation--role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Liver*. 2001 Feb;21(1):31-6. PubMed PMID: 11169070.
53. McCarville MB, Hoffer FA, Howard SC, Goloubeva O, Kauffman WM. Hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone-marrow transplantation: usefulness

of sonographic findings. *Pediatric radiology*. 2001 Feb;31(2):102-5. PubMed PMID: 11214676.

54. Terasako K, Oshima K, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, et al. Fulminant hepatic failure caused by adenovirus infection mimicking peliosis hepatitis on abdominal computed tomography images after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Internal medicine*. 2012;51(4):405-11. PubMed PMID: 22333378.

55. Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, et al. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *American journal of hematology*. 2013 Jun;88(6):477-84. PubMed PMID: 23483626.

56. Yano S, Usui N, Asai O, Dobashi N, Sugiyama K, Saito T, et al. Early cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal disease that developed 19 days after bone marrow transplantation, with a high-level of CMV antigenemia, of up to 1120 cells/slide. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2004 Apr;10(2):121-4. PubMed PMID: 15160307.

57. Stocchi R, Ward KN, Fanin R, Baccarani M, Apperley JF. Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica*. 1999 Jan;84(1):71-9. PubMed PMID: 10091394.

58. Stocchi R, Szydlo R, Craddock C, Kanfer E, Apperley JF, Goldman JM, et al. A comparison of prophylactic vs pre-emptive ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after T-depleted volunteer unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1999 Apr;23(7):705-9. PubMed PMID: 10218848.

59. Gratwohl A, Brand R, Frassoni R. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: An EBMT

analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. Bone marrow transplantation. 2005 (36):757-69.

60. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009 (15):1143-238.

# ARTIGO

# TRANSPLANTE AUTOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS DO SANGUE PERIFÉRICO, MORTALIDADE RELACIONADA AO TRANSPLANTE E SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA.

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar as características clínicas dos pacientes transplantados na instituição e avaliar os resultados obtidos com a infusão de células-tronco hematopoiéticas do sangue periférico (CTHSP), a mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e a sobrevida global (SG). **Métodos:** Através da revisão e avaliação retrospectiva dos prontuários dos 120 pacientes submetidos a transplante autogênico no período de dezembro de 1996 a dezembro de 2011. **Resultados:** Foram tratados 120 pacientes com infusões de CTHSP, sendo 78,3% adultos, com mediana de idade de 47 anos e predomínio do sexo masculino. Os diagnósticos foram 35,8% para Linfoma de Hodgkin (LH), 32,5% para Mieloma Múltiplo (MM), 16,7% para Linfoma não Hodgkin (LNH), 10,8% para outras neoplasias como Tumor de Wilms, Câncer de Mama, Neuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Tumor de Testículo, Meduloblastoma, Macroglobulinemia, Amiloidose e Tumor de SNC e 4,2% para Leucemia Mielóide Aguda (LMA). A média do número de células nucleadas totais infundidas foi de  $8,9 \times 10^8/\text{kg}$  e a de células CD34+ foi de  $4,1 \times 10^6/\text{kg}$ . A média de tempo para recuperação de neutrófilos foi de 11,2 dias e para plaquetas de 12 dias. Foi encontrada uma correlação entre a quantidade de células CD34+ infundidas e a recuperação de neutrófilos e plaquetas. Para o grupo em geral a MRT encontrada foi de 5% e a probabilidade de SG em cinco anos de 55,1%. **Conclusão:** Os resultados obtidos com os transplantes autogênicos em nossa instituição são semelhantes aos

descritos na literatura, sendo este procedimento uma alternativa terapêutica para pacientes com recaída de doença ou refratários ao tratamento.

**Palavras-chaves:** Célula-tronco de sangue periférico, transplante, mortalidade relacionada ao transplante, sobrevida global.

## 1- INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea pode ser indicado como componente do tratamento dos linfomas e leucemias e algumas condições não-malignas como as imunodeficiências congênitas<sup>1</sup>. É um procedimento terapêutico que tem se tornado mais frequente no tratamento de várias doenças de natureza hematológica e outras, tendo como fontes de células-tronco a medula óssea, o sangue periférico e o sangue de cordão umbilical. As vantagens do uso de células-tronco de sangue periférico sobre o uso de células da medula óssea incluem uma recuperação hematopoiética mais rápida, com redução do número de transfusões de plaquetas e glóbulos vermelhos, redução do período de antibioticoterapia, e a ausência da necessidade de anestesia geral e emprego de técnicas invasivas, como na coleta da medula óssea em centro cirúrgico<sup>2,3</sup>.

Estima-se que a cada ano sejam realizados no mundo entre 50 e 60 mil transplantes de medula óssea. Considerando-se apenas os transplantes autogênicos, o sangue periférico é utilizado em 90% dos casos. Após a quimioterapia de mobilização, as células tronco hematopoiéticas (CTH) são colhidas e podem ser mantidas criopreservadas por vários anos, até o momento do transplante<sup>4</sup>. A dose mínima de células CD34+/kg necessária para a restauração da hematopoiese não está definida, porém muitos centros consideram ao menos  $2,0-2,5 \times 10^6/\text{kg}$  como um número aceitável<sup>5</sup>.

O prognóstico dos pacientes transplantados autogênicos e alogênicos vem melhorando nas últimas décadas em consequência da melhoria no tratamento de suporte, e com isso há redução da mortalidade relativa ao procedimento. Apesar disso, a mais importante causa de falha do tratamento permanece sendo a recidiva da doença maligna<sup>4</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e sobrevida global (SG), bem como conhecer as características da população atendida no Centro

de Transplante de Medula Óssea (CTMO) e Centro de Tratamento da Criança e Adolescente com Câncer (CTCriaC) do Hospital Universitário de Santa Maria(HUSM).

## 2- MÉTODOS

Foram revisados e analisados retrospectivamente os prontuários de 120 pacientes submetidos a transplante autogênico, atendidos no CTMO e CTCriaC do Serviço de Hematologia-Oncologia do HUSM, no período de dezembro de 1996 a dezembro de 2011. As variáveis avaliadas foram sexo, idade, diagnóstico, quantidade de células nucleadas totais infundidas e células CD34+infundidas, dias de enxertamento de neutrófilos e plaquetas, mortalidade total e sobrevida global.

Após o condicionamento com quimioterapia em altas doses, as CTHSP previamente coletadas e criopreservadas foram descongeladas e infundidas imediatamente. Este dia foi definido como dia zero (D0) do transplante. Para realização do transplante autogênico considerou-se o número mínimo de células CD34+ de  $2,0 \times 10^6/\text{kg}$ .

O dia de pega medular foi considerado quando a contagem absoluta de neutrófilos atingiu  $\geq 500/\mu\text{L}$  no sangue periférico por dois dias consecutivos e a contagem de plaquetas superior a  $20.000/\mu\text{L}$  por uma semana, sem necessidade de suporte transfusional.

Na taxa de mortalidade relacionada ao transplante foram incluídos todos os pacientes que foram a óbito até o dia +100 pós-TMO independente da causa. Para a taxa de sobrevida global foram considerados todos os pacientes vivos em 31 de dezembro de 2011, independente de recidiva da doença de base ou outras intercorrências.

## 2.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis do estudo. Para as variáveis categóricas foi usado o teste exato de Fischer e para análise de correlação entre as variáveis contínuas foi adotada a Correlação de Spearman. As curvas de sobrevida foram feitas utilizando o método de Kaplan-Mayer, os grupos comparados pelo teste de log-rank. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados significativos. As variáveis coletadas foram armazenadas em um banco de dados (Excel®2007) e analisadas pelo programa *Statistical Package for Social Science* 15.0 (SPSS).

### **3- RESULTADOS**

#### **3.1 Características da população**

Foram tratados 120 pacientes com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas do sangue periférico (TACTHSP), sendo que três pacientes foram submetidos a dois procedimentos, totalizando 123 infusões. Quarenta e nove (40,8%) eram do sexo feminino e 71 (59,2%) do sexo masculino, sendo 78,3% dos pacientes adultos (mediana 47 anos). A casuística consta de 39 pacientes com Mieloma Múltiplo (MM - 32,5%), 43 com Linfoma de Hodgkin (DH - 35,8%), 20 com Linfoma não Hodgkin (LNH - 16,7%), 5 com Leucemia Mielóide Aguda (LMA - 4,2%), 13 com outras neoplasias (10,8% - 2 Tumor de Wilms, 1 Tumor de Testículo, 3 Sarcoma de Ewing, 2 Câncer de Mama, 1 Neuroblastoma, 1 Meduloblastoma, 1 Macroglobulinemia, 1 Tumor de Sistema Nervoso Central (SNC), 1 Amiloidose) (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos pacientes transplantados

Variáveis	Frequência (N)	Percentual (%)	P-valor
Sexo			
Feminino	49	40,8	0,045
Masculino	71	59,2	
Total	120	100	
Idade			
≤ 21	26	21,7	<0,0001
>21	94	78,3	
Diagnóstico			
MM	39	32,5	<0,0001
LH	43	35,8	
LNH	20	16,7	
LMA	5	4,2	
Outras Neoplasias	13	10,8	

### 3.2 Infusão de CTHSP

A quantidade mínima de células nucleadas totais infundidas foide  $0,55 \times 10^8/\text{kg}$  e a máxima de  $52,96 \times 10^8/\text{kg}$  (mediana  $6,46 \times 10^8/\text{kg}$ ). Quanto as células CD34+ infundidas, o número mínimo foi de  $1,35 \times 10^6/\text{kg}$  e o máximo de  $23,94 \times 10^6/\text{kg}$  (mediana  $3,17 \times 10^6/\text{kg}$ ) (Tabela 2).

Quanto aos diagnósticos, as quantidades mínimas e máximas de células CD34+ infundidas foram: para MM 1,98 e  $13,78 \times 10^6/\text{kg}$ ; para LH 1,49 e  $6,90 \times 10^6/\text{kg}$ ; para LNH 1,72 e  $5,45 \times 10^6/\text{kg}$ ; para LMA 1,35 e  $10,81 \times 10^6/\text{kg}$ ; e outras neoplasias 1,97 e  $23,94 \times 10^6/\text{kg}$  respectivamente.

Tabela 2: Quantidade de células infundidas

Variáveis de transplante	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
CNT infundidas ( $10^8/\text{kg}$ )*	123	8,85	7,66	6,46	0,55	52,96
Células CD34+ infundidas ( $10^6/\text{kg}$ )	117	4,10	2,94	3,17	1,35	23,94

\*CNT- células nucleadas totais

A mediana de tempo entre o diagnóstico e a realização do transplante observada de acordo com a doença de base foi significativamente menor para MM em relação aos outros grupos ( $P=0,022$ ) (Tabela 3).

Tabela 3: Tempo entre o diagnóstico da doença e a realização do transplante (em dias)

Diagnóstico	Outras neoplasias					P-valor
Mediana (1°Q - 3°Q)*	MM	LH	LNH	LMA		
Tempo de diagnóstico	434,50 (317,00- 998,00)	892,00 (524,00- 1569,00)	563,00 (311,75- 1188,00)	888,00 (375,00- 2933,00)	705,00 (379,50- 1912,00)	0,022

\*(1°Q - 3°Q) - 1° Quartil – 3° Quartil

A mediana de tempo entre a coleta e o transplante, ou seja, o período de armazenamento das CTH em nitrogênio líquido, na fase vapor, foi de 81 dias (9 a 2738 dias).

### 3.3 Recuperação Medular Pós-TMO

A mediana para recuperação de neutrófilos foi de 10 dias (7 a 28 dias) e a mediana para recuperação das plaquetas foi de 12 dias (8 a 79 dias). Em três pacientes não houve o enxertamento das plaquetas, sendo um com LMA e dois com LNH (Tabela 4).

Tabela 4: Recuperação de neutrófilos e plaquetas

Variáveis de transplante	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Recuperação dos neutrófilos dia+	119	11,15	2,74	10,00	7	28
Recuperação das plaquetas dia+	117	14,04	8,49	12,00	8	79

Para a variável dias de recuperação de neutrófilos a diferença encontrada foi entre LMA e os demais diagnósticos ( $P=0,001$ ). A recuperação de neutrófilos no MM foi entre os dias 9 e 18 (média 11,27 dias), para LH entre os dias 8 e 20 (10,26), para LNH entre os dias 9 e 18 (11,25), para LMA entre os dias 10 e 28 (17) e para outras neoplasias entre os dias 7 e 17 (11,27). A recuperação plaquetária ocorreu entre os dias 9 e 26 (média 12,37 dias) para MM, entre os dias 9 e 21 (12,48) para LH, entre os dias 9 e 21 (14,28) para LNH, entre os dias 9 e 79 (43) para LMA e entre os dias 8 e 32 (16,64 dias) para outras neoplasias (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação entre as variáveis do transplante e diagnósticos

Variáveis – Média(DP)	MM	LH	LNH	LMA	Outras neoplasias	P- valor
CNT infundidas( $10^8$ /kg)	6,03(5,97)	9,55(6,78)	9,42(5,66)	9,09(9,67)	14,66(12,88)	0,001
Células CD34+ infundidas( $10^6$ /kg)	4,33 (2,43)	3,68 (2,19)	3,20 (1,13)	4,88(4,29)	5,84 (6,14)	0,297
Recuperação neutrófilos dia+	11,27(1,72)	10,26(1,90)	11,25 (2,53)	17,00 (6,86)	11,27 (3,23)	0,001
Recuperação plaquetas dia+	12,37(2,92)	12,48(3,00)	14,28 (4,23)	43,00 (30,80)	16,64 (8,07)	0,099

CNT- células nucleadas totais, DP- desvio-padrão

Através de correlação de Spearmann foi observado uma correlação negativa entre as quantidades de células CD34+ infundidas e a enxertia de neutrófilos (-0,299 e P= 0,001) e de plaquetas (-0,194 e P=0,041), ou seja, quanto maior o número de células CD34+ infundidas, menor o tempo de enxertia de neutrófilos e plaquetas. Entre a quantidade de células nucleadas totais infundidas e a enxertia de neutrófilos e de plaquetas foi encontrada uma correlação fraca positiva (0,184 com P=0,045 e 0,263 com P=0,004 respectivamente).

### 3.3 Mortalidade Relacionada ao Transplante e Sobrevida Global

A mortalidade relacionada ao transplante encontrada no grupo foi de 5% (6/120) – 1 MM, 2 LH, 3 outras neoplasias (1 Amiloidose, 1 Tumor de Wilms, 1 Neuroblastoma). Quando separado por doença, a MRT foi 2,5% para MM, 2,3% para LH e 23% para o grupo outras neoplasias. Para LNH e LMA não houve registro de MRT.

Para o grupo de pacientes analisados neste estudo foi observado um tempo mediano de SG de aproximadamente 7,74anos com erro padrão igual 2,041. Em um ano, a probabilidade de sobrevivência foi 79,8% com erro padrão de 0,038. Em cinco anos, 55,1% com 0,051 de erro padrão (Figura 1).

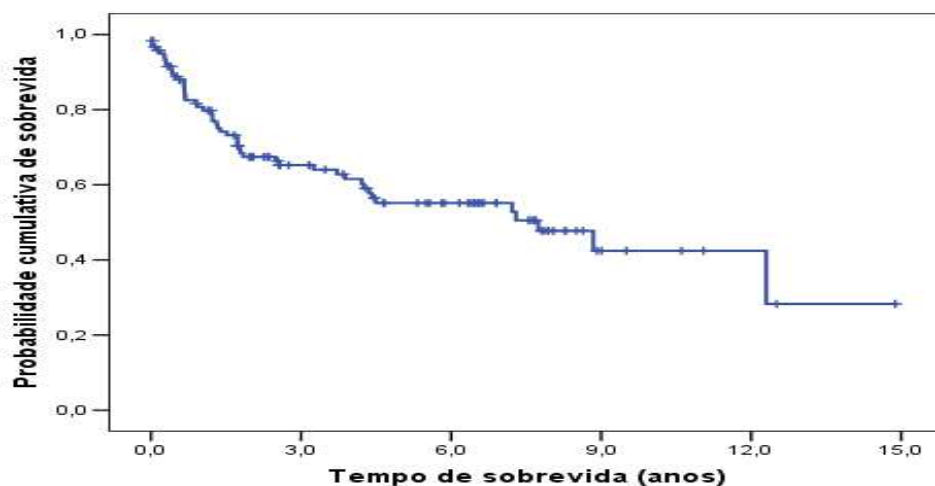


Figura 1 – Curva de sobrevida global

A SG por diagnóstico encontrada foi:

I-Para o grupo de pacientes com MM (n=39) foi observado o tempo mediano de SG de aproximadamente 7,2 anos (8-144 meses) com erro padrão igual 0,57. Em um ano a probabilidade de SG foi de 94,7%, com erro padrão de 0,036; em cinco anos, a probabilidade de sobrevivência foi 67,1% com erro padrão de 0,088.

II- Para o grupo de pacientes com LH (n=43) foi encontrado o tempo mediano de sobrevivência de aproximadamente de 5,57 anos (2 - 180 meses) com erro padrão igual 0,85. Em um ano a probabilidade foi 81,6% com erro padrão de 0,063. Em cinco anos, a probabilidade de sobrevivência foi 55,7% com erro padrão de 0,85.

III- Para o grupo de pacientes com LNH (n=20) analisados foi observado que o tempo mediano de SG de aproximadamente de 2,56 anos (3 – 113 meses) com erro padrão igual 2,26. Em um ano foi encontrado 69,6% com erro padrão de 0,104. Em cinco anos, a probabilidade de sobrevivência foi 45,5% com erro padrão de 0,121.

IV- Para o grupo de pacientes com LMA (n=5) analisados foi observado que o tempo mediano de SG de aproximadamente de 1,2 anos (4 – 108 meses) com erro padrão igual 0,87. Em um ano, a probabilidade de sobrevivência foi 60% com erro padrão de 0,219.

V- para o grupo de pacientes analisados com outras neoplasias (n=13) foi observado que o tempo mediano de SG de aproximadamente de 4,36 anos (2 – 83 meses) com erro padrão igual 2,59. Em um ano, a probabilidade de sobrevivência foi 61,5% com erro padrão de 0,135. Em cinco anos 38,5%, com 0,156 de erro padrão.

Quanto à SG dos pacientes transplantados não foi encontrada diferença estatística entre os diagnósticos (P=0,811) (Figura 2).

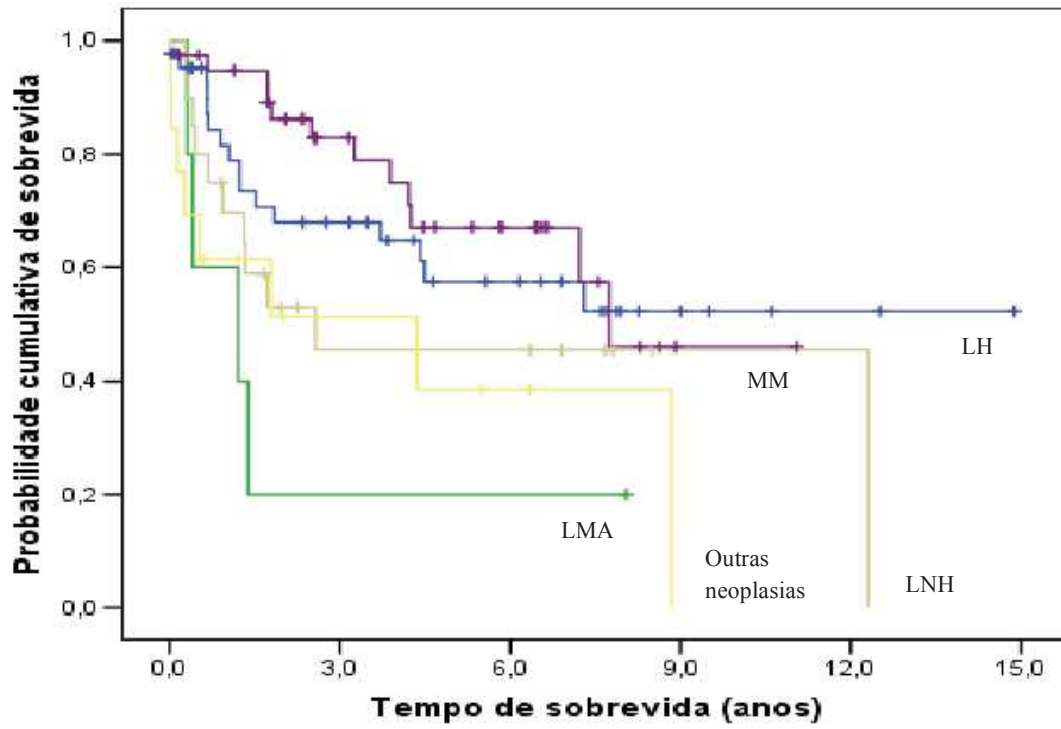


Figura 2 – Curva de sobrevida global com todos os diagnósticos

## 4- DISCUSSÃO

A CTH é capaz de reconstituir a função da medula óssea depois da irradiação letal. Esta sustentada reconstituição hematopoiética após transplante é referida como enxertamento<sup>6</sup>. No TCTH o fator mais confiável para prever a recuperação hematológica é a dose de células CD34+ do produto infundido<sup>7</sup>.

Nesta análise a mediana de células CD34+ infundidas nos pacientes após o condicionamento foi de  $3,17 \times 10^6$ /kg. Embora  $5,0 \times 10^6$  células CD34+/kg seja o ideal na mobilização, transplantes bem sucedidos com um mínimo de  $1,0 \times 10^6$  células CD34+/kg tem sido relatados e muitos centros efetuam transplantes com sucesso no enxertamento com  $2,0 \times 10^6$  células CD34+/kg<sup>8</sup>. De acordo com Kessinger e Sharp, 2003, o mínimo de  $1,0 \times 10^6$  células CD34+/kg é necessário para garantir a recuperação hematopoiética após transplante, com doses maiores proporcionando uma recuperação mais rápida das plaquetas<sup>9</sup>. Também Massumoto, et al, 1996, concluiu em um estudo que o rendimento de células CD34+ superior a  $1,0 \times 10^6$ /kg já é capaz de produzir rápida recuperação da função medular<sup>10</sup>.

Após a infusão das CTH a mediana de dias para a recuperação de neutrófilos foi de 10 dias, enquanto para as plaquetas foi de 12 dias, similar a encontrado em outros estudos<sup>11,12</sup>. Neste estudo foi encontrada correlação entre o número de células CD34+ infundidas e o tempo de enxertia de neutrófilos e plaquetas, também já relatada em outros trabalhos<sup>7,13,14</sup>.

Nove pacientes (9,2%) do grupo receberam infusão em número inferior à dose de células CD34+ desejada de  $2,0 \times 10^6$ /kg (doses entre  $1,35$  a  $1,98 \times 10^6$ /kg), sendo que em dois deles houve atraso na recuperação de plaquetas (32 e 79 dias). No grupo de pacientes transplantados, três pacientes não enxertaram as plaquetas, sendo um com LMA e dois com LNH, com infusões de 2,09, 2,81 e  $2,35 \times 10^6$ /kg células CD34+ respectivamente, o que sugere má qualidade das CTHSP ou células-tronco comprometidas pelo uso de drogas ao longo do

tratamento do paciente ou, ainda, a agentes antivirais usados após a sua infusão<sup>15</sup>. O sucesso do enxertamento é determinado não somente pela quantidade, mas também pela qualidade das células-tronco de sangue periférico mobilizadas<sup>8</sup>.

Um importante parâmetro para avaliar a toxicidade do transplante é a mortalidade até o dia +100 pós-TMO. Entre os 120 pacientes transplantados encontramos 5% de óbitos, que é semelhante ao descrito na literatura<sup>16</sup>. Em um estudo europeu com 1482 pacientes transplantados, a MRT foi 2,8%<sup>17</sup>. Castro Jr.et al, 2003, encontrou 9,5% em um grupo de 21 pacientes pediátricos com diferentes diagnósticos<sup>18</sup>.

Neste estudo, a MRT para MM foi 2,5%; Jantunen, et al, 2006, relatou 1,9% e Pallotta, et al, 2007, descreveu 5%, porém a fonte de CTH usada foi medula óssea<sup>17,19</sup>. Para LH foi encontrado 2,3%; Arantes, et al, 2011, encontrou 3,2% de MRT em pacientes com LH eCortez, 2010, 3,74%<sup>20,21</sup>. Para o grupo outras neoplasias, a MRT encontrada foi de 23%, porém, como os diagnósticos são bastante variados, não foi possível correlacionar com dados da literatura.

A SG dos pacientes transplantados neste estudo foi medida a partir do TCTHSP até a data de morte independente da causa, apesar da recidiva da doença ser um dos principais problemas do transplante autogênico. A probabilidade de SG independente das variáveis estudadas em um ano foi 79,8% e em cinco anos 55,1%. Neste relato não foi contemplado o estágio clínico dos pacientes durante todo o processo, limitando a comparação com dados encontrados na literatura.

Em relação ao MM a probabilidade de sobrevida global foi de 67,1% em cinco anos. Todaro, et al, 2011, relatou uma SG de 75% após cinco anos de seguimento, sendo que a resposta parcial ou completa ao tratamento prévio ao transplante demonstrou influência na

sobrevida dos pacientes<sup>22</sup>. Barlogie, et al, 2006, relatou uma sobrevida em cinco anos após TMO em pacientes com MM em resposta completa entre 42 a 56%<sup>23</sup>.

Para LH a probabilidade de SG em um ano foi de 81,6% semelhante ao descrito por Arantes, 2011. Em cinco anos de 55,7%, sendo inferior ao encontrado por Cortez, 2010, que relatou uma SG de 86%<sup>20,21</sup>. Nos estudos internacionais as taxas de SG variaram entre 50-80%, e no Brasil, em um estudo de 2004, a taxa registrada foi de 44%<sup>24</sup>.

Para LNH encontramos 45,5%, semelhante ao encontrado na literatura, com limitações de comparação devido as peculiaridades dos subtipos de linfomas analisados<sup>25,26</sup>.

No grupo LMA, a probabilidade de sobrevida global em um ano encontrada foi 60%, porém o número de pacientes foi muito pequeno, não permitindo comparações com outros estudos.

No grupo outras neoplasias foi encontrado 38,5% de sobrevivência global em cinco anos, sendo o TCTHSP considerado padrão para tumor germinativo recaído; para câncer de mama permanece controverso o papel do TCTHSP; para sarcomas de Ewing, alguns pacientes podem ser beneficiados com o procedimento, principalmente aqueles com metástases ósseas e pulmonares. Para tumor cerebral não há benefícios. O TCTHSP é uma estratégia válida para tumores sólidos, em especial em doenças após recaída, porém não há estudos randomizados de fase III que demonstrem vantagens deste tipo de abordagem<sup>27</sup>.

## **5. CONCLUSÃO**

Este estudo permite concluir que os transplantes autogênicos de CTHSP em nossa instituição apresentam resultados semelhantes aos da literatura, sendo uma opção terapêutica para pacientes hematológicos-oncológicos que sofrem recaída ou são refratários ao tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva Jr FC, Odongo FCA, Dulley FL. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31 suppl. 1: 53-8.
2. Massumoto C, Mizukami S. Transplante autólogo de medula óssea e imunoterapia pós-transplante. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2000; 33 (4): 405-14.
3. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, et al. Randomized trial of filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet.* 1996; 347: 353-7.
4. Seber A. O transplante de células-tronco hematopoéticas na infância: situação atual e perspectivas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31 suppl. 1: 59-67.
5. Jansen J, Thompson JM, Dugan MJ, Nolan P, Wiemann MC, Birhiray R, et al. Peripheral blood cell progenitor cell transplantation. *Thera Apheresis.* 2002; 6 (1): 5-14.
6. Cottler-Fox, M. Hematopoietic Progenitor Stem Cells. In RK Burt, HJ Deeg, ST Lothian, GW Santos. *Bone Marrow Transplantation.* New York: Chapman & Hall, 1996. cap. 3.1, p. 69-75.
7. Ergene U, Çagirgan S, Pehlivan M, Yilmaz M, Tombuloglu M. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (PBSCT). *Transf Apher Sci.* 2007; 36 (1): 23-9.
8. Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev.* 2000; 14 (4): 205-18.

9. Kessinger A and Sharp JG. Mini review. The whys and hows of hematopoietic progenitor and stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31(5):319-29.
10. Massumoto CM, Mendrone Jr A, Carbonell AL, Mota MA, Mizukami S, Lacer PED, et al. Mobilização e coleta de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemot.* 1996; 2: 24-7.
11. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (10) 2547-55.
12. CagnoniPJ, Shpall EJ. Mobilization and selection of CD34-positive hematopoietic progenitors. *Blood Rev.* 1996; 10: 1-7.
13. Fontão-Wendel R, Lazar A, Melges S, Altobeli C, Wendel S. The absolute number of circulating CD34+ cells as the best predictor of peripheral hematopoietic stem cell yield. *J Hematother.* 1999; 8(3): 255-62.
14. Jillella AP and UstunC. What is the optimum number of CD34+ peripheral blood stem cells for an autologous transplant? *Stem Cells Dev.* 2004; 13: 598-606.
15. Neto Zanis J, Calixto RF, Ostronoff M. Citopenias Hematológicas e Falha de Enxertia Pós-Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. In JC Voltarelli, R Pasquini, ETT Ortega. *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.* São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p. 631-51.
16. Weaver CH, Schwarzberg LS, Hainsworth J, Greco FA, Li W, Buckner CD, et al. Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy

and peripheral blood progenitor cell transplantation in community centers. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19: 671-8.

17. Jantunen E, Itala M, Lehtinen T, Kuittinen O, Koivunen E, Leppa S, et al. Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide survey of 1482 transplanted patients. *Eur J Haematol.* 2006; 76 (3): 245-50.

18. Castro Jr CGD, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79 (5): 413-22.

19. Pallotta R, Lima DF, Cal F, Silva RMA, Frempong RF, Cerqueira T, et al. Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas como tratamento do mieloma múltiplo: experiência da Unidade de Transplante de Medula óssea da Bahia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29 (2): 144-8.

20. Arantes AM, Teixeira FS, Al Ribaie TM, Duarte LL, Silva CRA, Bariani C. Transplante autólogo de células-tronco em linfoma de Hodgkin: análise de uma opção terapêutica. *Einstein.* 2011; 9 (2): 124-9.

21. Cortez AJP. Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas nos pacientes com linfoma de Hodgkin: análise de 106 pacientes[tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.107p.

22. Todaro J, Manhani ARAB, Kutner JM, Ribeiro AAF, Rodrigues M, Kerbauy FR, et al. Transplante autólogo em mieloma múltiplo: experiência de um serviço brasileiro em 15 anos de seguimento. *Einstein.* 2011; 9 (2): 119-23.

23. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006; 354 (10): 1021-30.
24. Bittencourt R, Souza NP. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas para o Linfoma de Hodgkin. In JC Voltarelli, R Pasquini, ETT Ortega. *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p.389-405.
25. Josting A, Sieniawski M, Glossmann JP, Staak O, Nogova L, Peters N, et al. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol*. 2005; 16 (8): 1359-65.
26. Souza CA, Pagnano KBB, Lorand-Metze I, Miranda ECM, Baldissera R, Aranha FJP, et al. Brazilian experience using high-dose sequential therapy (HDS) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) for malignant lymphomas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009; 31 suppl. 2: 9-14.
27. Lerner D, Arcuri LJ, Colares M. Transplante de células-tronco hematopoéticas para tumores sólidos. *Recomendações do Consenso Brasileiro de Transplante de Medula Óssea*. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32 suppl. 1:136-9.