

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANIELA HESPANHA MARINHO

**COMPLICAÇÕES PRECOSES DO TRANSPLANTE DE CÉLULA
TRONCO HEMATOPOIÉTICA NÃO APARENTADO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

**CURITIBA
2013**

DANIELA HESPANHA MARINHO

**COMPLICAÇÕES PRECOSES DO TRANSPLANTE DE CÉLULA
TRONCO HEMATOPOIÉTICA NÃO APARENTADO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, área de concentração: Transplante de Medula Óssea.
Orientador: Prof. Dr. José Zanis Neto.
Co-orientadora: Dra. Carmem Maria S. Bonfim

**CURITIBA
2013**

M338 Marinho, Daniela Hespanha.
Complicações precoces do transplante de célula tronco
hematopoiética não aparentado em pacientes pediátricos / Daniela
Hespanha Marinho. – Curitiba, 2013.
123 f.: il.; color.; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. José Zanis Neto.
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

1. Transplante homólogo. 2. Transplante de células-tronco
hematopoiéticas - efeitos adversos. 3. Transplante de medula óssea.
4. Transplante de células-tronco de sangue do cordão umbilical. I.
Título. II. Zanis Neto, José.

NLM: WH 380




Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA
= MESTRADO e DOUTORADO =

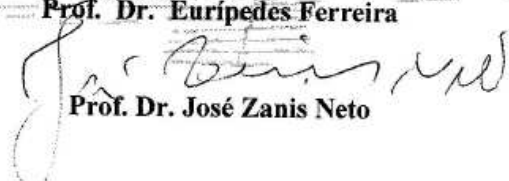
PARECER

Aos vinte e oito dias do mês de junho do ano de dois mil e treze, a banca examinadora constituída pelos Professores Doutores: **Marion Burguer, Eurípedes Ferreira e José Zanis Neto**, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **Daniela Hespanha Marinho**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna nível Mestrado, da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "COMPLICAÇÕES PRECOCES DO TRANSPLANTE DE CÉLULA TRONCO HEMATOPOIÉTICA NÃO APARENTADO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS". A Banca examinadora considerou que **Daniela Hespanha Marinho**, apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 28 de junho de 2013.


Prof. Dra. Marion Burguer


Prof. Dr. Eurípedes Ferreira


Prof. Dr. José Zanis Neto

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. José Zanis Neto, pela orientação, compreensão e estímulo para realização dessa pesquisa.

A Dra. Carmem Maria Sales Bonfim pelo auxílio (a qualquer hora), amizade, estímulo e pelo exemplo de médica.

A toda a equipe do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pelo auxílio e compreensão nos momentos em que necessitei estar ausente.

A equipe do Serviço de Arquivo pelo auxílio com os prontuários médicos e por sua presteza e compreensão.

Agradecimento especial aos pacientes e seus familiares pela sua ajuda e seus ensinamentos de vida.

Ao meu marido Cicero pelo exemplo de dedicação a família, pelo apoio e amor.

A minha filha que foi minha inspiração.

Aos meus pais pelos exemplos de vida, de amor e de caráter.

As minhas irmãs e amigos pelo apoio e carinho.

“O maior obstáculo a novas descobertas não é a ignorância; é a ilusão do saber.”

Daniel Boorstin (historiador norte-americano)

RESUMO

O transplante de célula tronco hematopoiética (TCTH) é um tratamento recomendado para grande parte das crianças e adolescentes portadores de doenças hematológicas malignas e não-malignas. O TCTH não aparentado é uma alternativa para os pacientes que não possuem doadores no âmbito familiar, mas sabe-se que possui mais complicações. O uso de sangue de cordão umbilical como fonte de célula tronco hematopoiética é uma opção mais recente para este grupo de pacientes. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar as complicações precoces (até 180 dias) dos pacientes pediátricos submetidos ao TCTH não aparentado de medula óssea e sangue de cordão umbilical no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR entre 1995 e 2009. Foram incluídos no estudo 252 pacientes, sendo 118 (46,8%) transplantados com medula óssea e 134 (53,2%) com sangue de cordão umbilical. A pega do enxerto ocorreu em 89,47 % dos pacientes transplantados com medula óssea e em 65,83% com sangue de cordão umbilical ($p < 0,001$). Tanto a pega neutrofílica quanto a plaquetária foram significativamente mais rápidas no grupo que recebeu medula óssea. O uso da Globulina anti-timocítica não esteve relacionado a uma pega do enxerto melhor ou mais eficaz. Infecção bacteriana ocorreu em 81,7% dos pacientes, sendo o principal microorganismo isolado o *Estafilococo* não produtor de coagulase. Infecção viral foi registrada em 65,1%, principalmente por CMV. Infecção fúngica foi diagnosticada em 29,4%, sendo o principal fungo detectado o *Aspergillus* sp. As complicações mais frequentes foram mucosite (87,7%), complicações renais (73,4%), gastrointestinais (38,1%) e respiratórias (26,6%), sendo semelhante nos 2 grupos. Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda foi observada em 48,6% dos pacientes, sendo classificada como grau II em 54,5% e grau III-IV em 45,5%, sendo também semelhante nos 2 grupos ($p = 0,653$). DECH crônica foi diagnosticada em 9,2% dos casos, e foi classificada como limitada em 46,2% e extensa em 53,8%, sendo mais comum no grupo medula óssea ($p = 0,007$). A incompatibilidade HLA apresentou influência apenas na pega plaquetária e na DECH. Nos pacientes com doença hematológica maligna ($n=96$), a recaída foi observada em 24% dos casos, sendo sua incidência em 2 anos no grupo medula óssea de 45% e no grupo sangue de cordão umbilical de 25% ($p = 0,117$). A probabilidade estimada de sobrevida global com 1 ano, 3 anos e 5 anos no grupo medula óssea foi 55%, 53% e 48% e no grupo sangue de cordão umbilical foi 52%, 48% e 45% ($p = 0,466$). Portanto, apesar de uma pega mais lenta do grupo transplantado com

sangue de cordão umbilical, as complicações precoces pós TCTH e a sobrevida não foram diferentes nos dois grupos estudados.

Palavras-chave: Transplante não aparentado de células tronco hematopoiéticas. Complicações precoces pós transplante de célula tronco hematopoiética. Transplante de Medula Óssea. Transplante de Sangue de Cordão Umbilical.

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been successfully used to treat pediatric patients with hematological malignancies and non-malignancies diseases. Unrelated HSCT is an alternative for patients who are not able to find family donors, and we know that this is a more complicated procedure. The use of umbilical cord blood as source of hematopoietic stem cell transplantation is a recent option for these patients. Therefore, we report the results of 252 pediatric patients who received an unrelated bone marrow (BM) or umbilical cord blood (UCB) transplants at the Hospital de Clínicas –Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) between 1995 and 2009, 118 (46,8%) with BM and 134 (53,2%) with UCB. Engraftment occurred in 89,47% of patients transplanted with BM and 65,83% with UCB ($p < 0,001$). Both neutrophil and platelet recovery were faster in the BM group. The use of Antithymocyte globulin (ATG) was not related to a better or faster engraftment in this group of patients. Bacterial infection occurred in 87,7% of patients, frequently by Coagulase-negative staphylococci. Viral infection occurred in 65,1% of patients, frequently by CMV. Fungal infection occurred in 29,4% of patients, frequently by *Aspergillus sp.* The most frequently early complications were mucositis (87,7%), renal complications (73,4%), gastrointestinal complications (38,1%) and respiratory complications (26,6%), equal in two groups. Acute graft versus host disease (GVHD) occurred in 48,6% of patients, grade II in 54,5% and grade III-IV in 45,5% ($p = 0,653$). Chronic GVHD occurred in 9,2% of patients, limited in 46,2% and extensive in 53,8%, and more common in BM group ($p = 0,007$). HLA incompatibility was important for platelet engraftment and GVHD. In patients with malignant disease ($n = 96$), relapse occurred in 24% of patients, and the cumulative incidence relapse in two years was 45% in the BM group and 25% in the UCB group ($p = 0,117$). The probabilities of 1-year, 2-years and 5-years survivals in the BM group were 55%, 53% and 45% and in the UCB group were 52%, 48% and 45% ($p = 0,466$). In conclusion, despite delayed engraftment in the UCB group, early complications after transplant and the survival were similar in both groups.

Keywords: Unrelated hematopoietic stem cell transplantation. Early complications after hematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. Umbilical Cord blood transplantation.

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 1- DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS NA AMOSTRA ESTUDADA..... | 45 |
| GRÁFICO 2- DISTRIBUIÇÃO DE ALTERAÇÃO DO PESO CORPORAL..... | 49 |
| GRÁFICO 3- DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS DE ACORDO COM A FONTE DO TRANSPLANTE..... | 61 |
| GRÁFICO 4- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE MRT D+100..... | 67 |
| GRÁFICO 5- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE MRT D+180..... | 67 |
| GRÁFICO 6- CURVA DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL..... | 70 |
| GRÁFICO 7- CURVA DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL X FONTE DE CÉLULAS..... | 70 |
| GRÁFICO 8- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X DECH..... | 72 |
| GRÁFICO 9- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X GAT..... | 72 |
| GRÁFICO 10- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X HEMORRAGIA..... | 74 |
| GRÁFICO 11- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X COMPLICAÇÕES RENAIS..... | 74 |
| GRÁFICO 12- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS..... | 75 |
| GRÁFICO 13- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X INFECÇÃO VIRAL..... | 75 |
| GRÁFICO 14- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X INFECÇÃO POR CMV..... | 76 |
| GRÁFICO 15- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X INFECÇÃO BACTERIANA..... | 76 |
| GRÁFICO 16- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA X NECESSIDADE DE VM..... | 77 |
| GRÁFICO 17- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X PEGA DE NEUTRÓFILOS..... | 79 |
| GRÁFICO 18- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X PEGA DE PLAQUETAS..... | 81 |
| GRÁFICO 19- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X DECH AGUDA..... | 83 |
| GRÁFICO 20- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X DECH AGUDA GRAU II..... | 84 |
| GRÁFICO 21- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X DECH AGUDA GRAU III-IV..... | 84 |
| GRÁFICO 22- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X DECH CRÔNICA..... | 85 |

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 23- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X RECAÍDA..... | 87 |
| GRÁFICO 24- CURVA DE RECAÍDA X FASE DA DOENÇA..... | 87 |
| GRÁFICO 25- CURVA DE RECAÍDA X FASE DA DOENÇA NO GRUPO MO..... | 88 |
| GRÁFICO 26- CURVA DE RECAÍDA X FASE DA DOENÇA NO GRUPO SC..... | 88 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1- ESTADIAMENTO CLÍNICO DA DECH AGUDA..... | 35 |
| TABELA 2- GRADUAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DA DECH CRÔNICA..... | 36 |
| TABELA 3- REGIMES DE CONDICIONAMENTO E IMUNOPROFILAXIA..... | 41 |
| TABELA 4- TIPO DE PROFILAXIA ANTIBIÓTICA UTILIZADA..... | 42 |
| TABELA 5- DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS..... | 46 |
| TABELA 6- DISTRIBUIÇÃO DO TIPO DE CONDICIONAMENTO UTILIZADO..... | 47 |
| TABELA 7- DISTRIBUIÇÃO DO TIPO DE PROFILAXIA ANTIBIÓTICA UTILIZADA..... | 47 |
| TABELA 8- DISTRIBUIÇÃO DO TIPO DE IMUNOPROFILAXIA UTILIZADA..... | 48 |
| TABELA 9- DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CÉLULAS UTILIZADAS NO TCTH..... | 48 |
| TABELA 10- AGENTES CAUSADORES DAS INFECÇÕES BACTERIANAS..... | 50 |
| TABELA 11- AGENTES CAUSADORES DAS INFECÇÕES VIRAIS..... | 51 |
| TABELA 12- AGENTES CAUSADORES DAS INFECÇÕES FÚNGICAS..... | 52 |
| TABELA 13- COMPLICAÇÕES APÓS O TCTH..... | 53 |
| TABELA 14- COMPLICAÇÕES CARDÍACAS..... | 53 |
| TABELA 15- COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS..... | 54 |
| TABELA 16- COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS..... | 54 |
| TABELA 17- DESCRIÇÃO DO LOCAL DA HEMORRAGIA..... | 55 |
| TABELA 18- COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS..... | 55 |
| TABELA 19- COMPLICAÇÕES RENAIIS..... | 56 |
| TABELA 20- COMPLICAÇÕES DO SNC..... | 56 |
| TABELA 21- COMPLICAÇÕES AUTO-IMUNES..... | 57 |
| TABELA 22- LOCAL DA DECH AGUDA..... | 57 |
| TABELA 23- LOCAL DA DECH CRÔNICA..... | 58 |
| TABELA 24- CAUSAS DE ÓBITO..... | 58 |
| TABELA 25- IDADE, ALTERAÇÃO DE PESO E USO DE NPT..... | 59 |
| TABELA 26- DIAS DE USO DE NPT, PERDA DO ENXERTO, PEGA E INÍCIO DAS COMPLICAÇÕES..... | 60 |
| TABELA 27- CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES..... | 62 |
| TABELA 28- CARACTERÍSTICAS DO TCTH..... | 62 |
| TABELA 29- EVOLUÇÃO APÓS TCTH..... | 63 |
| TABELA 30- TIPO DE INFECÇÃO VIRAL..... | 64 |

| | |
|---|----|
| TABELA 31- TIPO DE INFECÇÃO FÚNGICA..... | 64 |
| TABELA 32- COMPLICAÇÕES APÓS TCTH MOXSC..... | 65 |
| TABELA 33- LOCAL DECH AGUDA MOXSC..... | 65 |
| TABELA 34- DECH..... | 66 |
| TABELA 35- EVOLUÇÃO MOXSC..... | 68 |
| TABELA 36- CAUSAS DE ÓBITO MOXSC..... | 68 |
| TABELA 37- ESTUDO DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA SOBREVIDA..... | 69 |
| TABELA 38- FATORES QUE INFLUENCIARAM NO TEMPO DE SOBREVIDA..... | 71 |
| TABELA 39- COMPLICAÇÕES QUE INFLUENCIARAM TEMPO DE SOBREVIDA..... | 73 |
| TABELA 40- ESTUDO DE PEGA DE NEUTRÓFILOS..... | 78 |
| TABELA 41- ESTUDO MULTIVARIADO DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM A PEGA DE NEUTRÓFILOS..... | 78 |
| TABELA 42- ESTUDO DE PEGA DE PLAQUETAS..... | 80 |
| TABELA 43- ESTUDO MULTIVARIADO DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM A PEGA DE PLAQUETAS..... | 80 |
| TABELA 44- ESTUDO DE DECH AGUDA..... | 82 |
| TABELA 45- ESTUDO MULTIVARIADO DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA DECH AGUDA..... | 82 |
| TABELA 46- ESTUDO DE RECAÍDA..... | 86 |
| TABELA 47- ESTUDO MULTIVARIADO DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA RECAÍDA..... | 86 |
| TABELA 48- RECUPERAÇÃO DE LINFÓCITOS D+30 X INFECÇÃO BACTERIANA.. | 89 |
| TABELA 49- RECUPERAÇÃO DE LINFÓCITOS D+100 X INFECÇÃO BACTERIANA | 90 |
| TABELA 50- RECUPERAÇÃO DE LINFÓCITOS D+30 X INFECÇÃO VIRAL..... | 91 |
| TABELA 51- RECUPERAÇÃO DE LINFÓCITOS D+100 X INFECÇÃO VIRAL..... | 92 |
| TABELA 52- RECUPERAÇÃO DE LINFÓCITOS D+30 X INFECÇÃO FÚNGICA..... | 93 |
| TABELA 53- RECUPERAÇÃO DE LINFÓCITOS D+100 X INFECÇÃO FÚNGICA..... | 93 |
| TABELA 54- NÚMERO DE CÉLULAS TOTAIS INFUNDIDAS DE MO E PEGA..... | 94 |
| TABELA 55- NÚMERO DE CÉLULAS TOTAIS INFUNDIDAS DE SC E PEGA..... | 95 |
| TABELA 56- NÚMERO DE CÉLULAS CD34 INFUNDIDAS DE SC E PEGA..... | 95 |
| TABELA 57- PEGA X GAT NO GRUPO MO..... | 96 |
| TABELA 58- PEGA X GAT NO GRUPO SC..... | 96 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|-------|--|
| AAS | Anemia Aplástica Severa |
| ACV | Aciclovir |
| AHAI | Anemia hemolítica auto-imune |
| ATB | Antibioticoterapia |
| BU | Bussulfano |
| CMV | Citomegalovírus |
| CSA | Ciclosporina |
| CTC | Corticóide |
| D+ | Dia após o transplante |
| DECH | Doença do enxerto contra o hospedeiro |
| DP | Desvio padrão |
| EBV | Epstein Baar Vírus |
| ECG | Eletrocardiograma |
| EIM | Erro inato do metabolismo |
| ENPC | Estafilococo não produtor de coagulase |
| FLOX | Floxacino |
| FLU | Fludarabina |
| FLUC | Fluconazol |
| GAT | Globulina anti-timocítica |
| G-CSF | <i>Fator estimulante de crescimento de granulócito</i> |
| GI | Gastrointestinal |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| HLA | <i>Human leukocyte antigen</i> |
| HVV6 | Vírus herpes simples humano 6 |
| IMC | Índice massa corporal |
| IRA | Insuficiência renal aguda |
| LFX | Levofloxacino |
| LLA | Leucemia Linfóide Aguda |
| LMA | Leucemia Mielóide Aguda |
| LMC | Leucemia Mielóide Crônica |
| LMMJ | Leucemia Mielomonocítica Juvenil |
| MDS | Mielodisplasia |
| MEL | Melfalano |
| MESNA | 2- mercaptoethanesulfonato |
| MO | Medula óssea |
| MRT | Mortalidade relacionada ao transplante |
| MTX | Metotrexate |

| | |
|---------|---|
| NK | Células <i>Natural Killer</i> |
| NPT | Nutrição parenteral total |
| PCR | <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| SARA | Síndrome da angústia respiratória aguda |
| SC | Sangue de cordão umbilical |
| SCID | Síndrome da Imunodeficiência Congênita |
| SG | Sobrevida Global |
| SLE | Sobrevida Livre de Eventos |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SMZ+TMP | Sulfametoxazol+ trimetoprim |
| SWA | Síndrome de Wiscott-Aldrich |
| TAC | Tomografia axial computadorizada |
| TBI | Irradiação corporal total |
| TCTH | Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas |
| VOD | Doença veno-oclusiva |
| VM | Ventilação mecânica |
| VNTR | <i>Variable Number Tandem Repeat</i> |
| VZV | Vírus varicella zoster |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-----------------|------------------|
| % | Porcentagem |
| dL | Decilitro |
| Kg | Quilograma |
| m ² | Metro quadrado |
| mcg | Micrograma |
| mg | Miligrama |
| mL | Mililitro |
| mm ³ | Milímetro cúbico |
| L | Litro |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 18 |
| 1.1 JUSTIFICATIVA..... | 18 |
| 2 OBJETIVOS | 21 |
| 2.1.2 OBJETIVO PRINCIPAL..... | 21 |
| 2.2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS | 21 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 22 |
| 3.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS | 22 |
| 3.2 RECUPERAÇÃO LINFOCITÁRIA PÓS TRANSPLANTE..... | 24 |
| 3.3 IMPORTÂNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL NO TCTH | 25 |
| 3.4 COMPLICAÇÕES DO TCTH..... | 26 |
| 3.4.1. Complicações infecciosas | 26 |
| 3.4.2 Complicações cardiovasculares..... | 28 |
| 3.4.3 Complicações respiratórias | 28 |
| 3.4.4 Complicações endócrinas | 29 |
| 3.4.5 Complicações hepáticas | 29 |
| 3.4.6 Complicações gastrointestinais | 31 |
| 3.4.7 Complicações renais | 32 |
| 3.4.8 Complicações neurológicas | 33 |
| 3.4.9 Complicações autoimunes | 33 |
| 3.5 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO | 34 |
| 3.5.1 Doença do enxerto contra hospedeiro aguda | 34 |
| 3.5.2 Doença do enxerto contra hospedeiro crônica | 35 |
| 4 MÉTODO DE PESQUISA | 38 |
| 4.1 CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE PESQUISA | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA (PACIENTES E MÉTODOS)..... | 38 |
| 4.2.1 Pacientes e Doadores. | 38 |
| 4.2.2 Análise de compatibilidade..... | 39 |
| 4.2.3 Avaliação de pega, DECH e recaída..... | 39 |
| 4.2.4 Avaliação de sobrevida e mortalidade relacionada ao transplante | 40 |
| 4.2.5 Regimes de condicionamento e informações sobre doadores..... | 41 |
| 4.2.6 Cuidados de suporte | 41 |
| 4.2.7. Análise de recuperação linfocitária..... | 43 |
| 4.2.8 Análise da nutrição..... | 43 |
| 4.2.9 Análise estatística..... | 44 |
| 5 RESULTADOS..... | 45 |
| 5.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA GERAL DA AMOSTRA..... | 45 |
| 5.1.1 Características dos pacientes..... | 45 |
| 5.1.2 Características do transplante | 47 |
| 5.1.3 Complicações | 50 |
| 5.1.4 DECH | 57 |
| 5.1.5 Evolução | 58 |
| 5.2 AVALIAÇÃO DA HOMOGENEIDADE DOS GRUPOS DEFINIDOS PELA FONTE DE CÉLULAS | 59 |
| 5.2.1 Variáveis quantitativas..... | 59 |
| 5.2.2 Variáveis qualitativas..... | 60 |
| 5.3. ESTUDO DE SOBREVIDA..... | 68 |
| 5.3.1 Avaliação da associação entre fatores clínicos e demográficos com o tempo de sobrevida..... | 71 |
| 5.3.2 Avaliação da associação entre complicações e o tempo de sobrevida..... | 73 |
| 5.4 ESTUDO DA PEGA DE NEUTRÓFILOS..... | 77 |

| | |
|---|------------|
| 5.5 ESTUDO DA PEGA DE PLAQUETAS..... | 79 |
| 5.6 ESTUDO DA DECH AGUDA..... | 82 |
| 5.7 ESTUDO DA RECAÍDA..... | 85 |
| 5.8 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE RECUPERAÇÃO DE LINFÓCITOS NO D+30 E D+100 VERSUS INFECÇÃO:..... | 89 |
| 5.8.1 Infecção bacteriana..... | 89 |
| 5.8.2 Infecção viral..... | 90 |
| 5.8.3 Infecção fúngica..... | 92 |
| 5.9 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÚMERO DE CÉLULAS TRANSPLANTADAS POR KG E PEGA..... | 94 |
| 5.9.1 Avaliação da associação entre TNCx10 ⁸ e pega..... | 94 |
| 5.9.2 Avaliação da associação entre TNCx10 ⁷ e pega..... | 94 |
| 5.9.3 Avaliação da associação entre CD34x10 ⁵ e pega..... | 95 |
| 5.10 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DA PEGA E GAT..... | 95 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 97 |
| 7 CONCLUSÕES..... | 104 |
| REFERÊNCIAS..... | 105 |
| APÊNDICE..... | 116 |
| APÊNDICE 1: FICHA DE COLETA DE DADOS..... | 116 |
| APÊNDICE 2: ANÁLISE DO TCTH DE ACORDO COM AS DOENÇAS | 120 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 JUSTIFICATIVA

O transplante de célula tronco hematopoiética (TCTH) é um tratamento recomendado para doenças hematológicas genéticas e adquiridas em crianças, particularmente naquelas em que não há um tratamento alternativo favorável ou efetivo a longo prazo (VOSSSEN, 2010).

Há dois tipos de TCTH: autólogo e alogênico. O transplante autólogo (do próprio paciente) está indicado de preferência nas doenças autoimunes e nas neoplasias malignas que não apresentam evidência de infiltração na medula óssea ou com mínima infiltração. O transplante alogênico utiliza um doador e visa reconstituir em quantidade e qualidade a hematopoiese e outras linhagens celulares não hematopoiéticas, como o sistema linfóide (VOLTARELLI, 2010).

O TCTH alogênico pode ser realizado através de doadores voluntários, aparentados ou não. Entre os tipos de células fonte utilizados encontramos: medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical (VOLTARELLI, 2010).

O TCTH alogênico aparentado é a opção ideal, já que está relacionado com menor número de complicações; porém, somente cerca de 25% dos candidatos têm um doador aparentado compatível (YUMURA-YAGI, 2005; HOUGH, 2009). Os pacientes que não apresentam doadores compatíveis dentro do âmbito familiar podem ser submetidos ao transplante utilizando doadores não aparentados (SMITH, 2009).

A resposta imune contra os antígenos de tecidos ou órgãos transplantados é dirigida contra as moléculas do HLA (*Human leukocyte antigen*), por isso, a compatibilidade HLA entre doador e receptor está associada à melhor sobrevida do enxerto, menores complicações após o transplante e mortalidade (FLOMENBERG, 2004; LEE, 2007; PEREZ, 2011).

As vantagens do uso de sangue de cordão umbilical no TCTH não aparentado estão bem documentadas, e incluem: maior disponibilidade da unidade de sangue de cordão, ausência de risco para o doador, menor risco de transmissão de doenças virais tal como citomegalovírus (CMV) e Vírus Epstein-Barr (EBV), tolerância de HLA não pareado entre doador e receptor e menor risco e gravidade da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Contudo, o principal problema em usar sangue de cordão umbilical para

transplante é o fato de conter um menor número de células progenitoras hematopoiéticas, que resulta em menor velocidade de pega (atraso na pega do enxerto), maior risco de falha de pega do enxerto e recuperação imune mais lenta (PETTERSON, 2009; ROCHA, 2009).

A escolha do regime de condicionamento, especialmente em crianças, depende da doença (maligna ou não), da idade do receptor e toxicidade relacionada ao pré-transplante. Embora o principal objetivo do TCTH seja curar a doença, uma avaliação dos efeitos colaterais relacionados ao TCTH deve ser investigada (FARACI, 2008).

O uso de quimioterapia e/ou radioterapia agressiva, assim como a necessidade de drogas imunossupressoras ou tratamento para DECH, são responsáveis por muitas das complicações imediatas ao TCTH. Neste período, as células epiteliais e endoteliais sofrem de toxicidade relacionada à droga. Lesão da mucosa do trato gastrointestinal é a causa dos principais sintomas que ocorrem depois do curso normal da quimioterapia, e inclui mucosite oral, náusea, vômito e diarreia. Toxicidade do epitélio do trato urinário representa um mecanismo patogênico para o início de cistite hemorrágica. A lesão endotelial representa a base patogênica para cada lesão clínica diferencial, tal como doença veno-oclusiva, microangiopatia trombótica, anemia precoce e doença do enxerto (MIANO, 2008).

Complicações infecciosas constituem a maior causa de morbidade e mortalidade naqueles pacientes que receberam TCTH, e incluem infecções bacterianas, virais (principalmente citomegalovírus), fúngicas e parasitárias. A incidência e gravidade das infecções variam nos diferentes períodos do transplante (pré-pega e pós-pega precoce e tardia) e dependem do grau da combinação de HLA (total ou parcial). Além disso, as infecções têm correlação com o uso de terapia imunossupressora (principalmente para DECH), o tempo de recuperação imune dos neutrófilos e a presença de cateter venoso central (STYCZYNSKI, 2008; CASTAGNOLA, 2008).

A DECH é uma complicação comum, principalmente em TCTH não aparentado ou com a presença de qualquer incompatibilidade no HLA (DVORAK, 2008). A DECH aguda é uma complicação frequente no período precoce pós-transplante. A incidência de DECH aguda de moderada a grave (grau II a IV) é de aproximadamente 40%, sendo a pele o órgão mais acometido, e depois intestino e fígado. Os fatores de risco para desenvolver DECH aguda incluem idade do receptor, positividade para CMV, fonte do doador de célula tronco hematopoiética e disparidade do HLA (MACMILLAN, 2009).

A DECH crônica acomete de 30-90% dos receptores de TCTH, com graus variados, podendo ser limitada ou extensa (YUMURA-YAGI, 2005).

Nos indivíduos com leucemia, a ocorrência de DECH aguda e crônica está relacionada com o efeito do enxerto contra leucemia e um menor índice de recaída (ZECCA, 2002; JERNBERG, 2003).

Complicações precoces relacionadas ao TCTH ainda incluem:

- cardíaca: anormalidades do ECG e lesão miocárdica aguda por ciclofosfamida
- respiratória: hemorragia alveolar difusa, síndrome da pneumonia idiopática, trombo pulmonar citolítico e síndrome do distress respiratório perienxerto
- endócrina: síndrome da eutireóide doente
- hepática: doença veno-oclusiva
- renal: cistite hemorrágica e hipertensão arterial
- SNC: neurotoxicidade relacionada à ciclosporina e complicações cerebrovasculares (FARACI, 2008).

Nas últimas décadas, a taxa de sobrevida de crianças que receberam TCTH é consideravelmente melhor, em torno de 60% após 1 a 2 anos do transplante, dependendo da doença de base, das condições clínicas do paciente pré-transplante e das complicações ocorridas (PETTERSON, 2009; VOSSEN, 2010).

Com este estudo poderemos conhecer as características e complicações pós-transplante da nossa população, e assim adotar medidas para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar as complicações precoces (até 180 dias) dos pacientes pediátricos submetidos ao transplante não aparentado de células tronco hematopoiéticas.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Analisar a mortalidade relacionada ao transplante e a sobrevida global de acordo com as seguintes variáveis:

- Fonte de célula tronco utilizada
- Presença de incompatibilidade no HLA
- Pega do enxerto
- Estado nutricional
- Recuperação imune
- Recaída da doença

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O TCTH consiste na retirada de células tronco hematopoiéticas de um doador, preferencialmente HLA compatível, com o objetivo de enxertar estas células em um receptor para corrigir um defeito quantitativo ou qualitativo da medula óssea, restaurando ou substituindo o tecido doente por um sadio (ZAGO, 2001).

Em 1968, três transplantes de células tronco hematopoiéticas em que os doadores eram irmãos com tipagem HLA idêntica a receptor foram realizados em crianças com imunodeficiência, porém estas não receberam radioterapia ou quimioterapia prévias, apenas a infusão de medula óssea. Em março de 1969, o Dr. Donnal Thomas e seu grupo realizaram, em Seattle- EUA, o primeiro TCTH alogênico bem sucedido, dentro de um modelo que é realizado até hoje, em um paciente com leucemia que recebeu doses letais de irradiação corporal total, seguido da infusão de medula óssea de seu irmão (CASTRO JR, 2001).

O primeiro TCTH de sangue de cordão umbilical foi realizado por Gluckman e colaboradores em 1988 em uma criança com Anemia de Fanconi. Em 1993, foram realizados transplantes não aparentados em Nova Iorque, Dusseldorf e Milão (GREWAL, 2003).

No Brasil, o primeiro TCTH foi realizado em outubro de 1979, no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, mas infelizmente não houve tempo para documentar uma pega ou não, pois o paciente veio a falecer poucos dias após o transplante, decorrente de hemorragia cerebral (VOLTARELLI, 2010).

Em 04/07/1981, realizou-se o segundo transplante em Curitiba, para um paciente de 24 anos com anemia aplástica, obtendo sucesso e tornando-se o primeiro paciente a receber o transplante de medula óssea com sucesso no Brasil e na América Latina. No ano de 1993, no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná foi realizado o primeiro transplante de células de cordão

umbilical da América Latina e, em 1995 o primeiro transplante de célula tronco hematopoiética não aparentado da América Latina (VOLTARELLI, 2010).

Segundo dados do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde, até janeiro de 2009, estavam credenciados, no Brasil, 52 unidades para realizarem TCTH autólogos, 36 para realizarem apenas TCTH alogênicos aparentados e 15 para realizarem TCTH alogênicos aparentados e não aparentados (VOLTARELLI, 2010).

As células tronco podem ser retiradas da medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical, de doador aparentado ou não aparentado. Para ocorrer pega do enxerto com sucesso, estas células devem proliferar no receptor permanentemente e é preciso que o sistema imunológico do receptor tolere as células do doador, para não haver rejeição do enxerto e também que o sistema imunológico do doador tolere os tecidos do receptor a fim de evitar o desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro (ZAGO, 2001).

Para garantir a eficiência do procedimento, são realizadas etapas importantes. Inicia-se pela escolha de um doador compatível, preferencialmente familiar. Não havendo possibilidade de se encontrar um doador familiar, totalmente compatível, parte-se para a busca de um doador alternativo (não familiar ou com alguma incompatibilidade no HLA). A segunda etapa é a escolha de um regime adequado de condicionamento, composto por quimioterápicos/ radioterapia e/ou imunossupressores. Esta escolha é baseada na doença de base do receptor e no tipo de doador a ser utilizado, com o objetivo de reduzir ou erradicar uma doença maligna existente e induzir a imunossupressão no receptor para que este aceite o enxerto. A terceira etapa é a escolha da medicação imunossupressora profilática para a doença do enxerto contra o hospedeiro, também levando em consideração a doença do receptor e o tipo de doador e células tronco a serem utilizados (ZAGO, 2001; THOMAS, 2004).

A análise de compatibilidade entre doador e receptor é realizada através do sistema HLA. O sistema HLA é dividido de acordo com a localização cromossômica em três regiões do cromossomo 6: classe I, II e III. Os *loci* HLA-A, B e C codificam a cadeia alfa das moléculas HLA de classe I clássicas, e estão presentes em praticamente todas as células nucleadas. Os genes HLA-DR, DP e DQ codificam as moléculas do HLA de classe II que estão presentes na superfície de células apresentadoras de antígenos, células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. A região de classe III possui genes que codificam

componentes do complemento, das enzimas 21-hidroxilase fator de necrose tumoral (ZAGO, 2001).

As moléculas de classe I apresentam peptídeos virais aos linfócitos T citotóxicos (CD8+) e estes fazem a lise das células infectadas. As moléculas HLA de classe II estão envolvidas na apresentação de antígenos aos linfócitos CD4+ que secretam citocinas e desempenham importante papel na rejeição de enxertos (PETERSDORF, 1998).

A resposta imune contra os antígenos de tecidos ou órgãos transplantados é dirigida contra as moléculas do HLA, por isso, a compatibilidade HLA entre doador e receptor está associada a melhor sobrevida do enxerto, menores complicações após o transplante e mortalidade (FLOMENBERG, 2004; LEE, 2007; PEREZ, 2011). Estudos mostram que incompatibilidade HLA resulta em falha pega do enxerto, diminuição da sobrevida global e sobrevida livre de doença e DECH (DEHN, 2008). Em transplantes de células tronco hematopoiéticas não aparentados o pareamento dos alelos HLA-A, B, C e DRB1 são fundamentais para o sucesso do transplante, pois incompatibilidades únicas nestes *loci* estão associadas com diminuição importante na sobrevida, e a presença de múltiplas incompatibilidades mostram resultados ainda piores (FLOMENBERG, 2004).

A sobrevida pós TCTH tem melhorado nos últimos anos, ficando ao redor de 61% com 1 ano e 45% após 5 anos de transplante. Em pacientes com e sem doença maligna a sobrevida nos 5 anos é de 41% e 65%, respectivamente. A mortalidade está mais relacionada a infecção, recaída da doença e DECH (PETTERSON, 2009).

3.2 RECUPERAÇÃO LINFOCITÁRIA PÓS-TRANSPLANTE

A reconstituição imune, principalmente a recuperação linfocitária, é geralmente lenta após o transplante. O número total de linfócitos tende a retornar ao normal em 3 meses, porém o número de células CD4+ permanece baixo por cerca de 12 meses após o procedimento, ou mais, se o paciente apresentar DECH. Geralmente o número de células CD8+ retorna ao normal precocemente, assim como as células NK (FUGIMAKI, 2001; JERNBERG, 2003).

Alguns estudos têm demonstrado a importância da recuperação linfocitária precoce após o TCTH e relacionam esta recuperação com melhor sobrevida, menores índices de recaída e menor mortalidade relacionada ao transplante. Análise recente mostrou que uma

contagem absoluta de linfócitos baixa (<100/L) também foi associada com uma pior DECH aguda (SAVANI, 2007; KUMAR, 2001).

Um papel importante da recuperação de linfócitos depois do TCTH inclui a prevenção de infecções graves e o ataque a células tumorais residuais na fase precoce pós-transplante. Tal como uma rápida recuperação da contagem de linfócitos pós TCTH alogênico pode refletir uma menor mortalidade relacionada ao transplante e uma menor taxa de recaída em pacientes com doenças malignas. Infecções oportunistas na fase precoce pós-transplante estão diretamente relacionadas à mortalidade, e é bem conhecido que a recuperação imune é a principal proteção contra infecções oportunistas fatais. Linfopenia também já é aceita como um fator de risco importante no desenvolvimento de infecção por CMV (KIM, 2004).

Os regimes de profilaxia da DECH geralmente incluem ciclosporina, metotrexate e corticóide, entretanto o uso de corticóides como a prednisona está associado com linfopenia e pode afetar a recuperação linfocítica pós-transplante (KUMAR, 2001).

Fatores que conhecidamente afetam a recuperação imune pós-TCTH são: fonte de células utilizada, terapia imunossupressora e a idade dos pacientes (KOEHL, 2007).

3.3 IMPORTÂNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL NO TCTH

O estado nutricional pré -transplante é de fundamental relevância no prognóstico pós TCTH, sendo que quanto melhor nutrido o paciente estiver, menor o tempo com efeitos colaterais (MUSCARITOLI, 2002).

Os regimes de condicionamento usados para o TCTH têm vários efeitos no trato gastrointestinal. Pacientes experimentam uma ingestão oral reduzida por um ou mais dos seguintes motivos: anorexia, náusea, vômitos, diarreia, mucosite, mudança do paladar e em muitos casos existe a aversão a comida do hospital (HORSLEY, 2005).

Os pacientes submetidos ao TCTH apresentam déficit na ingestão alimentar desde o período de condicionamento, que se agrava na segunda e terceira semana após o transplante, quando o consumo alimentar não atinge 27% das recomendações calóricas e protéicas. Como resultado da baixa ingestão alimentar e do estado hipercatabólico é frequente os pacientes apresentarem balanço nitrogenado negativo e níveis reduzidos de albumina plasmática até a terceira semana após o TCTH (JUSTINO, 2004).

As necessidades nutricionais elevam-se como consequência do estado catabólico induzido pelo condicionamento, pela presença de sepse e pelas complicações como a DECH. O estado comprometido no período pré-transplante é um fator prognóstico negativo para os resultados do transplante, sendo que pacientes com melhor estado nutricional necessitam de menor tempo para a pega do enxerto (HADJIBABAIE, 2008; JUSTINO, 2004).

Pacientes de muito baixo peso e também os obesos têm sido considerados pacientes com risco de morte no período pós TCTH imediato, podendo também afetar a toxicidade e morbidade relacionadas ao tratamento. Além disso, um baixo índice de massa magra tem sido associado com um pior resultado e um maior tempo de hospitalização (ALBERTINI, 2010; HADJIBABAIE, 2008). Estudos mostram que pacientes obesos apresentam hiperglicemia durante o período de neutropenia, o que está associado com aumento do risco de infecções e de DECH agudo (FUJI, 2009).

Assim, uma avaliação nutricional inicial é mandatória em todos os pacientes, e um suporte nutricional adequado e individualizado deve ser aplicado para garantir o sucesso do transplante (MARTIN-SALCES, 2008).

3.4 COMPLICAÇÕES DO TCTH

3.4.1 Complicações infecciosas

Complicações infecciosas são a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes pediátricos que receberam TCTH. A incidência e gravidade das infecções correlacionam-se com o uso de terapia imunossupressora, o tempo de recuperação dos neutrófilos e reconstituição imune seguintes ao transplante. O risco de infecção é maior em pacientes que receberam TCTH alogênico do que autólogo, naqueles com DECH e com reconstituição imune demorada, especialmente após TCTH haploidêntico ou de células de cordão umbilical (STYCZYNSKI, 2008).

As infecções bacterianas são as mais frequentes, acometendo sítios como pulmão, seios da face e catéter (CASTRO JR, 2001). A incidência cumulativa de infecção bacteriana no dia 100 é em torno de 11%, sendo que 74% das bacteremias são causadas por gram positivos (DELANEY, 2009). A profilaxia antibacteriana com fluoroquinolonas tem mostrado efeito na redução de infecções relacionadas a mortalidade, episódios febris e infecções bacterianas (STYCZYNSKI, 2008).

As infecções virais são comuns no período pós-transplante, sendo que a infecção pelo citomegalovírus permanece uma das mais importantes complicações do TCTH, embora o impacto na morbidade e mortalidade tenha reduzido na última década pela melhora do seu manejo (LJUNGMAN, 2004).

A sorologia para CMV do doador e receptor e o tipo do doador são determinantes no risco de reativação ou doença por CMV. A reativação do CMV no dia 100 depois do transplante ocorre em aproximadamente 80% dos receptores CMV soropositivos, e em 28% dos receptores soronegativos que receberam um enxerto de um doador soropositivo, com um diferente risco de desenvolver doença por CMV, sendo de 5% de pacientes soronegativos com doadores soropositivos, de 14% de pacientes soropositivos com doadores soronegativos e de 12% de pacientes soropositivos com doadores soropositivos. O risco de reativação ou doença por CMV é maior em pacientes que receberam TCTH não aparentado e naqueles pacientes que desenvolveram DECH após o transplante (CASTAGNOLA, 2004). Estratégia preventiva para CMV inclui uso de produtos sanguíneos filtrados para pacientes CMV negativos que receberam transplante de doador negativo (STYCZYNSKI, 2008).

Outras complicações virais são menos comuns. Regimes contendo globulina anti-timocítica (GAT) têm sido associados com uma taxa mais elevada de reativações e infecções pelo vírus Epstein Barr (EBV). Outras infecções virais podem ser por vírus herpes simples humano (HHV6), vírus varicela zoster (VZV), vírus respiratórios e vírus associados à infecção do trato urinário (DELANEY, 2009). O aciclovir é usado como profilaxia para infecções por vírus herpes simples e varicela zoster (STYCZYNSKI, 2008).

A infecção fúngica tem aparecido como uma importante causa de morte entre os pacientes transplantados. A incidência de infecção fúngica invasiva em pacientes pediátricos varia de 6 a 12%, com uma taxa de mortalidade de 4 a 14% (DVORAK, 2005). Neutropenia prolongada, lesão da barreira mucosa por intensiva quimioterapia, uso de catéter, antibióticos de amplo espectro e DECH e seu tratamento são fatores associados com infecção fúngica invasiva (HOVI, 2000). A profilaxia antifúngica pode ser realizada com fluconazol ou voriconazol (STYCZYNSKI, 2008). Com o uso do fluconazol, a incidência de infecções causadas por *Candida* sp têm diminuído, porém as infecções causadas por *Candida* sp resistentes e outros fungos como *Aspergillus*, *Fusarium* e *Scedosporium* têm aumentado (DVORAK, 2005).

Profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* ou *carinii* deve ser dada para todos os pacientes submetidos ao TCTH alogênico, desde o transplante até seis meses após, ou enquanto durar a imunossupressão, ou seja, naqueles pacientes recebendo terapia com prednisona ou ciclosporina ou que tenham DECH crônico. A profilaxia também pode ser iniciada uma a duas semanas antes do transplante. A droga de escolha é sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ+TMP) com 3 doses semanais (CASTRO JR, 2001; DYKEWICZ, 2001).

3.4.2 Complicações cardiovasculares

Em comparação a outras complicações, as complicações cardíacas clinicamente evidentes são raras depois do TCTH. As complicações precoces cardíacas e cardiovasculares são determinadas principalmente por três fatores: condições e comorbidades cardíacas antes do transplante, fatores relacionados à doença de base e fatores relacionados ao transplante. Existem vários mecanismos diferentes de potencial dano da função miocárdica no transplante, incluindo regimes preparativos com altas doses de ciclofosfamida, antraciclina, com irradiação corporal total (TBI), anormalidades eletrolíticas e sepse (levando a falência de múltiplos órgãos com descompensação cardiopulmonar). Achados podem incluir alterações eletrocardiográficas (ECG) não-específicas como voltagem QRS total diminuída, arritmias, doença do pericárdio, doença valvar, diminuição da função ventricular esquerda assintomática, falência cardíaca congestiva e cardiomiopatia fatal. Endocardite é uma complicação incomum e está associada com alta mortalidade. A maioria das crianças que têm anormalidades cardíacas são assintomáticas e raramente limitam a qualidade de vida (EAMES, 1997; FARACI, 2008; TICHELLI, 2008).

3.4.3 Complicações respiratórias

Complicações pulmonares são relatadas em 30-60% dos pacientes que recebem TCTH e representam a maior causa de mortalidade, principalmente naqueles pacientes que necessitam de ventilação mecânica. A maior proporção desta complicação se deve a infecção (PETERS, 2005; ROWAN, 2012).

Anormalidades nos testes de função pulmonar são frequentemente vistas em crianças que receberam TCTH. Pacientes tratados com bleomicina, radioterapia ou cirurgia de tórax ou pulmão têm risco de desenvolver alteração pulmonar após o transplante. Idade

jovem, história de infecções pulmonares, asma ou outros problemas pulmonares, bussulfan, melfalan, ciclosporina e metotrexate podem aumentar a toxicidade pulmonar. Alta dose ou fração única de irradiação corporal total está associada com doença pulmonar restritiva. DECH crônico é o principal fator de risco implicado na redução da função pulmonar em crianças (FARACI, 2008).

As principais complicações pulmonares são: hemorragia alveolar difusa, pneumonia, trombo citolítico pulmonar, síndrome do distress respiratório perienxerto, infecção invasiva por fungo e bronquiolite obliterante (FARACI, 2008; PETERS, 2005).

3.4.4 Complicações endócrinas

Disfunção da tireóide tem sido relatada com certa frequência após TCTH. Irradiação corporal total na idade mais jovem, especialmente em meninas, é a principal responsável pela alteração tireoidiana. Avaliação da função tireoidiana, incluindo TSH e T4, deveria ser realizada antes do TCTH em todos os pacientes, especialmente naqueles tratados com radioterapia; e devem ser repetidos anualmente, especialmente durante os períodos de rápido crescimento (FARACI, 2008).

Hipotireoidismo compensado (síndrome da eutireóide doente), caracterizado pelo baixo nível sérico de T3 com concentrações normais de T4, é a complicação mais comum da tireóide que ocorre dentro de poucos meses após o transplante. Estudos mostram que uma natureza transitória de T3 baixo associado a secreção diminuída de TSH indica a ocorrência da síndrome de eutireóide doente durante os primeiros três meses, e sua normalização ocorre dentro do primeiro ano pós-transplante (MATSUMOTO, 2004).

Receptores de TCTH também têm um alto risco de hiperglicemia devido ao uso de esteróides para o tratamento de DECH, uso de nutrição parenteral total (NPT), drogas imunossupressoras e complicações infecciosas (FUJI, 2009). Uma alteração transitória da função das células β pancreáticas é uma complicação precoce bem conhecida após TCTH (COHEN, 2008).

Metabolismo anormal da glicose, como resistência a insulina, hiperglicemia, intolerância a glicose e diabetes ocorrem em torno de 39% dos pacientes com Anemia de Fanconi. Isto ocorre devido a vários fatores como: terapia com androgênio, níveis elevados de ferro ou a manifestação intrínseca (anormalidade genética) (GIRI, 2007).

3.4.5 Complicações hepáticas

Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crônica, doença veno-oclusiva (VOD), reativação de hepatite viral, sobrecarga de ferro como consequência de múltiplas transfusões, hepatite crônica e infecções oportunistas são as mais frequentes doenças que ocorrem após o TCTH (FARACI, 2008).

A doença veno-oclusiva representa uma frequente complicação durante as primeiras semanas após o TCTH. Ela é caracterizada por uma obstrução de pequenas veias intra-hepáticas e é causada por uma lesão inicial do endotélio sinusóide consequente a toxicidade das drogas do regime de condicionamento. A patologia da lesão inicia com uma lesão endotelial na zona 3 do ácino hepático, resultando em edema subendotelial em vênulas hepáticas, depósito de fibrina, microtromboses de fibrina, estreitamento e esclerose de vênulas, fibrose sinusoidal seguidos de necrose dos hepatócitos (MIANO, 2008; REISS, 2002).

A incidência de VOD na população pediátrica transplantada varia de 22 a 28%, com uma associação com mortalidade que alcança 47%. A variabilidade da incidência depende na maioria do tipo do regime de condicionamento, e muitas condições têm sido identificadas como fatores de risco para desenvolver VOD, como disfunção hepática pré-existente, doença avançada na época do transplante, idade menor que 5 anos, incompatibilidade HLA ou doador não aparentado, uso de regimes de condicionamento com altas doses, especialmente agentes alquilantes, bussulfan e irradiação corporal total, diagnóstico de osteopetrose ou linfocitose hemofagocítica (MIANO, 2008; REISS, 2002).

O início da VOD geralmente ocorre dentro dos primeiros 30 dias do TCTH, e os sintomas estão relacionados com a diminuição do fluxo hepático, o que leva a hepatomegalia, hipertensão portal e ascite. Outras características clínicas incluem icterícia, dor no quadrante superior direito e ganho de peso. A doença pode estar associada com falência de múltiplos órgãos e pode mostrar trombocitopenia e refratariedade à transfusão de plaquetas, envolvimento pulmonar (infiltrado pulmonar e efusão pleural), sintomas de lesão de SNC (encefalopatia e coma) e falência renal e cardíaca (MIANO, 2008).

O diagnóstico da VOD depende de critérios clínicos e pode ser confirmado por estudos complementares. O critério clínico mais utilizado é o critério modificado de Seattle, que inclui: hiperbilirrubinemia $> 2\text{mg}/100\text{ml}$ antes dos 30 dias pós-transplante e

pelo menos dois dos seguintes achados, hepatomegalia, ascite e ganho de peso maior que 5% do peso inicial (MIANO, 2008).

A heparina em infusão contínua em doses baixas, assim como o ácido ursodeoxicólico são usados como profiláticos em alguns centros. O tratamento da VOD é basicamente de suporte (CASTRO JR, 2001). A intervenção precoce com defibrotide (10mg/kg 6/6 horas) mostrou ser efetivo no tratamento em um grande número de pacientes afetados com VOD de alto risco (MIANO, 2008).

3.4.6 Complicações gastrointestinais

Entre as complicações mais comuns estão diarreia, mucosite, náusea e vômitos. A diarreia ocorre em quase a metade dos pacientes que receberam condicionamento quimioterápico em altas doses ou radioterapia e ocorre dentro das primeiras duas semanas após o transplante, e é principalmente causada por comprometimento das células intestinais de natureza secretória. A etiologia da diarreia aguda após a pega ou diarreia persistente é geralmente associada com DECH aguda e infecções bacterianas (principalmente *Clostridium difficile*) ou virais (geralmente CMV), e ocasionalmente permanecem de causa desconhecida (CASTRO JR, 2001; MARTIN-SALCES, 2008; TUNCER, 2012).

Os vômitos e náuseas são uma complicação frequente durante e após a quimioterapia de condicionamento. O tratamento é feito com antieméticos como a ondansetrona. Vômitos tardios podem estar associados à DECH ou infecção por CMV, herpes, fungo e *Helicobacter pylori* (CASTRO JR, 2001; TUNCER, 2012).

A mucosite é uma complicação comum durante o período inicial do transplante e é definida como uma inflamação da mucosa oral, faringe, esôfago, estômago e intestino. Varia desde uma hiperemia da mucosa até ulcerações e está associada a dor e ao risco aumentado de infecções. Agentes quimioterápicos que causam a mucosite incluem: bussulfan, melfalan e metotrexate. Causas infecciosas de mucosite incluem CMV, herpes, espécies de *Candida* e germes bacterianos. A mucosite pode contribuir para a piora do estado nutricional, sendo uma das principais indicações para a nutrição artificial, e sua incidência varia de 75 a 99%. É tratada com analgésicos e higiene oral (ALBERTINI, 2010; CASTRO JR, 2001; MARTIN-SALCES, 2008; TUNCER, 2012).

A incidência de sangramento tem sido reduzida (1-2%) devido à melhora dos cuidados pós-transplante, com o uso de profilaxia antiviral, antifúngica e para DECH (TUNCER, 2012).

3.4.7 Complicações renais

A cistite hemorrágica é caracterizada como uma síndrome de irritabilidade do trato urinário e hematúria, e é reconhecida como uma causa significativa de morbidade, hospitalização prolongada e, ocasionalmente de mortalidade, e sua incidência varia de 6 a 30% nos pacientes que receberam TCTH (CESARO, 2003; GORCZYNSKA, 2005).

A manifestação clínica varia desde hematúria microscópica até obstrução do trato urinário e algumas vezes falência renal (GORCZYNSKA, 2005; HALE, 2003). A forma precoce geralmente ocorre nas primeiras 72 horas após o transplante, e a forma tardia durante os primeiros 3 meses do transplante (CESARO, 2003; MIANO, 2008).

A forma precoce tem sido associada principalmente com a administração de ciclofosfamida e bussulfan. Estas drogas lesam o epitélio diretamente ou através de seus metabólicos (CESARO, 2003). A forma tardia tem sido associada com infecções virais, como o poliomavírus humano tipo BK ou JC e adenovírus (GORCZYNSKA, 2005; MIANO, 2008). Os fatores de risco em crianças são idade menor de 8 anos, doador não aparentado, sexo masculino e o uso de GAT (HALE, 2003; MIANO, 2008).

A profilaxia da cistite hemorrágica inclui um regime de condicionamento associado com hiperhidratação (3000ml/m²/dia) e o uso de MESNA (2-mercaptoethanesulfonato) (MIANO, 2008). O tratamento inclui hiperhidratação e suporte. Nos casos com coágulo vesical, irrigação da bexiga está indicada. Em casos graves, a administração de terapia com oxigênio hiperbárico ou cirurgia podem ser úteis. O uso de cidofovir para poliomavírus humano tipo BK parece encorajador no tratamento da cistite hemorrágica (CESARO, 2003; GORCZYNSKA, 2005; MIANO, 2008).

A hipertensão arterial é outra complicação do TCTH. Sua incidência varia de 11 a 31% nos primeiros 3 meses após o transplante, e está fortemente associada com o uso de ciclosporina e insuficiência renal aguda (HOLTHE, 2002).

A insuficiência renal aguda é uma das principais complicações dos primeiros três meses pós-transplante que pode contribuir com a mortalidade relacionada ao transplante. Sua incidência varia de 17 a 34%. Fatores de risco para a insuficiência renal aguda são: altos níveis de creatinina pré-transplante, transplante com incompatibilidade HLA ou

doador não aparentado, condicionamento com TBI, VOD, uso de ciclosporina, anfotericina B e foscarnet (HOLTHE, 1998; HOLTHE, 2002).

3.4.8 Complicações neurológicas

Complicações neurológicas são consideradas uma causa importante de morbidade e tem uma contribuição importante na mortalidade após TCTH. A incidência varia entre 11 a 59%, e a mortalidade alcança 10%. Contudo, estudos após autópsia mostram mais de 90% de anormalidades neuropatológicas nos pacientes que morreram após o transplante (KOH, 2010; WEBER, 2008). Complicações do sistema nervoso periférico pós-transplante são menos frequentes e têm uma incidência menor que 5% (BARBA, 2009).

Na grande maioria dos estudos, toxicidade relacionada a drogas e alterações metabólicas são a causa mais comum de complicações neurológicas após transplante. Mais especificamente, toxicidade de radiação ou drogas (principalmente fludarabina, bussulfan e ciclosporina), infecções resultantes de imunodeficiência e quebra de barreira tissular, sangramento devido trombocitopenia, corticóide para tratamento da DECH e recaída de doença em sistema nervoso central (BARBA, 2009; FARACI, 2002). Os principais sintomas neurológicos são convulsão e alteração do nível de consciência (BARBA, 2009).

Os principais fatores de risco são a fase da doença de base, transplante com incompatibilidade HLA, diagnóstico prévio avançado de LMA e presença da DECH aguda grau II ou mais (KOH, 2010; TEIVE, 2008).

3.4.9 Complicações autoimunes

O transplante de célula tronco hematopoiética interfere fundamentalmente com o sistema imune (DAIKELER, 2011). Citopenias autoimunes são complicações reconhecidas após o TCTH (PAGE, 2008). O mecanismo patogênico mais comum da hemólise aloimune é através da incompatibilidade de antígenos de células vermelhas, principalmente do sistema ABO entre doador e receptor. A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é definida como anticorpos produzidos pelo próprio sistema imune do doador contra antígenos de células vermelhas do doador (SANZ, 2007).

A incidência de AHAI em pacientes adultos pós-transplante é de 3-4% e em crianças em torno de 6%. O início ocorre de 92 a 687 dias, com uma mediana de 247 dias (PAGE,

2008). Os fatores de risco são: doador não aparentado e DECH crônico extenso (PAGE, 2008; SANZ, 2007).

A patogênese ainda é incerta. Pode ocorrer devido um efeito do tratamento da GAT no desenvolvimento do timo. Além disso, a profilaxia para DECH é realizada com ciclosporina, que é conhecida por inibir a deleção clonal timo-dependente, a qual interrompe a reconstituição do sistema imune. A ciclosporina também pode suprimir a interleucina-2 que é responsável pela proliferação e função reguladora das células T, que pode então levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes (DAIKELER, 2011; PAGE, 2008).

O tratamento é realizado com metilprednisolona e se necessário terapia com rituximab. Outros tratamentos ainda incluem imunoglobulina endovenosa e azatioprina. A média de tratamento é de 21 meses (PAGE, 2008).

3.5 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

3.5.1 Doença do enxerto contra hospedeiro aguda

A DECH aguda ocorre quando as células T transplantadas do doador reconhecem antígenos incompatíveis entre hospedeiro e o receptor. Liberação de citocinas inflamatórias leva a ativação das células T derivadas do doador, que se expandem e se transformam em células efetoras. A ativação dos linfócitos T leva a liberação de citocinas, recrutamento de células efetoras secundárias e destruição das células e tecidos (BALL, 2008).

A DECH aguda permanece umas das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças que receberam TCTH. A incidência da DECH de intensidade moderada a grave (graus II a IV) varia de 20 a 50%. Diferenças no HLA entre doador e receptor são o principal preditor da DECH. Outros fatores implicados são idade elevada do receptor, intensidade do condicionamento, diferença de sexo entre doador e receptor (receptor masculino e doadora feminina), idade do doador, fonte e dose de células, grau de paridade da doadora (aloimunizações), sorologia positiva para CMV, conteúdo de células T do enxerto e profilaxia para DECH (BALL, 2008; MACMILLAN, 2009).

A DECH aguda ocorre depois da pega do enxerto e arbitrariamente foi definida até 100 dias após o transplante, porém atualmente as manifestações clínicas são a melhor

definição, sendo descartado o tempo de aparecimento. Afeta predominantemente a pele, trato intestinal alto e baixo e fígado, e ocasionalmente olhos e mucosa oral (BALL, 2008; FARACI, 2012). A DECH é classificada de acordo com os sintomas clássicos e laboratoriais, descritos na tabela 1 (PRZEPIORKA, 1995).

TABELA 1: Estadiamento Clínico da DECH aguda

| Estágio | Alterações Cutâneas | Alterações Hepáticas (nível de bilirrubinas totais – mg/dl) | Alterações Gastrointestinais |
|---------|---|---|---|
| I | Rash maculopapular em < 25% da superfície corpórea | 2-3 | Diarréia de 500-1000 ml/dia ou náusea persistente |
| II | Rash maculopapular em 25-50% da superfície corpórea | 3-6 | Diarréia de 1000-1500 ml/dia |
| III | Rash maculopapular em > 50 % da superfície corpórea | 6-15 | Diarréia >1500 ml/dia |
| IV | Eritema generalizado com formação bolhosa | >15 | Dor abdominal severa associada ou não a íleo (obstrução intestinal) |

A biópsia dos tecidos envolvidos, embora de baixa sensibilidade, quando positiva é útil na confirmação do diagnóstico, especialmente nos casos de sinais pouco específicos (BALL,2008).

A profilaxia é feita com drogas como ciclosporina, metotrexate e tacrolimus. Usualmente as DECH grau II a IV são tratadas com a associação de corticóide (CASTRO JR, 2001).

3.5.2 Doença do enxerto contra hospedeiro crônica

A DECH crônica é uma doença de achados clínico-laboratoriais que lembra as doenças auto-imunes, e devido a imunodeficiência prolongada predispõe a infecções recorrentes e às vezes fatais. Na maioria das vezes é diagnosticada entre 3 a 4 meses após o transplante, e sua incidência varia de 30 a 50% e representa a maior causa de mortalidade

não associada a recaída e morbidade em pacientes que sobrevivem mais tempo. Por outro lado, a DECH crônica também tem um efeito do enxerto contra leucemia que diminuiu a chance de recaída da doença (CARLENS, 1998; ZECCA, 2002).

A DECH crônica pode ocorrer em uma extensão da DECH aguda diretamente ou com um intervalo livre de doença, ou se desenvolver sem o paciente ter sido acometido pela DECH aguda (CARLENS, 1998).

Os fatores de risco incluem: DECH aguda, doador com idade maior que 5 anos, receptor com idade maior que 5 anos, doadora feminina e receptor masculino e uso de TBI no condicionamento (ZECCA, 2002).

Usualmente envolve pele, fígado, olhos e mucosa oral, porém trato gastrointestinal, pulmão e sistema nervoso central também podem estar envolvidos. O aspecto da lesão de pele lembra o líquen plano com atrofia da epiderme e fibrose na derme, sem inflamação. Pode ocorrer esclerodermia generalizada, a qual, em situações graves leva a limitação de movimentos. Cerato-conjuntivite, fotofobia e boca seca são outras manifestações da DECH crônica (CASTRO JR, 2001).

A doença do enxerto crônica será diagnosticada quando houver pelo menos um sinal clínico diagnóstico ou pelo menos uma manifestação distintiva e confirmada por biópsia ou outros testes relevantes (FILIPOVICH, 2005). Será avaliada de acordo com sintomas clínicos e laboratoriais descritos na tabela 2 (CASTRO JR., 2001).

TABELA 2: Graduação clínico-laboratorial da DECH crônica

| |
|--|
| <p>DECH crônica limitada</p> <p>Um ou ambos os critérios</p> <p>1- Envolvimento de pele localizado</p> <p>2- Disfunção hepática devido a DECH crônico</p> |
| <p>DECH crônica extensa</p> <p>1- Envolvimento generalizado da pele ou</p> <p>2- Envolvimento localizado e/ou disfunção hepática devido a DECH crônico</p> <p>Mais</p> <p>3-A) Histologia hepática mostrando hepatite crônica, com necrose ou cirrose</p> <p>ou</p> <p>B) Envolvimento ocular ou</p> <p>C) Envolvimento das glândulas salivares ou mucosa oral demonstrados em</p> |

biópsia ou

D) Envolvimento de outros órgãos alvo

O DECH limitado na maioria das vezes não requer tratamento ou só terapia local, enquanto o extenso exige tratamento prolongado com terapia imunossupressora sistêmica (corticóides e ciclosporina) (CASTRO JR, 2001; FILIPOVICH, 1998).

4 MÉTODO DE PESQUISA

4.1 CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE PESQUISA

Quanto aos fins a pesquisa é aplicada, pois terá fins práticos com a aplicação dos resultados obtidos na melhoria do atendimento aos pacientes.

Quanto à fonte, esta é uma pesquisa documental, pois os dados nela utilizados serão coletados através da avaliação dos prontuários dos pacientes pela pesquisadora.

Trata-se um estudo retrospectivo, observacional e descritivo. Também se trata de uma pesquisa bibliográfica e documental, pois utilizaremos documentos (laudos técnicos) e dados de estudos semelhantes para realizar a fundamentação teórica.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA (PACIENTES E MÉTODOS)

4.2.1 Pacientes e Doadores

Trata-se de um estudo de análise retrospectiva dos prontuários médicos de 261 pacientes até 18 anos de idade que foram submetidos ao TCTH alogênico não aparentado, no período de 1995 a 2009 no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Do total de pacientes transplantados no período, 252 foram incluídos no estudo. Foram excluídos da avaliação 9 pacientes, 7 por dados incompletos no prontuário e 2 por terem sido submetidos a TCTH de sangue periférico.

Para a coleta de dados, os prontuários foram revisados pelo próprio pesquisador, sendo os seguintes dados avaliados: diagnóstico da doença de base, tipo de condicionamento e imunoprofilaxia realizados, tipo de células infundidas (sangue de cordão ou medula óssea) e número de células totais infundidas, pega do enxerto, recaída de doenças malignas, ocorrência de DECH, infecções e outras complicações, mortalidade até os 180 dias após TCTH e dados do doador, conforme apêndice 1.

Os pacientes foram divididos quanto ao diagnóstico em quatro grupos: doenças malignas, falência medular, imunodeficiências e erros inatos do metabolismo. Os pacientes com doenças malignas foram divididos em dois grupos em relação ao status da doença no

momento do transplante. Os pacientes que apresentavam doença em primeira e segunda remissão clínica foram considerados com doença precoce e os pacientes em terceira ou maior remissão e aqueles com doença refratária ou em recidiva foram considerados com doença avançada.

4.2.2 Análise de compatibilidade

A compatibilidade do HLA foi avaliada com base na tipificação dos antígenos do complexo maior de histocompatibilidade pertencentes às classes I e II, dos *loci* A, B, C, DR e DQ. Os antígenos da classe I – A, B e C, foram avaliados através do Método Sorológico, que é um método de linfotoxicidade dependente de complemento e que requer a incubação dos linfócitos de um indivíduo com um conjunto de anticorpos anti-HLA. O antígeno de classe II, DR e DQ, foi avaliado através do Método Molecular e por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) com seqüência de *primers* específicos ou com seqüência de oligonucleotídeos específicos (ZAGO, 2001). Durante o período do estudo as técnicas de tipificação do HLA mudaram de testes sorológicos para tipificação de DNA de alta resolução, sendo que só a partir de 2008 foi analisado de maneira rotineira o *locus* C.

Os pacientes que receberam transplante de medula óssea e apresentaram alguma incompatibilidade com seus doadores (9/10, 7/8 ou 5/6) foram classificados como tendo recebido transplante com incompatibilidade. Os pacientes que receberam transplante com células de cordão umbilical e apresentaram uma (5/6) ou nenhuma (6/6) incompatibilidade com seu doador, foram considerados como tendo recebido transplante compatível, visto que os dados publicados anteriormente não observaram diferenças estatisticamente significativas na SG, SLE e pega entre estes grupos (BARKER, 2001). Os pacientes que apresentavam duas incompatibilidades de HLA com seus doadores foram classificados como tendo recebido transplantes com incompatibilidades.

4.2.3 Avaliação de pega, DECH e recaída

A pega neutrofílica foi avaliada nos pacientes que sobreviveram mais de 28 dias pós-transplante e que apresentaram contagem absoluta de neutrófilos igual ou superior a $500/\text{mm}^3$ por 3 dias consecutivos. A pega plaquetária foi confirmada nos pacientes que apresentaram contagem igual ou acima de $20.000/\text{mm}^3$ por 3 dias consecutivos e que permaneceram sem transfusões por 7 dias (PETTERSON, 2009). Os pacientes que apresentaram apenas pega neutrofílica foram considerados com pega parcial do enxerto.

A pega do enxerto foi confirmada pela avaliação de quimerismo celular, realizada pelo método *variable number tandem repeat* (VNTR), sendo considerados com quimerismo completo os pacientes que apresentaram VNTR superior a 95%. Foi considerado um quimerismo misto quando o VNTR apresentou contagem superior a 5% e inferior a 95%. Os pacientes que apresentaram recuperação autóloga (recuperação da hematopoiese prévia ao transplante) na análise de quimerismo ou que não atingiram critérios de pega neutrofílica e plaquetária foram considerados com falha primária de pega.

A falha de enxertia tem sido arbitrariamente separada em dois grupos, dependendo do momento da ocorrência desta complicação. A falha primária é definida como a ausência de retorno da atividade hematopoiética após regime mieloablativo e a secundária, ou tardia a aquela que acontece após a pega inicial consolidada. As manifestações clínicas da rejeição são a recuperação da medula óssea autóloga ou pancitopenia, que pode chegar à aplasia de medula óssea (VOLTARELLI, 2010).

A recaída da doença foi avaliada pelos sintomas clínicos associados com a detecção de células leucêmicas no sítio acometido (medula óssea, líquido ou sítios extramedulares) por punção medular, de líquido ou biópsia.

A doença do enxerto contra o hospedeiro aguda foi avaliada nos pacientes com pega neutrofílica e de acordo com os sintomas clínicos e laboratoriais, descritos na tabela 1.

A DECH crônica foi avaliada nos pacientes com pega de enxerto sustentada e que sobreviveram por mais de 90 dias após o transplante, e foi classificada como limitada ou extensa, de acordo com os critérios de classificação de Shulman et al (1980), descritos na tabela 2.

4.2.4 Avaliação de sobrevida e mortalidade relacionada ao transplante

A sobrevida global foi calculada a partir da data do TCTH até a data do óbito ou do último contato.

A sobrevida livre de eventos foi calculada a partir da data do TCTH até a data da recaída da doença, do óbito ou do último contato, o que acontecer antes. Foram considerados como eventos para análise de sobrevida livre de eventos a recaída da doença ou ocorrência de óbito.

A mortalidade relacionada ao procedimento foi estudada nos pacientes que apresentaram óbito nos primeiros 180 dias do transplante, de qualquer causa que não a recaída da doença maligna.

4.2.5 Regimes de condicionamento e informações sobre doadores

Os pacientes receberam no regime de condicionamento as drogas comumente utilizadas no período da realização do TCTH, levando em consideração a doença de base, a fonte de células e a presença de incompatibilidades. A escolha do regime de profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro também levou em consideração os fatores acima citados (tabela 3).

O esquema de imunoprofilaxia mais freqüentemente utilizado nos pacientes que receberam TCTH com células de medula óssea foi ciclosporina 3mg/kg iniciada no dia -1 do condicionamento e metotrexate (MTX) 15mg/m² no dia +1 e 10mg/m² nos dias +3, +6 e +11. Para pacientes que receberam transplante com células de sangue de cordão umbilical, o esquema mais utilizado foi ciclosporina 3mg/kg iniciada no dia -1 do condicionamento e corticóide 1mg/kg.

O uso de globulina anti-timocítica também foi analisado.

TABELA 3 – REGIMES DE CONDICIONAMENTO E IMUNOPROFILAXIA

Condicionamento:

CFA+FLU

CFA+TBI

CFA+BU

CFA+BU+MEL

Outros

Imunoprofilaxia:

CSA+MTX

CSA+ CTC

Outras

4.2.6 Cuidados de suporte

A maioria dos pacientes foi transplantado em quarto isolado, com filtro de ar tipo HEPA. Todos os pacientes tiveram cateter central de longa permanência. Todos os pacientes receberam profilaxia antiviral com aciclovir, antifúngica com fluconazol ou anfotericina B e profilaxia contra infecção por *pneumocistis jiroveci* ou *carinni* com sulfametoxazol+trimetopim. Esta última profilaxia em alguns casos foi mantida por pelo

menos 6 meses após o transplante (tabela 4). O fator estimulante de granulócito (5-10 mcg/kg/dia) foi iniciado para alguns pacientes até a pega neutrofílica.

TABELA 4- TIPO DE PROFILAXIA ANTIMICROBIANA UTILIZADA

| ANTIMICROBIANOS |
|---|
| ACICLOVIR + FLUCONAZOL + SMZ+TMP |
| ACICLOVIR + FLUCONAZOL + SMZ+TMP+ LEVOFLOXACINO |
| ACICLOVIR + FLUCONAZOL + SMZ+TMP+ FLOXACINO |
| OUTROS |

A ocorrência de febre durante a fase de neutropenia foi tratada com antibioticoterapia de amplo espectro e modificada nos casos de persistência da febre ou resultados de hemoculturas positivas (infecções comprovadas). As infecções foram classificadas em grave quando foram associadas a óbito ou com comprometimento clínico importante como, necessidade de inotrópicos ou ventilação mecânica, choque ou falência de órgãos.

As infecções virais foram classificadas como replicação viral (presença de PCR positiva no sangue e ausência de doença clínica) ou doença. A doença viral foi definida por sinais clínicos e/ou exames confirmatórios como biópsia ou PCR.

Infecção fúngica foi classificada conforme o Consenso Revisado de 2008 pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/ MSG) Consensus Group*. Pacientes com imagem radiológica sugestiva de infecção por fungo foram tratados intensivamente com terapia antifúngica. Nos casos de estabilidade clínica do paciente, exame confirmatório por biópsia foi realizado.

A hemorragia foi classificada em grave (quando o paciente apresentou sinais de alteração hemodinâmica) ou leve.

Transfusões sanguíneas foram realizadas para manter contagem de hemoglobina maior de 8-9 mg/L e contagem plaquetária superior a 20.000/mm³. As transfusões de plaquetas foram realizadas com plaquetas coletadas por aférese ou plaquetas randomizadas.

Os pacientes que desenvolveram DECH aguda de grau superior a II, quando possível, eram submetidos a biópsia para confirmação diagnóstica e recebiam tratamento com

corticóide (metilprednisolona ou prednisona) 2mg/Kg. Os pacientes que não evoluíram com melhora clínica receberam tratamento adicional com outros medicamentos como basiliximab (inibidor do receptor da Interleucina 2) e micofenolato mofetil.

Os pacientes que desenvolveram DECH crônica de grau extenso foram tratados com corticóide (prednisona) 1mg/Kg. Nos casos de não melhora, a dose de corticóide era aumentada para 2mg/kg ou terapia adicional era iniciada com micofenolato mofetil, azatioprina ou fotoférese extracorpórea, de acordo com a localização e sintomas.

4.2.7 Análise de recuperação linfocitária

Para análise da recuperação linfocitária, foram avaliadas as contagens de linfócitos no hemograma realizado no dia +30 e no dia +100 após o TCTH. Foi considerada recuperação linfocitária adequada uma contagem total de linfócitos superior a $300/\text{mm}^3$ no hemograma coletado no dia +30 e superior a $750/\text{mm}^3$ no dia +100. O valor de corte dos linfócitos foi escolhido com base em literatura publicada anteriormente (KIM, 2004; MORANDO, 2011).

Quando o hemograma completo (com contagem linfocitária) não estava disponível no dia + 30, foi utilizada a contagem de linfócitos coletada no dia +29 ou +31. Para a avaliação da contagem de linfócitos no dia +100 pós TCTH, se esta não estava disponível, foi utilizado o hemograma dos dias +99 ou +101. Pacientes com contagem granulocítica baixa, que não permitia a contagem diferencial ou aqueles que não tinham apresentado pega do enxerto até o dia da coleta do exame para avaliação da contagem linfocitária, foram classificados no grupo com contagem inferior a $300/\text{mm}^3$.

4.2.8 Análise da nutrição

O estado nutricional foi avaliado através de peso e estatura que constavam nos prontuários e, após foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), com a seguinte equação: $\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$. O IMC foi avaliado através de curvas da WHO Growth e os pacientes foram classificados em: desnutrido (quando abaixo do percentil 3), eutrófico (entre o percentil 3 e 85), sobrepeso (entre o percentil 85 e 97) e obeso (acima do percentil 97).

Foi calculada a variação de peso, considerando a diferença percentual entre o peso aos 180 dias pós TCTH em relação ao peso pré TCTH, sendo considerada uma perda de peso grave quando esta foi superior a 10% (ROMBEAU, 1989). A classificação da variação de

peso usada neste trabalho de manutenção de peso, perda de peso de 1 a 5%, perda de peso de 5 a 10%, perda >10% de peso e ganho de peso foi baseada em uma monografia realizada no próprio serviço previamente (CAMPOS, 2009).

4.2.9 Análise estatística

Para a análise univariada de sobrevida, na comparação entre grupos, foi considerado o teste de Log-rank. Para a avaliação conjunta das variáveis em relação ao tempo de sobrevida foi ajustado um modelo de regressão de Cox stepwise com eliminação backward ($p=0,05$ para retirada). As estimativas de sobrevida foram calculadas usando-se o método de Kaplan-Meier. Na avaliação da associação entre variáveis de interesse e os desfechos de pega de neutrófilos, pega de plaquetas, DECH aguda, DECH crônica e recaída, foi considerado o ajuste do modelo de Fine e Gray, tendo o óbito como risco competitivo. Curvas de incidência cumulativa foram apresentadas para as comparações entre as fontes de células (medula óssea e sangue de cordão). A associação entre variáveis qualitativas dicotômicas foi avaliada pelo teste exato de Fisher. Valores de $p<0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa STATA v.12.0.

5 RESULTADOS

5.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA GERAL DA AMOSTRA

5.1.1 Características dos pacientes

Constituíram a amostra do estudo 252 pacientes com mediana de idade de 8 anos, variando de 0,2 a 18 anos (IC 95% = 1,0 – 15,0). Trinta e quatro pacientes tinham idade igual ou menor a 1 ano com média de 10,8 + 2,2 meses (IC 95% = 10,0 – 11,6). Cento e cinquenta e quatro pacientes eram do sexo masculino (61,1%) e 98 do sexo feminino (38,9%). A maioria (197 casos ou 78,2%) era de etnia branca, 49 (19,4%) negra, 03 (1,2%) indígena e 03 (1,2%) oriental.

O Gráfico 1 ilustra a distribuição das doenças na amostra estudada.

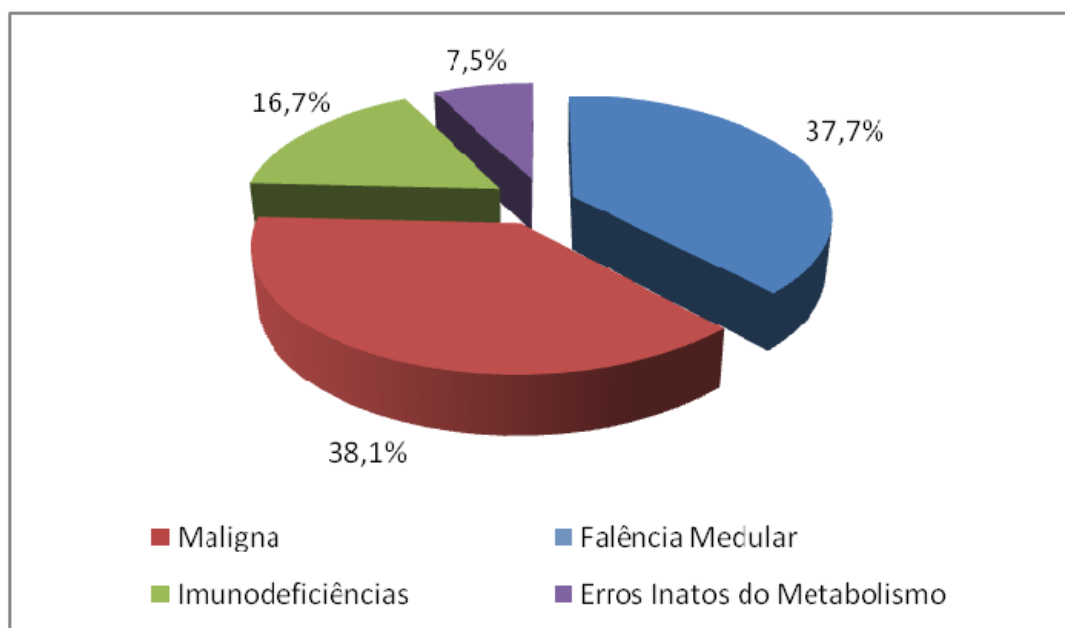


GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS NA AMOSTRA ESTUDADA

Os diagnósticos foram principalmente de Anemia de Fanconi (28,6%), Leucemia Linfóide Aguda (16,3%), Síndrome de Wiscott-Aldrich (9,1%), Leucemia Mielóide Aguda (9,1%), Leucemia Mielóide Crônica (6,7%) e Anemia Aplástica Severa (5,6%).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS

| DIAGNÓSTICO | n | % |
|-------------------------------|----|------|
| Anemia de Fanconi | 72 | 28,6 |
| LLA | 41 | 16,3 |
| SWA | 23 | 9,1 |
| LMA | 23 | 9,1 |
| LMC | 17 | 6,7 |
| AAS | 14 | 5,6 |
| SCID | 10 | 4,0 |
| Adrenoleucodistrofia | 09 | 3,6 |
| MDS | 09 | 3,6 |
| LMMJ | 06 | 2,4 |
| Osteopetrose | 05 | 2,0 |
| Linfocitose Hemofagocítica | 04 | 1,6 |
| Anemia Blackfan Diamond | 04 | 1,6 |
| Púrpura Amegacariocítica | 02 | 0,8 |
| Mucopolissacaridose tipo VI | 02 | 0,8 |
| Mucopolissacaridose tipo I | 02 | 0,8 |
| Síndrome de Kostmann | 02 | 0,8 |
| Síndrome Chediak-Higashi | 02 | 0,8 |
| Anemia Falciforme | 01 | 0,4 |
| Def. Receptor Gama Interferon | 01 | 0,4 |
| Beta Talassemia Major | 01 | 0,4 |
| Mucopolissacaridose tipo II | 01 | 0,4 |
| Disqueratose Congênita | 01 | 0,4 |

Considerando os 96 casos com LMC, LMA, LLA, MDS e LMMJ, em 64 casos (66,7%) a doença estava em fase precoce e em 32 casos (33,3%) em fase avançada.

A sorologia (Ig G) para citomegalovírus foi positiva em 182 (72,2%) pacientes antes do transplante, o que significa que estes pacientes tiveram contato prévio com o vírus.

A maioria dos pacientes era eutrófica (157 ou 62,3%), os demais eram 37 obesos (14,7%), 29 desnutridos (11,5%) e 29 com sobrepeso (11,5%).

5.1.2 Características do transplante

Em 249 casos o sexo do doador era conhecido, sendo 139 masculinos (55,8%) e 110 feminino (44,2%). Incompatibilidade de sexo foi observada em 124 casos (49,8%) e em 125 não (50,2%).

Incompatibilidade na tipagem sanguínea ABO foi registrada em 150 dos 252 casos (59,5%).

HLA no grupo medula óssea foi classificado como sem incompatibilidade em 71 casos (60,2%) de 118 casos avaliados, e HLA no grupo sangue de cordão umbilical em 76 (56,7%) de 134 casos.

A fonte do transplante foi de medula óssea em 118 casos (46,8%) e de sangue de cordão umbilical em 134 casos (53,2%).

Na Tabela 6 está apresentada a distribuição do tipo de condicionamento utilizado.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DO TIPO DE CONDICIONAMENTO UTILIZADO

| CONDICIONAMENTO | n | % |
|-----------------|-----|------|
| CFA + TBI | 106 | 42,4 |
| CFA + BU | 47 | 18,8 |
| CFA + FLU | 58 | 23,2 |
| CFA + BU + MEL | 08 | 3,2 |
| OUTROS | 31 | 12,4 |

A Globulina anti-timocítica foi utilizada em 174 pacientes (69,0%).

Na Tabela 7 está apresentada a distribuição do tipo de profilaxia antibiótica utilizada.

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DO TIPO DE PROFILAXIA ANTIBIÓTICA UTILIZADA

| ANTIBIÓTICOS | n | % |
|--|-----|------|
| ACICLOVIR + FLUCONAZOL + SMZ+TMP | 176 | 69,8 |
| ACICLOVIR + FLUCONAZOL + SMZ+TMP + LEVOFLOXACINO | 40 | 15,9 |
| ACICLOVIR + FLUCONAZOL + SMZ+TMP + FLOXACINO | 23 | 9,1 |
| OUTROS | 13 | 5,2 |

Sulfametoxazol-trimetoprim pós-condicionamento foi utilizado em 190 pacientes (75,4%).

Na Tabela 8 está apresentada a distribuição do tipo de imunoprofilaxia utilizada.

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DO TIPO DE IMUNOPROFILAXIA UTILIZADA

| IMUNOPROFILAXIA | n | % |
|----------------------------|-----|------|
| CICLOSPORINA + METOTREXATE | 144 | 57,1 |
| CICLOSPORINA + CORTICÓIDE | 91 | 36,1 |
| OUTROS | 17 | 6,7 |

Quanto ao uso de metotrexate, 104 pacientes não fizeram uso (41,3%). Dos pacientes que fizeram uso, 113 pacientes fizeram 4 doses (44,8%) e 35 pacientes (13,9%) fizeram 3 doses ou menos.

Na Tabela 9 está apresentada a distribuição do número de células utilizadas.

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CÉLULAS UTILIZADAS NO TCTH

| NÚMERO DE CÉLULAS TRANSPLANTADAS POR KG | MEDIANA (MIN-MAX) | IC 95% |
|---|-------------------|------------|
| TNCX10 ⁸ DE MEDULA ÓSSEA | 4,4 (0,3 – 10,8) | 2,4 – 7,9 |
| TNCX10 ⁷ DE SANGUE CORDÃO | 5,2 (1,4 – 36,5) | 2,9 – 10,9 |
| CD34X10 ⁵ DE SANGUE CORDÃO | 1,3 (0,1 – 11,4) | 0,2 – 3,8 |

O Gráfico 2 ilustra a alteração de peso corporal observada.

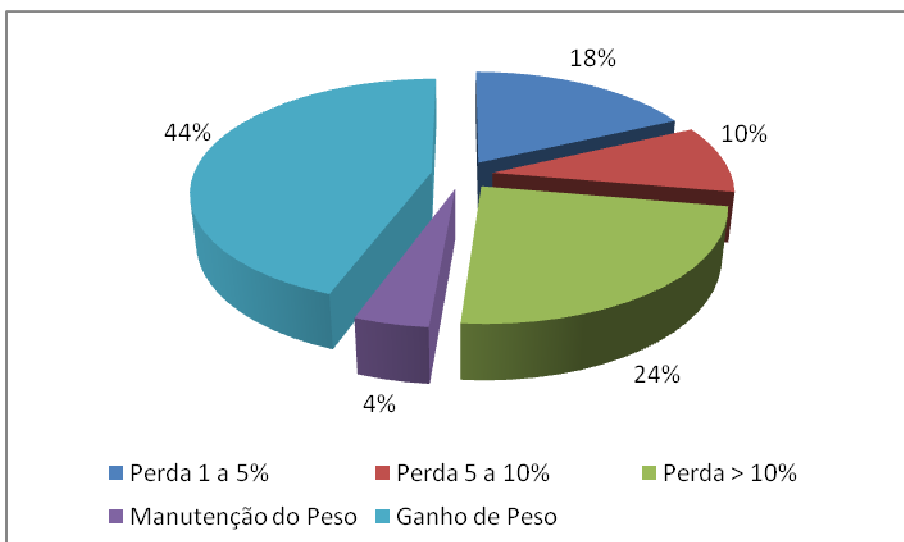


GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DE ALTERAÇÃO DE PESO CORPORAL

Cento e trinta um pacientes (52,0%) receberam nutrição parenteral total em mediana por 21 dias, variando de 1,0 a 139,0 dias (IC 95% = 10,0 – 53,0).

Pega do enxerto foi observada em 181 pacientes de 234 casos avaliáveis (77,4%), sendo completa em 154 casos (85,1%) e parcial em 27 casos (14,9 %). Recuperação autóloga ocorreu em 22 pacientes (8,7%).

Rejeição ocorreu em 60 de 234 casos avaliáveis (25,6%). A rejeição foi primária em 53 vezes (88,3%) e secundária em 07 (11,7%), em mediana com 43 dias, variando de 31,0 a 133,0 dias.

Em média os pacientes apresentaram número de neutrófilos igual ou superior a 500 com 24 dias, variando de 11,0 a 43,0 dias, e para atingirem número de plaquetas igual ou superior a 20.000 necessitaram em mediana 31 dias, variando de 10,0 a 158,0 dias (IC 95% = 18,0 – 63,0).

G-CSF foi utilizado em 131 de 252 casos (52,0%).

Em 137 de 234 casos avaliáveis (58,5%) houve recuperação do número de linfócitos superior a 300 no dia + 30 e em 110 de 162 casos avaliáveis (67,9%) superior a 750 no dia + 100.

Febre em vigência de neutropenia foi observada em 248 pacientes (98,4%).

5.1.3 Complicações

Infecção bacteriana ocorreu 206 vezes (81,7%), microbiologicamente comprovada em 141 casos (68,4%) e considerada grave em 56 casos (27,2%). Nas hemoculturas positivas a principal bactéria isolada foi o Estafilococo não produtor de coagulase em 43 casos (20,9%).

TABELA 10- AGENTES CAUSADORES DAS INFECÇÕES BACTERIANAS

| Bactéria | Frequência | Percentual* |
|---|------------|-------------|
| ENPC/sg | 43 | 20,9 |
| <i>Enterococcus</i> sp/sg | 24 | 11,7 |
| <i>Clostridium difficile</i> /fezes | 17 | 8,3 |
| <i>Escherichia coli</i> /sg | 13 | 6,3 |
| <i>Klebsiela</i> sp/sg | 11 | 5,3 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> /sg | 10 | 4,9 |
| <i>Bacillus</i> sp/sg | 8 | 3,9 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> /sg | 7 | 3,4 |
| <i>Enterobacter</i> sp/sg | 6 | 2,9 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> /fezes | 5 | 2,4 |
| <i>Acinetobacter</i> sp/sg | 5 | 2,4 |
| <i>Pseudomonas</i> sp/ fezes | 5 | 2,4 |
| <i>Streptococcus viridans</i> /sg | 4 | 1,9 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> /sg | 4 | 1,9 |
| <i>Escherichia coli</i> /urina | 3 | 1,5 |
| <i>Pseudomas aeruginosa</i> / sg | 3 | 1,5 |
| <i>Enterococcus</i> sp/urina | 3 | 1,5 |
| <i>Serratia marcescens</i> /sg | 3 | 1,5 |
| BAAR/pele | 2 | 1,0 |
| <i>Micobacterium</i> sp/sg | 2 | 1,0 |
| <i>Micrococcus</i> sp/sg | 2 | 1,0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA/sg | 2 | 1,0 |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> /sg | 2 | 1,0 |
| <i>Corynebacterium</i> sp/sg | 2 | 1,0 |
| <i>Escherichia coli</i> ESBL/ urina | 2 | 1,0 |
| <i>Micobacteiium</i> sp/ medula óssea | 2 | 1,0 |
| <i>Klebsiela</i> sp ESBL/sg | 1 | 0,5 |
| <i>Salmonella</i> sp/sg | 1 | 0,5 |
| <i>Klebsiella</i> sp ESBL/urina | 1 | 0,5 |
| <i>Citrobacter ferindri</i> /sg | 1 | 0,5 |
| <i>Aeromonas</i> sp/sg | 1 | 0,5 |

| | | |
|---------------------------------------|---|-----|
| <i>Escherichia coli</i> ESBL/ sg | 1 | 0,5 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL/ sg | 1 | 0,5 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> / urina | 1 | 0,5 |
| <i>Moraxella</i> sp/ sg | 1 | 0,5 |
| <i>Micobacterium</i> sp/colon | 1 | 0,5 |

*Percentual calculado sobre o total de casos com infecção bacteriana (n=206)

Infecção viral foi registrada em 164 casos (65,1%), sendo considerada replicação viral em 48 vezes (29,3%), doença em 57 vezes (34,8%) e ambas em 59 vezes (36,0%).

O vírus isolado mais comum foi o CMV. O CMV/sg (pelo método de antigenemia) foi observado 204 vezes nos 164 pacientes que tiveram infecção viral; sendo assim, a taxa de ocorrência deste vírus foi de 1,3 vezes por paciente.

TABELA 11- AGENTES CAUSADORES DAS INFECÇÕES VIRAIS

| Vírus | Frequência | Percentual* |
|-----------------------|------------|-------------|
| Herpes | 39 | 23,8 |
| Parainfluenza /coriza | 26 | 15,9 |
| Herpes zoster | 19 | 11,6 |
| RSV/ coriza | 17 | 10,4 |
| Poliomavirus/urina | 13 | 7,9 |
| CMV/ intestino | 7 | 4,3 |
| EBV/ intestino | 10 | 6,1 |
| Rotavirus/fezes | 10 | 6,1 |
| Influenza A/coriza | 6 | 3,7 |
| EBV/sg | 15 | 9,1 |
| Varicela | 3 | 1,8 |
| Adenovirus/coriza | 4 | 2,4 |
| EBV/pulmão | 3 | 1,8 |
| CMV/pulmão | 2 | 1,2 |
| EBV/ linfonodo | 4 | 2,4 |
| Adenovirus/sg | 2 | 1,2 |
| CMV/LCR | 2 | 1,2 |
| Herpes/ LCR | 1 | 0,6 |
| Coronavirus/coriza | 1 | 0,6 |

*Percentual de casos com infecção viral (n=164)

Infecção fúngica foi vista em 74 casos (29,4%), provada em 27 vezes (60,0%), provável em 02 vezes (4,4%) e possível em 16 vezes (35,6%). O principal fungo confirmado foi o *Aspergillus* sp.

Candidíase oral ocorreu em 43 pacientes (58,1%).

TABELA 12- AGENTES CAUSADORES DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

| Fungos | Frequência | Percentual* |
|---------------------------------|------------|-------------|
| Confirmados | | |
| <i>Aspergillus</i> sp/biópsia | 12 | 16,4 |
| <i>Fusarium</i> sp/pele e ou sg | 8 | 10,8 |
| <i>Candida</i> sp/sg | 5 | 6,8 |
| <i>Candida</i> sp/fezes | 2 | 2,7 |
| Provável ou possível | | |
| Fungo/ TAC pulmão | 20 | 27 |
| Fungo/ TAC seios face | 1 | 1,4 |
| Fungo/ TAC SNC | 1 | 1,4 |
| Fungo/ fezes | 2 | 2,7 |
| Fungo/ intestino | 1 | 1,4 |
| Murcomicose/pele | 1 | 1,4 |
| Levedura/sg | 1 | 1,4 |

*Percentual de casos com infecção fúngica (n=74)

Infecção por outros agentes foi observada em 16 pacientes (6,3%), confirmada em oito casos, sendo o mais comum o *Toxoplasma gondii* (11 casos).

Na tabela 13 estão apresentadas as frequências de complicações observadas em ordem decrescente.

TABELA 13 - COMPLICAÇÕES APÓS O TCTH

| COMPLICAÇÕES | n (%) |
|-------------------------|-------------|
| Mucosite | 221 (87,7%) |
| Renais | 185 (73,4%) |
| DECH | 90 (49,7%) |
| Gastrointestinais | 96 (38,1%) |
| Respiratórias | 67 (26,6%) |
| Hemorragia | 61 (24,2%) |
| Sistema Nervoso Central | 55 (21,8%) |
| Hepáticas | 42 (16,7%) |
| Cardíacas | 22 (8,7%) |
| Endócrinas | 13 (5,2%) |
| Autoimunes | 09 (3,6%) |

Complicações cardíacas ocorreram em 22 pacientes (8,7%), sendo a complicação mais frequente a insuficiência cardíaca (08 casos ou 36,4%), seguida de choque séptico (05 casos, 22,7%) e disfunção de ventrículo esquerdo (02 casos, 9,1%).

TABELA 14- COMPLICAÇÕES CARDÍACAS

| Descrição das complicações cardíacas | Frequência | Percentual* |
|--------------------------------------|------------|-------------|
| ICC | 8 | 36,4% |
| Choque séptico | 5 | 22,7% |
| Disfunção VE | 2 | 9,1% |
| Derrame pericárdico | 2 | 9,1% |
| Hipertensão pulmonar | 2 | 9,1% |
| PCR causa indefinida | 1 | 4,5% |
| Choque hemorrágico | 1 | 4,5% |
| Choque anafilático | 1 | 4,5% |
| BAV total | 1 | 4,5% |
| Trombo jugular interna | 1 | 4,5% |

*Percentual calculado sobre o total de casos que tiveram complicações cardíacas (n=22)

Complicações respiratórias foram vistas em 67 pacientes (26,6%) caracterizadas por insuficiência respiratória em 34 casos (50,7%), seguida de bronquiolite pós viral em 15 casos (22,4%)/obliterante em 3 casos (4,5%) e SARA (7 casos, 10,4%). Em 44 de 67

pacientes (65,7%) houve necessidade de ventilação mecânica, em mediana por 4 dias, variando de 1,0 a 30,0 dias (IC 95% = 1,0 – 21,0).

TABELA 15- COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

| Descrição das complicações respiratórias | Frequência | Percentual |
|--|------------|------------|
| Insuficiência respiratória | 34 | 50,7% |
| Bronquiolite pós viral | 15 | 22,4% |
| SARA | 7 | 10,4% |
| Derrame pleural | 6 | 9,0% |
| Hemorragia pulmonar | 4 | 6,0% |
| Pneumotórax | 4 | 6,0% |
| Bronquiolite obliterante | 3 | 4,5% |
| Hemotórax | 1 | 1,5% |

*Percentual calculado sobre o total de casos que tiveram complicações respiratórias (n=67)

Complicações endócrinas ocorreram em 13 pacientes (5,2%), predominantemente caracterizada por diabetes em 11 casos (84,6%), sendo 9 casos em pacientes com Anemia de Fanconi; os outros 2 casos foram de insuficiência supra-renal (em pacientes com SCID e mucopolissacaridose tipo VI).

Complicações hepáticas foram registradas em 43 casos (17,0%), marcadas principalmente por toxicidade (27 casos, 64,3%), VOD (14 casos, 33,3%) e insuficiência hepática (2 casos, 4,8%).

TABELA 16- COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS

| Descrição das complicações hepáticas | Frequência | Percentual* |
|--------------------------------------|------------|-------------|
| Toxicidade | 27 | 64,3% |
| VOD | 14 | 33,3% |
| Insuficiência hepática | 2 | 4,8% |

*Percentual calculado sobre o total de casos que tiveram complicações hepáticas (n=43)

Hemorragia foi vista em 61 pacientes (24,2%), leve em 28 casos (45,9%) e grave em 33 (54,1%). Os focos de hemorragia foram predominantemente intestinal (27 casos, 44,3%), gástrica (22 casos, 36,1%) e nasal (11 casos, 18,0%).

TABELA 17- DESCRIÇÃO DO LOCAL DA HEMORRAGIA

| Descrição da hemorragia | Frequência | Percentual* |
|-------------------------|------------|-------------|
| Intestinal | 27 | 44,3% |
| Gástrica | 22 | 36,1% |
| Epistaxe | 11 | 18,0% |
| SNC | 8 | 13,1% |
| Pulmonar | 8 | 13,1% |
| CIVD | 3 | 4,9% |

*Percentual calculado sobre o total de casos que tiveram hemorragia (n=61)

Complicações gastrointestinais ocorreram em 96 pacientes (38,1%), marcadas principalmente por diarreia (85 casos, 88,5%), esofagite (14 casos, 14,6%), gastrite (8 casos, 8,3%). Entre os germes identificados, os principais foram: *Clostridium difficile* (32%), rotavírus (16%), EBV (12%), *Giardia lamblia* e *Pseudomonas aeruginosa* (10%) e CMV (8%). Mucosite ocorreu em 221 pacientes (87,7%), sendo considerada leve (graus 1 e 2) em 127 casos (57,5%) e grave (graus 3 e 4) em 94 casos (42,5%).

TABELA 18- COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS

| Descrição das complicações gastrointestinais | Frequência | Percentual |
|--|------------|------------|
| Diarreia | 85 | 88,5% |
| Esofagite | 14 | 14,6% |
| Gastrite | 8 | 8,3% |
| Obstrução intestinal | 4 | 4,2% |
| Tiflíte | 3 | 3,1% |
| Úlcera intestino | 3 | 3,1% |
| Pancreatite | 2 | 2,1% |
| Apendicite supurada | 1 | 1,0% |
| Plicoma anal | 1 | 1,0% |
| Tuberculose intestinal | 1 | 1,0% |
| Linfoma de grandes células em delgado (EBV), | 1 | 1,0% |

*Percentual calculado sobre o total de casos que tiveram complicações gastrointestinais (n=96)

Complicações renais atingiram 185 pacientes (73,4%), com 181 casos de HAS (97,8%). Cistite hemorrágica ocorreu em 25 casos (13,5%) e IRA em 18 casos (9,7%). A cistite hemorrágica ocorreu em mediana no 31º dia, variando de 5,0 a 115,0 dias (IC 95% = 12,0 – 60,0) e em 12 casos foi identificado o poliomavírus.

TABELA 19- COMPLICAÇÕES RENAIIS

| Descrição das complicações renais | Frequência | Percentual* |
|-----------------------------------|------------|-------------|
| HAS | 181 | 97,8% |
| Cistite hemorrágica | 25 | 13,5% |
| IRA | 18 | 9,7% |
| Sd. hemolítico-urêmico | 2 | 1,1% |
| TNA | 2 | 1,1% |

*Percentual calculado sobre o total de casos que tiveram complicações renais (n=185)

Complicações do SNC foram observadas em 55 pacientes (21,8%), com 22 casos de crise convulsiva isolada (40,0%) ou associada a outras condições, totalizando 51 casos (92,7%). A crise convulsiva ocorreu com 31,5 dias, em mediana, variando de 3,0 a 157,0 dias (IC 95% = 8,0 – 88,0). Outras causas foram: AVC, encefalopatia e sangramento do SNC com 3 casos cada (5,5%, cada).

TABELA 20- COMPLICAÇÕES DO SNC

| Descrição das complicações do SNC | Frequência | Percentual |
|-----------------------------------|------------|------------|
| Crise convulsiva | 51 | 92,7% |
| AVC | 3 | 5,5% |
| Encefalopatia | 3 | 5,5% |
| Sangramento SNC | 3 | 5,5% |
| Edema cerebral | 2 | 3,6% |
| Hidrocefalia | 2 | 3,6% |
| Vasculite | 2 | 3,6% |
| Rombencefalite viral | 1 | 1,8% |
| Polineuropatia axonal motora | 1 | 1,8% |

*Percentual calculado sobre o total de casos que tiveram complicações do SNC (n=55)

Complicações autoimunes foram registradas em apenas 09 casos (3,6%): anemia hemolítica autoimune (03 casos), plaquetopenia refratária (02 casos) e neutropenia autoimune, mielotoxicidade, púrpura trombocitopênica trombótica e discrasia sanguínea, 01 caso cada uma, em mediana com 104,0 dias, variando de 11,0 a 172,0 dias (IC 95% = 11,0 – 172,0).

TABELA 21- COMPLICAÇÕES AUTOIMUNES

| Descrição das complicações autoimunes | Frequência | Percentual |
|---------------------------------------|------------|------------|
| Anemia hemolítica autoimune | 3 | 33,3 |
| Plaquetopenia refratária | 2 | 22,2 |
| Neutropenia autoimune | 1 | 11,1 |
| Mielotoxicidade | 1 | 11,1 |
| Púrpura trombocitopênica trombótica | 1 | 11,1 |
| Discrasia sanguínea | 1 | 11,1 |
| Total | 9 | 100,0 |

5.1.4 DECH

DECH aguda foi observada em 88 de 181 casos avaliáveis (48,6%), ocorrendo em mediana com 29,0 dias, variando de 29,0 a 120,0 dias (IC 95% = 29,0 – 52,0). A tabela 22 mostra a incidência dos locais acometidos.

TABELA 22- LOCAL DA DECH AGUDA

| Local da DECH aguda | Frequência | Percentual |
|--------------------------|------------|------------|
| Pele | 42 | 47,7 |
| Pele, intestino e fígado | 18 | 20,5 |
| Pele e intestino | 13 | 14,8 |
| Pele e fígado | 12 | 13,6 |
| Intestino | 3 | 3,4 |
| Total | 88 | 100,0 |

DECH aguda foi classificada como grau II em 48 casos (54,5%) e grau III-IV em 40 casos (45,5%). Todos os casos foram tratados com corticoterapia; foi associado basiliximab em 34 casos, além de outras terapias.

DECH crônica ocorreu em 13 de 142 casos avaliáveis (9,2%), ocorrendo em mediana com 90,0 dias, variando de 90,0 a 180,0 dias (IC 95% = 90,0 – 104,0). A tabela 23 mostra os locais acometidos, sendo que a boca foi acometida em todos os casos. A doença foi classificada como limitada em 06 casos (46,2%) e extensa em 07 casos (53,8%).

TABELA 23- LOCAL DA DECH CRÔNICA

| Local da DECH crônica | Frequência | Percentual |
|-----------------------|------------|------------|
| Boca e pele | 5 | 41,7 |
| Boca | 4 | 33,3 |
| Boca e fígado | 3 | 25,0 |
| Boca, pele e fígado | 1 | 8,3 |
| Total | 12 | 100,0 |

5.1.5 Evolução

O tempo de hospitalização na primeira internação foi de 28 dias, em mediana, variando de 11,0 a 138,0 dias (IC 95% = 19,0 – 59,0).

Recaída foi observada em 23 pacientes (24%) de 96 casos de doença hematológica maligna, ocorrendo em mediana com 181,0 dias, variando de 21,0 a 1288,0 dias (IC 95% = 94,0 – 670,0).

Cento e trinta e um pacientes foram a óbito (52,0%) e o tempo de sobrevida foi em mediana de 491 dias, variando de 4,0 a 4986,0 dias (IC 95% = 34,0 – 2640,0).

Óbito relacionado ao transplante até o dia 100 (D+100) ocorreu em 72 casos ocorrendo em mediana com 45,5 dias, variando de 4,0 a 97,0 dias (IC 95% = 14,0 – 83,0).

Óbito relacionado ao transplante até o dia 180 (D+180) ocorreu em 91 casos ocorrendo em mediana com 58,0 dias, variando de 4,0 a 172,0 dias (IC 95% = 19,0 – 132,0).

A Tabela 24 resume as principais causas de óbito registradas.

TABELA 24 – CAUSAS DE ÓBITO

| CAUSA DO ÓBITO | n (%) |
|----------------|-------------|
| Infecção | 47 (35,9%) |
| Falha pega | 29 (22,1 %) |
| DECH | 25 (19,1%) |
| Recaída | 18 (13,7%) |
| Outras | 12 (9,2%) |

FONTE: O autor (2012)

5.2 AVALIAÇÃO DA HOMOGENEIDADE DOS GRUPOS DEFINIDOS PELA FONTE DE CÉLULAS (MO OU SC)

Cento e dezoito pacientes receberam transplante de célula tronco hematopoiética de medula óssea (48,6%) – grupo MO, e 134 com sangue de cordão umbilical (53,2%)- grupo SC.

5.2.1 Variáveis quantitativas

Para as variáveis idade, alteração do peso e NPT, testou-se a hipótese nula de que a média é igual para os dois grupos definidos pela fonte das células, versus a hipótese alternativa de médias diferentes. Na tabela abaixo são apresentadas estatísticas descritivas de acordo com os grupos e os valores de p dos testes estatísticos.

TABELA 25- IDADE, ALTERAÇÃO DE PESO E USO DE NPT

| | Grupo | n | Média | Mediana | Mínimo | Máximo | Desvio padrão | Valor de p* |
|-------------------|-------|-----|-------|---------|--------|--------|---------------|-------------|
| IDADE ANOS | 1-MO | 118 | 10,6 | 10,5 | 0,8 | 18,0 | 4,5 | <0,001 |
| | 2-SC | 134 | 5,7 | 6,0 | 0,2 | 18,0 | 4,0 | |
| ALTERAÇÃO DE PESO | 1-MO | 72 | 3,3 | 3,0 | 1,0 | 5,0 | 1,6 | 0,109 |
| | 2-SC | 72 | 3,7 | 4,5 | 1,0 | 5,0 | 1,5 | |
| NPT | 1-MO | 118 | 1,6 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 0,053 |
| | 2-SC | 134 | 1,5 | 1,0 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | |

*Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$

Para as variáveis quantitativas correspondentes a contagem de dias, testou-se a hipótese nula de que os resultados são iguais para os dois grupos definidos pela fonte das células, versus a hipótese alternativa de resultados diferentes. Na tabela abaixo são apresentadas estatísticas descritivas de acordo com os grupos e os valores de p dos testes estatísticos.

TABELA 26- DIAS DE USO DE NPT, PERDA DO ENXERTO, PEGA E INICIO DAS COMPLICAÇÕES

| | Grupo | n | Média | Mediana | Mínimo | Máximo | Desvio padrão | Valor de p* |
|------------------------------------|-------|-----|-------|---------|--------|--------|---------------|-------------|
| NPT DIAS | 1-MO | 69 | 28,3 | 23,0 | 3,0 | 139,0 | 22,5 | 0,214 |
| | 2-SC | 64 | 25,2 | 19,5 | 1,0 | 89,0 | 20,1 | |
| DIA DA PERDA | 1-MO | 4 | 39,8 | 37,5 | 31,0 | 53,0 | 9,4 | --- |
| | 2-SC | 3 | 88,0 | 88,0 | 43,0 | 133,0 | 45,0 | |
| DIA NEUTRÓFILO \geq 500 | 1-MO | 115 | 45,5 | 24,0 | 11,0 | 1696,0 | 159,0 | <0,001 |
| | 2-SC | 120 | 206,0 | 32,0 | 14,0 | 4037,0 | 588,6 | |
| DIA PLAQUETA \geq 20.000 | 1-MO | 88 | 28,1 | 25,0 | 10,0 | 96,0 | 14,5 | <0,001 |
| | 2-SC | 65 | 47,7 | 43,0 | 19,0 | 158,0 | 21,7 | |
| DIAS VM | 1-MO | 19 | 9,4 | 6,0 | 1,0 | 29,0 | 9,1 | 0,143 |
| | 2-SC | 25 | 5,6 | 3,0 | 1,0 | 30,0 | 6,8 | |
| DIA INICIO CISTITE HEMORRÁGICA | 1-MO | 15 | 37,2 | 32,0 | 5,0 | 115,0 | 27,4 | 0,567 |
| | 2-SC | 10 | 30,8 | 27,5 | 12,0 | 60,0 | 14,5 | |
| DIA INICIO CRISE CONVULSIVA | 1-MO | 19 | 47,6 | 34,0 | 5,0 | 152,0 | 39,4 | 0,418 |
| | 2-SC | 35 | 40,6 | 28,0 | 3,0 | 157,0 | 36,8 | |
| DIA INICIO DECH AGUDA | 1-MO | 52 | 34,3 | 29,0 | 29,0 | 120,0 | 14,5 | 0,997 |
| | 2-SC | 36 | 37,1 | 29,0 | 29,0 | 113,0 | 18,2 | |
| DIA INICIO DECH CRÔNICA | 1-MO | 12 | 101,3 | 90,0 | 90,0 | 180,0 | 25,4 | --- |
| | 2-SC | 1 | 90,0 | 90,0 | 90,0 | 90,0 | | |
| DIA INICIO COMPLICAÇÕES AUTOIMUNES | 1-MO | 5 | 133,2 | 134,0 | 97,0 | 172,0 | 32,9 | 0,063 |
| | 2-SC | 4 | 77,3 | 88,0 | 11,0 | 122,0 | 47,2 | |

5.2.2 Variáveis qualitativas

Para cada uma das variáveis qualitativas analisadas, testou-se a hipótese nula de mesma distribuição sobre as classificações da variável para os dois grupos definidos pela fonte da célula, versus a hipótese alternativa de distribuições diferentes.

Quanto ao sexo, 69 (58,47%) pacientes eram do sexo masculino no grupo MO e 85 (63,43%) no grupo SC ($p=0,440$). Quanto a etnia, 95 pacientes (80,51%) eram brancos no grupo MO e 102 (76,12%) no grupo SC ($p=0,669$).

O Gráfico 3 ilustra a distribuição das doenças nos dois grupos. No grupo SC houve predomínio de falência medular (40,3%) e imunodeficiências (24,63%) enquanto no grupo MO doença maligna (49,15%) e falência medular (34,75%) ($p < 0,001$).

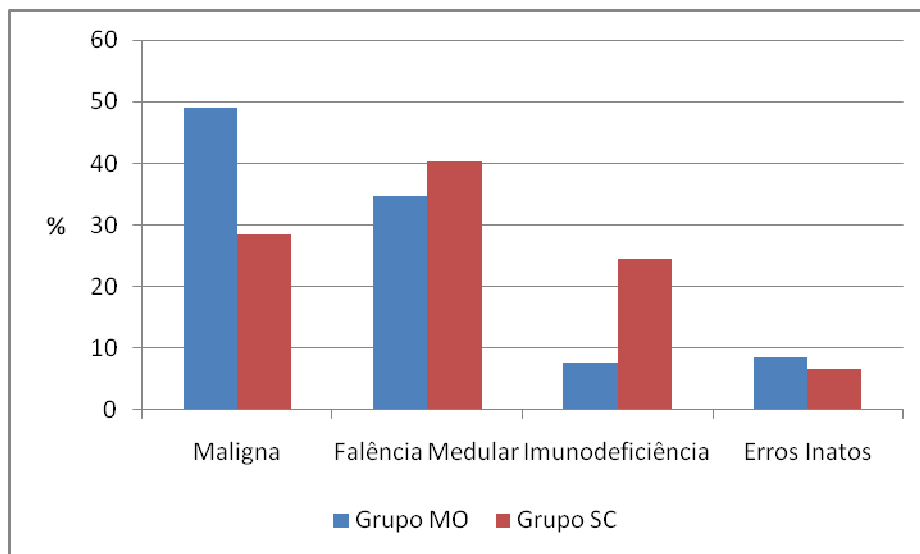


GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS DE ACORDO COM A FONTE DE TRANSPLANTE

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à fase da doença, precoce em 65,52% no grupo MO e em 68,42% no grupo SC ($p = 0,827$).

A sorologia para CMV imune pré-transplante foi semelhante entre os dois grupos ($p=0,567$).

Não se observou diferença entre os grupos quanto à classificação do estado nutricional. Em cerca de mais da metade dos casos nos dois grupos os pacientes eram eutróficos (61,02% no grupo MO versus 63,43% no grupo SC; $p = 0,933$).

O sexo do doador masculino no grupo MO foi de 64,41%, e no grupo SC foi de 48,09% ($p = 0,011$). Incompatibilidade de sexo foi observada em 55 casos (46,61%) no grupo MO e em 69 no grupo SC (52,67%) ($p = 0,375$).

Incompatibilidade de tipagem sanguínea ABO ocorreu em proporções semelhantes nos dois grupos (57,63% no grupo MO versus 61,19% no grupo SC; $p = 0,608$).

As Tabelas 27 e 28 resumem as características dos pacientes e as características do transplante.

TABELA 27- CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

| CARACTERÍSTICA | FONTE MO (n = 118) | FONTE SC (n = 134) | p |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Sexo (M/F) | 69/49 (58,47%/41,53%) | 85/49 (63,43%/36,57%) | 0,440 |
| Doenças | | | |
| Malignas | 58 (49,15%) | 38 (28,36%) | |
| Falência Medular | 41 (34,75%) | 54 (40,30%) | < 0,001 |
| Imunodeficiências | 09 (7,63%) | 33 (24,63%) | |
| EIM | 10 (8,47%) | 09 (6,72%) | |
| CMV (IgG+) | 83 (71,55%) | 99 (75,00%) | 0,567 |
| Nutrição | | | |
| Desnutrido | 13 (11,02%) | 16 (11,94%) | |
| Eutrófico | 72 (61,02%) | 85 (63,43%) | 0,933 |
| Sobrepeso | 14 (11,86%) | 15 (11,19%) | |
| Obeso | 19 (16,10%) | 18 (13,43%) | |

TABELA 28 – CARACTERÍSTICAS DO TCTH

| CARACTERÍSTICA | FONTE MO (n = 118) | FONTE SC (n = 134) | p |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| Sexo doador (M/F) (n = 249) | 76/42(64,41%/35,59%) | 63/68(48,09%/51,91%) | 0,011 |
| Incompatibilidade sexo (n = 248) | 55 (46,61%) | 69 (52,67%) | 0,375 |
| Incompatibilidade ABO | 68 (57,63%) | 82 (61,19%) | 0,608 |
| Condicionamento | | | |
| CFA+TBI | 68 (58,12%) | 38 (28,57%) | |
| CFA+BU | 13 (11,11%) | 34 (25,56%) | |
| CFA+FLU | 24 (20,51%) | 34 (25,56%) | <0,001 |
| CFA+BU+MEL | 02 (1,71%) | 06 (4,51%) | |
| Outros | 10 (8,55%) | 21 (15,79%) | |
| Globulina anti-timocítica | 72 (61,02%) | 102 (76,12%) | 0,014 |
| Antibiótico profilático | | | |
| ACV+FLUC+SMZ+TMP | 61 (51,69%) | 115 (85,82%) | |
| ACV+FLUC+SMZ+TMP+LFX | 25 (21,19%) | 15 (11,19%) | <0,001 |
| ACV+FLUC+SMZ+TMP+FLOX | 22 (18,64%) | 01 (0,5%) | |
| Outros | 10 (8,47%) | 03 (2,24%) | |
| SMZ+TMP pós TCTH | 94 (79,66%) | 96 (71,64%) | 0,146 |
| MTX | 110 (93,2%) | 38 (28,4%) | |
| Não fez | 08 (6,78%) | 96 (71,64%) | |
| Quatro doses | 86 (72,88%) | 27 (20,15%) | <0,001 |

| | | | |
|---------------------|--------------|-------------|--------|
| Três ou menos doses | 24 (20,34%) | 11 (8,21%) | |
| Imunoprofilaxia | | | |
| CSA+MTX | 107 (90,68%) | 37 (27,61%) | |
| CSA+CTC | 02 (1,69%) | 89 (66,42%) | <0,001 |
| Outros | 09 (7,63%) | 08 (5,97%) | |

Pega do enxerto foi observada em 102 pacientes de 114 casos avaliáveis (89,47%) no grupo MO e em 79 pacientes de 120 casos avaliáveis no grupo SC (65,83%) ($p < 0,001$), sendo completa em 88 casos (86,27%) no grupo MO e em 66 (83,54%) no grupo SC ($p = 0,676$). Recuperação autóloga ocorreu em 05 pacientes no grupo MO (4,24%) e em 17 no grupo SC (12,69%) ($p = 0,024$).

Rejeição ocorreu em 16 de 114 casos (14,04%) no grupo MO e de 44 de 120 casos (36,67%) no grupo SC ($p < 0,001$). A rejeição foi primária em 12 vezes (75,00%) no grupo MO e em 41 (93,18%) no grupo SC ($p = 0,074$).

G-CSF foi utilizado em 43 casos de 117 (36,75%) no grupo medula óssea e em 88 de 135 casos (65,19%) no grupo sangue de cordão ($p < 0,001$).

Em 75 de 114 casos (65,79%) no grupo MO e em 62 de 120 (51,67%) no grupo SC houve recuperação do número de linfócitos superior a 300 ($p = 0,034$) no dia +30 pós-transplante; e em 47 de 81 (58,02%) no grupo MO e em 63 de 81 (77,78%) no grupo SC superior a 750 ($p = 0,011$) no dia +100 pós-transplante.

Febre em vigência de neutropenia foi observada em 114 pacientes (96,61%) no grupo MO e em 134 (100,00%) no grupo SC ($p = 0,047$).

A tabela 29 resume a evolução após o transplante de acordo com a fonte de célula.

TABELA 29 – EVOLUÇÃO APÓS TCTH

| VARIÁVEL | FONTE MO (n = 118) | FONTE SC (n = 134) | p |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Pega do enxerto (n = 114 e n = 120) | 102 (89,47%) | 79 (65,83%) | < 0,001 |
| Recuperação autóloga | 05 (4,24%) | 17 (12,69%) | 0,024 |
| Rejeição (n = 114 e n = 120) | 16 (14,04%) | 44 (36,67%) | < 0,001 |
| Primária | 12 (75,00%) | 41 (93,18%) | |
| Secundária | 04 (25,0%) | 03 (6,82%) | 0,074 |
| G-CSF (n = 117 e n = 135) | 43 (36,75%) | 88 (65,19%) | < 0,001 |
| Recuperação linfócitos D+30 | 75 (65,79%) | 62 (51,67%) | 0,034 |
| Recuperação linfócitos D+100 | 47 (58,02%) | 63 (77,78%) | 0,011 |
| Febre em vigência neutropenia | 114 (96,61%) | 134 (100,0%) | 0,047 |

Infecção bacteriana ocorreu em 91 pacientes (77,12%) no grupo MO e em 115 (85,82%) no grupo SC ($p = 0,102$), comprovada em 64,84% das vezes no primeiro grupo e em 71,30% no segundo ($p = 0,360$). Em 26,37% no primeiro grupo e em 27,83% no segundo grupo a infecção foi considerada grave ($p = 0,875$).

Infecção viral foi registrada em 83 casos (70,34%) no grupo MO e em 81 casos (60,45%) no grupo SC ($p = 0,113$). A tabela 30 mostra os tipos de infecção viral.

TABELA 30- TIPO DE INFECÇÃO VIRAL

| Tipo infecção viral | MO | SC |
|---------------------|--------------|--------------|
| Replicação viral | 24 28,92% | 24 29,63% |
| Doença | 29 34,94% | 28 34,57% |
| Ambas | 30 36,14% | 29 35,80% |
| Total | 83 | 81 |

Valor de p : 0,995

Infecção fúngica foi vista em proporções semelhantes nos dois grupos (26,27% versus 32,09%; $p = 0,334$). A tabela abaixo mostra os tipos de infecção fúngica.

TABELA 31- TIPO DE INFECÇÃO FÚNGICA

| Tipo infecção fúngica | MO | SC |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Provada | 11 55,00% | 16 64,00% |
| Provável | 1 5,00% | 1 4,00% |
| Possível | 8 40,00% | 8 32,00% |
| Total | 20 | 25 |

Valor de p : teste não aplicável

Infecção por outros agentes ocorreu de forma semelhante nos dois grupos (7,63% e 5,22%; $p = 0,452$).

Na Tabela 32 estão apresentadas as taxas de complicações observadas de acordo com a fonte do transplante.

TABELA 32 – COMPLICAÇÕES APÓS TCTH MOXSC

| COMPLICAÇÕES | FONTE MO (n = 118) | FONTE SC (n = 134) | p |
|---------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Infecção bacteriana | 91 (77,12%) | 115 (85,82%) | 0,102 |
| Infecção viral | 83 (70,34%) | 81 (60,45%) | 0,113 |
| Infecção fúngica | 31 (26,27%) | 43 (32,09%) | 0,334 |
| Mucosite | 102 (94,92%) | 109 (81,34%) | < 0,001 |
| Renais | 85 (72,03%) | 100 (74,63%) | 0,670 |
| GI | 43 (36,44%) | 53 (39,55%) | 0,679 |
| Respiratórias | 27 (22,88%) | 40 (29,85%) | 0,253 |
| VM (n = 68) | 19 (67,86%) | 25 (62,50%) | 0,797 |
| Hemorragia | 31 (26,27%) | 30 (22,39%) | 0,556 |
| SNC | 17 (14,41%) | 38 (28,36%) | 0,009 |
| Hepáticas | 19 (16,10%) | 23 (17,16 %) | 0,867 |
| Cardíacas | 09(7,63%) | 13 (9,70%) | 0,657 |
| Endócrinas | 05 (4,24%) | 08 (5,97%) | 0,581 |
| Autoimunes | 05 (4,24%) | 04 (2,99%) | 0,738 |

A mucosite foi considerada leve em 53 casos (44,92%) do grupo MO e 74 casos (55,22%) do grupo SC ($p < 0,001$). A hemorragia foi considerada leve em 15 casos (48,39%) do grupo MO e 13 casos (43,33%) do grupo SC ($p = 0,799$).

Doença do enxerto contra hospedeiro aguda foi observada em 52 de 103 casos avaliáveis (50,49%) no grupo MO e em 36 de 78 casos (46,15%) no grupo SC ($p = 0,653$). Foi considerada grau II em 49 pacientes (55,77%) do grupo MO e em 19 (52,78%) do grupo SC e grau III-IV em 23 pacientes (44,23%) do grupo MO e em 17 (47,22%) do grupo SC ($p = 0,830$). Quanto ao local, sua distribuição encontra-se na tabela 33.

TABELA 33- LOCAL DA DECH AGUDA MOXSC

| Local DECH aguda | MO | SC |
|---------------------|--------------|--------------|
| Pele | 21 40,38% | 21 58,33% |
| Intestino | 3 5,77% | 0 0,00% |

| | | |
|--------------------------|--------|--------|
| Pele e fígado | 9 | 3 |
| | 17,31% | 8,33% |
| Pele, intestino e fígado | 12 | 6 |
| | 23,08% | 16,67% |
| Pele e intestino | 7 | 6 |
| | 13,46% | 16,67% |
| Total | 52 | 36 |

Valor de p: 0,254

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica ocorreu em 12 de 81 casos avaliáveis (14,81%) no grupo MO e em 01 de 61 casos (1,64%) no grupo SC (p = 0,007).

Na tabela 34 está resumida a característica da DECH.

TABELA 34 – DECH

| DECH | FONTE MO (n = 118) | FONTE SC (n = 134) | p |
|---------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Aguda (n=103 e n=78) | 52 (50,49%) | 36 (46,15%) | 0,653 |
| Grau II | 49 (55,7%) | 19 (52,78%) | 0,830 |
| Grau III-IV | 23 (44,23%) | 17 (47,22%) | |
| Crônica (n = 81 e n = 61) | 12 (14,81%) | 01 (1,64%) | 0,07 |

Recaída foi observada em 17 pacientes (29,31%) no primeiro grupo e em 06 (15,79%) no segundo grupo (p = 0,149). Quando transplantados, 38 pacientes (65,52%) do grupo MO e 26 pacientes (68,42%) estavam na fase precoce da doença (p=0,827).

Cinquenta e nove pacientes foram a óbito (50,00%) no grupo MO e 72 (53,73%) no grupo SC (p = 0,614). Óbito relacionado ao transplante (D+100) ocorreu em 32 casos (27,59%) no grupo MO e em 40 casos (29,85%) no grupo SC (p= 0,780). Óbito relacionado ao transplante (D+180) ocorreu em 37 casos (33,04%) no grupo MO e em 54 casos (40,30%) no grupo SC (p= 0,289).

GRÁFICO 4- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE MRT D+100 (p=0,504)

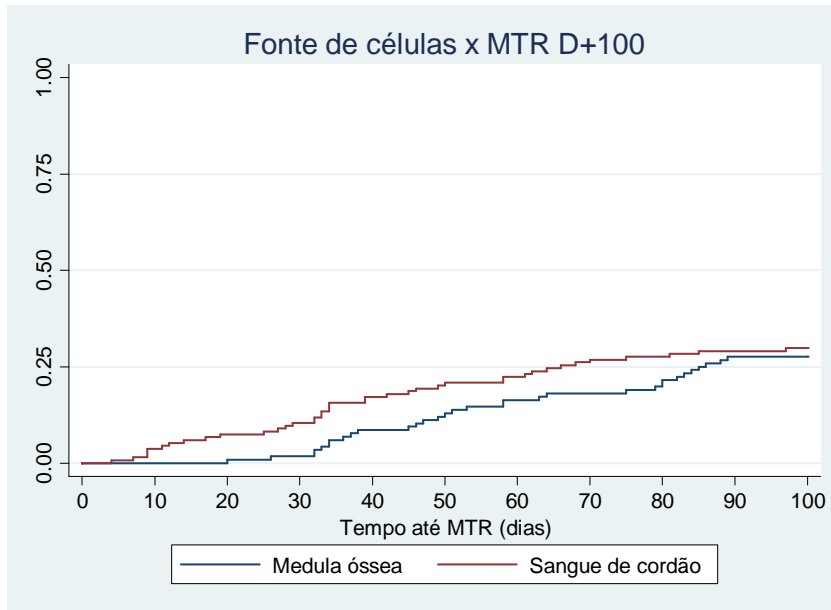
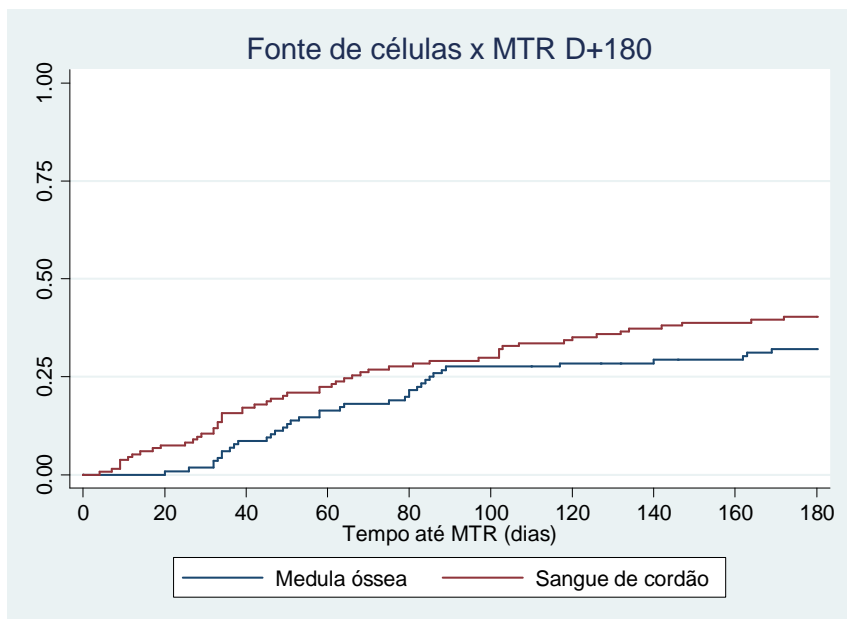


GRÁFICO 5- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE MRT D+180 (p=0,114)



Na tabela 35 está resumida a evolução pós-transplante de acordo com a célula fonte utilizada e na tabela 36 as causas de óbito.

TABELA 35 – EVOLUÇÃO MOXSC

| EVOLUÇÃO | FONTE MO (n = 118) | FONTE SC (n = 134) | p |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Recaída | 17 (29,31%) | 06 (15,79%) | 0,149 |
| Óbito | 59 (50,00%) | 72 (53,73%) | 0,614 |
| Relacionado ao TCTH 100 dias | 32 (27,59%) | 40 (29,85%) | 0,780 |
| Relacionado ao TCTH 180 dias | 37 (33,04%) | 54 (40,30%) | 0,289 |

TABELA 36- CAUSAS DE ÓBITO MOXSC

| Causa do óbito | MO | SC |
|----------------|--------------|--------------|
| Infecção | 16 27,12% | 31 43,06% |
| DECH | 15 25,42% | 10 13,89% |
| Recaída | 14 23,73% | 4 5,55% |
| Falha pega | 8 13,56% | 21 29,17% |
| Outras | 6 10,17% | 6 8,33% |
| Total | 59 | 72 |

Valor de p: 0,004

5.3 ESTUDO DE SOBREVIDA

Para cada uma das variáveis testou-se a hipótese nula de igual tempo de sobrevida para cada classificação da variável, versus a hipótese alternativa de tempos de sobrevida não todos iguais.

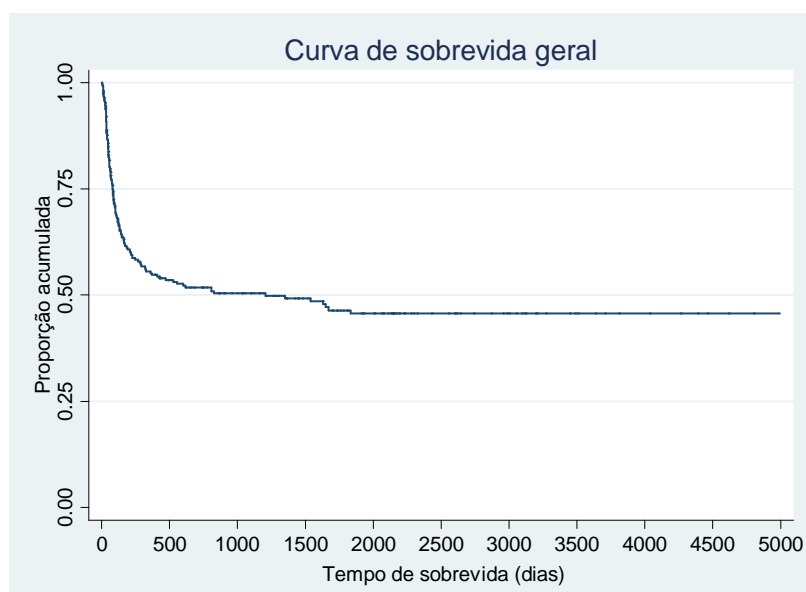
TABELA 37- ESTUDO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM NA SOBREVIVÊNCIA

| Variável | Valor de p* |
|-------------------------------|-------------|
| Fonte célula (MO ou SC) | 0,464 |
| HLA | 0,083 |
| IMC | 0,398 |
| Sexo | <0,001 |
| Idade | 0,089 |
| (até 8 anos x mais de 8 anos) | |
| Idade (anos) | 0,165** |
| Compatibilidade ABO | 0,798 |
| Incompatibilidade sexo | 0,522 |
| CMV pré-transplante | 0,317 |
| GAT | 0,012 |
| Pega neutrófilos \geq 500 | <0,001 |
| Condicionamento | 0,476 |
| MTX | 0,001 |
| DECH total | 0,009 |
| Recuperação linfócitos D+30 | <0,001 |
| Recuperação linfócitos D+100 | 0,029 |
| Recaída | 0,001 |
| Complicação cardíaca | 0,001 |
| Complicação respiratória | <0,001 |
| Complicação hepática | <0,001 |
| Complicação renal | 0,012 |
| Infecção bacteriana | 0,002 |
| Infecção viral | <0,001 |
| Complicação gastrointestinal | 0,045 |
| Complicação hemorrágica | <0,001 |
| Complicação endócrina | 0,052 |
| Complicação SNC | <0,001 |
| Complicação autoimune | 0,400 |
| Infecção fúngica | 0,085 |
| Mucosite | 0,810 |

*Teste de Log-rank, $p < 0,05$ **Modelo de Regressão de Cox, $p < 0,05$

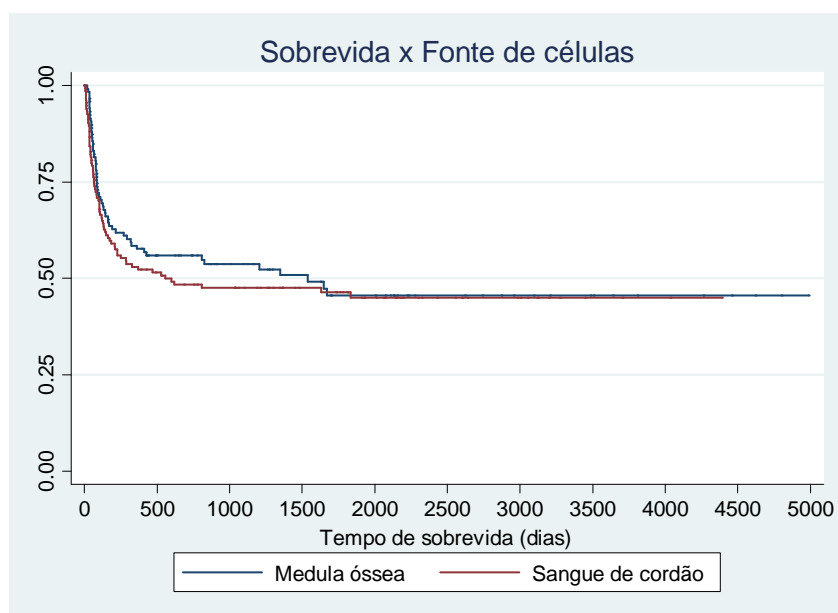
O sexo feminino mostrou uma pior sobrevida. Os pacientes que não apresentaram pega neutrofílica, que não utilizaram MTX como imunoprofilaxia e que não apresentaram recuperação linfocitária tiveram uma pior sobrevida. Além dos fatores acima, ainda interferiram negativamente na sobrevida: DECH, complicações cardíacas, respiratórias, hepáticas, renais, gastrointestinais, SNC, hemorragia, infecção bacteriana e recaída.

GRÁFICO 6- CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL



Tempo mediano de sobrevida: 1207 dias (3,3 anos)

GRÁFICO 7- CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL X FONTE DE CÉLULAS



Valor de p: 0,466; HR 1,13 (IC 95%: 0,81-1,60)

5.3.1 Avaliação da associação entre fatores clínicos e demográficos com o tempo de sobrevida

Para cada uma das variáveis incluídas no modelo, testou-se a hipótese nula de inexistência de associação entre a variável e o tempo de sobrevida, versus a hipótese alternativa de existência de associação. Estas hipóteses foram avaliadas para cada uma das variáveis na presença das demais.

As variáveis incluídas nesta análise foram: HLA, IMC, sexo do paciente, idade, incompatibilidade ABO, incompatibilidade de sexo, CMV, pega de neutrófilos, tipo de condicionamento, recuperação linfocitária D+30, MTX, GAT, DECH total e fonte de células.

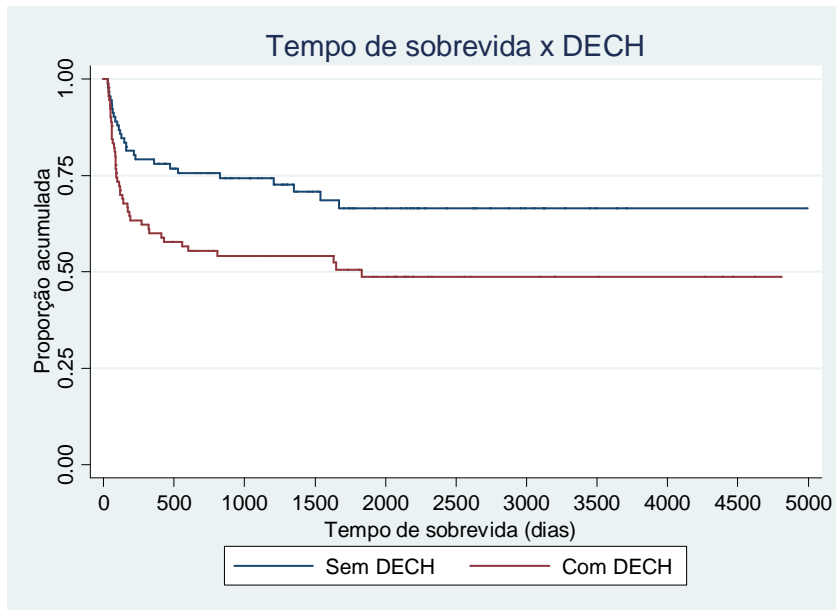
Na tabela abaixo são apresentados os resultados obtidos com o ajuste do modelo de Regressão de Cox (stepwise backward com $p < 0,05$ para retirada) que apresentaram influência na sobrevida.

TABELA 38- FATORES QUE INFLUENCIARAM NO TEMPO DE SOBREVIDA

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|--------------|------------|------|-------------|-------------|
| Idade (anos) | <0,001 | 1,11 | 1,04 | 1,18 |
| DECH total | 0,007 | 2,55 | 1,29 | 5,04 |
| GAT | 0,029 | 1,99 | 1,07 | 3,72 |

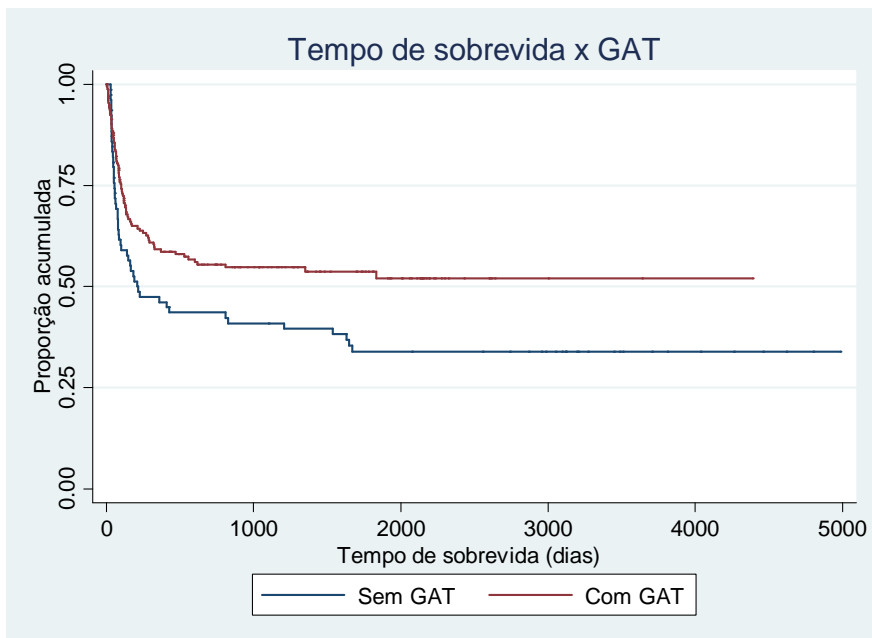
Os resultados indicam que o risco instantâneo de óbito na presença de DECH total é 2,55 vezes o risco instantâneo de óbito na ausência de DECH total. Em relação a idade, o risco instantâneo de óbito para cada ano a mais na idade, corresponde a 1,11. A ausência da GAT apresenta um risco instantâneo de óbito igual a 1,99 vezes o risco instantâneo de óbito para a presença da GAT.

GRÁFICO 8- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIDA X DECH



Valor de $p= 0,007$

GRÁFICO 9- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIDA X GAT



Valor de $p= 0,029$

5.3.2 Avaliação da associação entre complicações e o tempo de sobrevida

Para cada uma das variáveis incluídas no modelo, testou-se a hipótese nula de inexistência de associação entre a variável e o tempo de sobrevida, versus a hipótese alternativa de existência de associação. Estas hipóteses foram avaliadas para cada uma das variáveis na presença das demais.

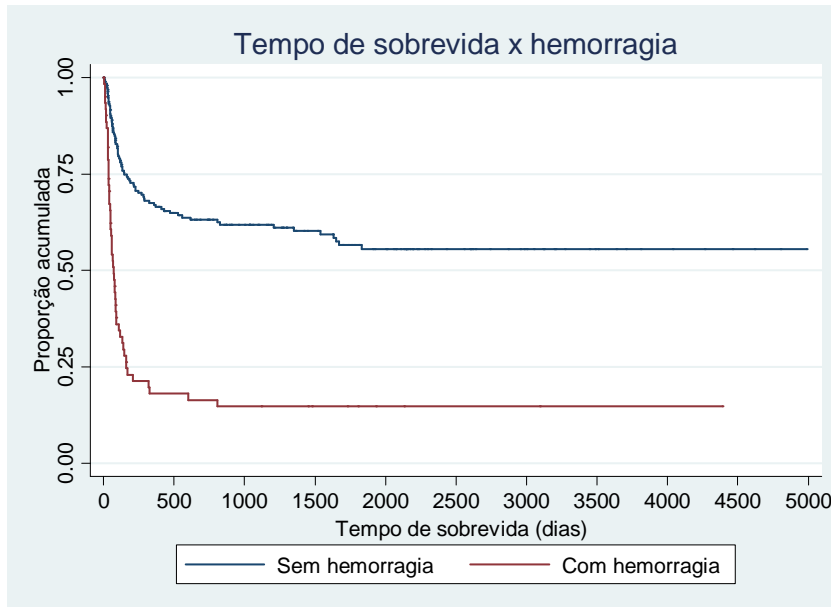
As variáveis incluídas nesta análise foram: fonte de células, complicações cardíacas, complicações respiratórias, complicações hepáticas, complicações renais, complicações gastrointestinais, complicações endócrinas, complicações do SNC, complicações autoimunes, infecções bacterianas, infecções virais, infecções fúngicas, mucosite e hemorragia. Na tabela abaixo são apresentados os resultados obtidos com o ajuste do modelo de Regressão de Cox (stepwise backward com $p < 0,05$ para retirada) que apresentaram influência no tempo de sobrevida.

TABELA 39- COMPLICAÇÕES QUE INFLUENCIARAM NO TEMPO DE SOBREVIDA

| Variável | P>z | HR | Lim inf | Lim sup |
|------------------------|--------|------|---------|---------|
| Hemorragia | <0,001 | 2,96 | 2,02 | 4,34 |
| Complicações renais | <0,001 | 2,71 | 1,86 | 3,97 |
| Complicações hepáticas | 0,046 | 1,53 | 1,01 | 2,33 |
| Infecções virais | <0,001 | 0,29 | 0,20 | 0,41 |
| Infecções bacterianas | 0,034 | 1,82 | 1,05 | 3,17 |

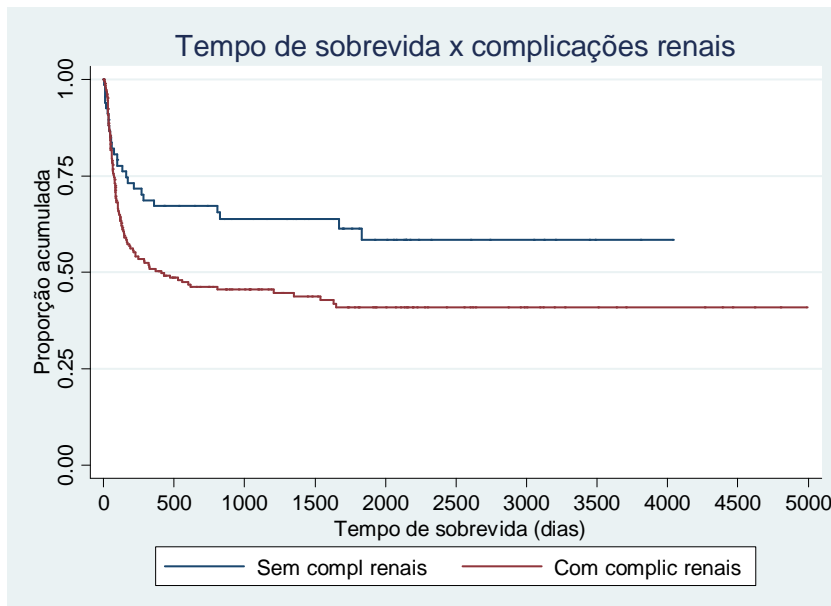
Os resultados indicam que o risco instantâneo de óbito na presença de hemorragia é 2,96 vezes o risco instantâneo de óbito na ausência de hemorragia. Para a variável complicação renal, a presença desta complicação apresenta um risco instantâneo de óbito igual a 2,71 vezes o risco instantâneo de óbito para a ausência desta complicação. Em relação à complicação hepática, o risco instantâneo na presença desta complicação é 1,53 vezes o risco para a ausência desta complicação. Na presença de infecção viral, o risco instantâneo é 0,29 vezes o risco instantâneo na ausência de infecção viral (infecção viral apresenta-se como fator protetor para óbito). Na presença de infecção bacteriana, o risco instantâneo é 1,82 vezes o risco instantâneo na ausência de infecção bacteriana.

GRÁFICO 10- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIDA X HEMORRAGIA



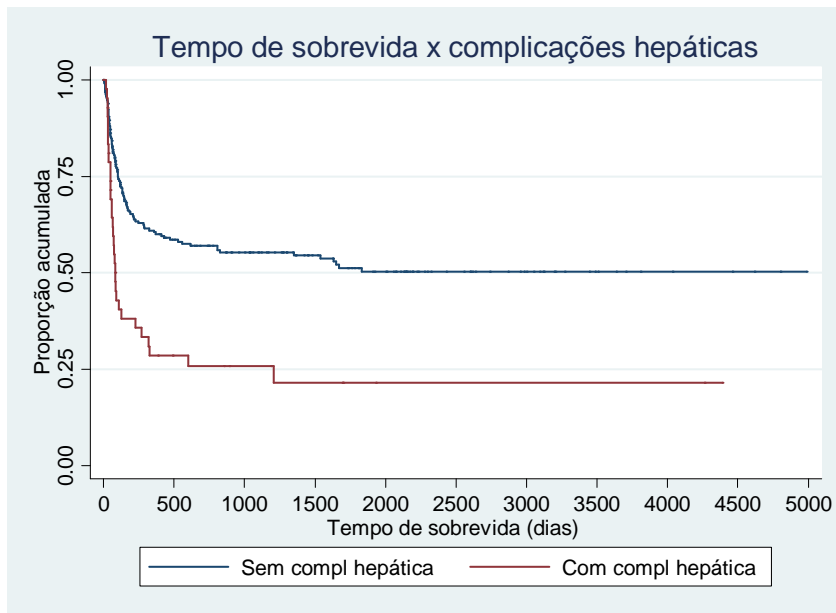
Valor de $p < 0,001$

GRÁFICO 11- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIDA X COMPLICAÇÕES RENAIS



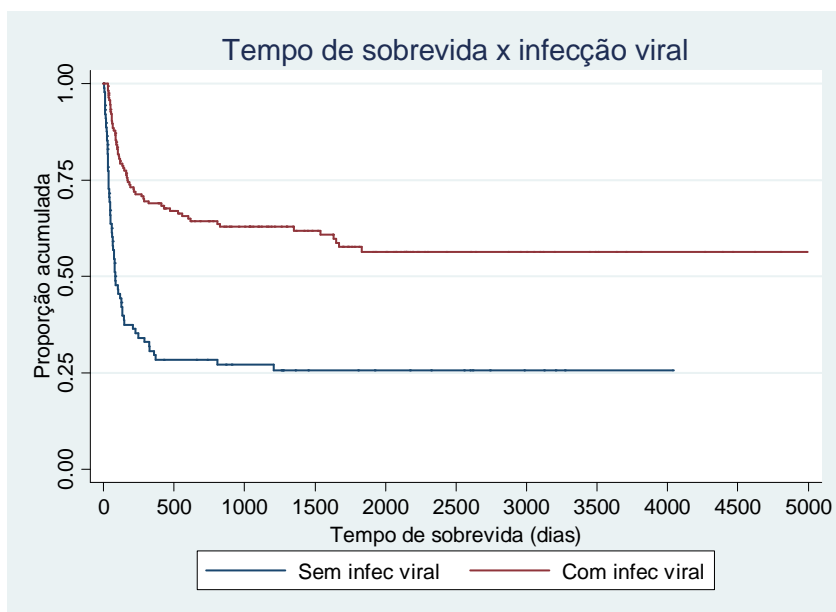
Valor de $p < 0,001$

GRÁFICO 12- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIDA X COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS



Valor de $p=0,046$

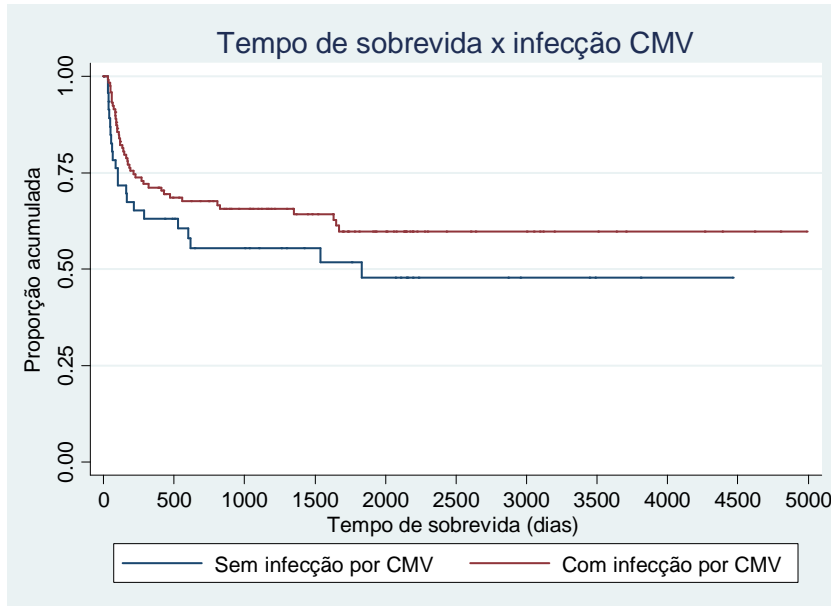
GRÁFICO 13- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIDA X INFECÇÃO VIRAL



Valor de $p<0,001$

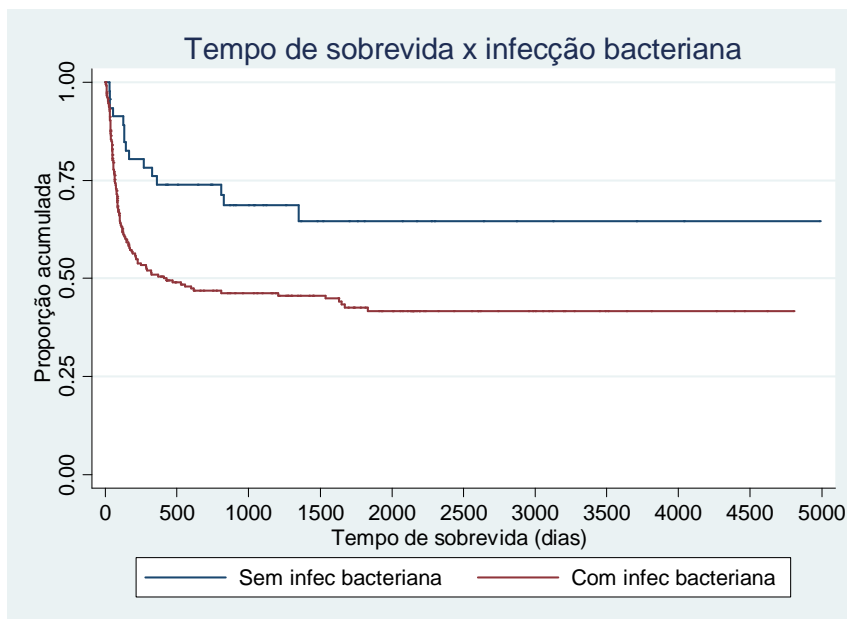
A curva abaixo é restrita a pacientes que tiveram infecção viral.

GRÁFICO 14- CURVA DE TEMPO SOBREVIVA X INFECÇÃO POR CMV



Valor de $p=0,154$

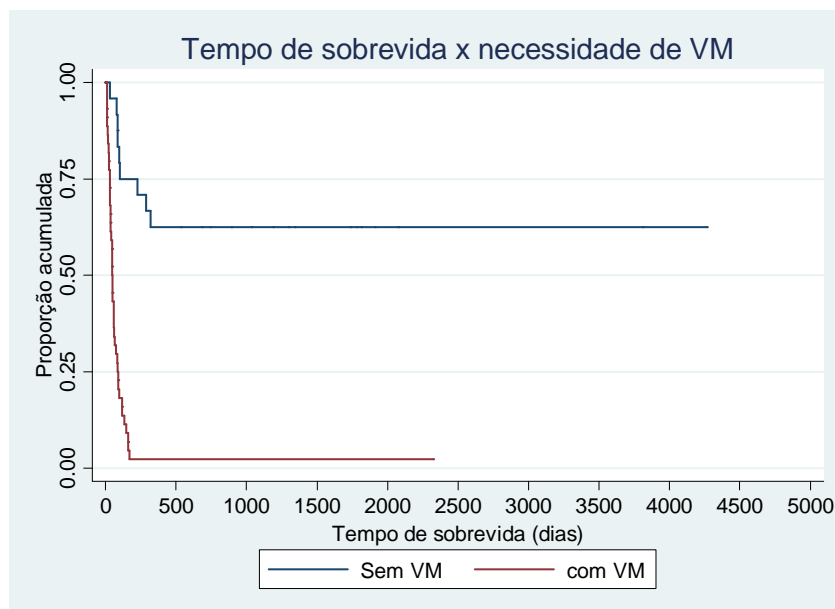
GRÁFICO 15- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIDA X INFECÇÃO BACTERIANA



Valor de $p=0,034$

Apesar das complicações respiratórias não terem influenciado no tempo de sobrevida, a necessidade de ventilação mecânica teve influência.

GRÁFICO 16- CURVA DE TEMPO DE SOBREVIDA X NECESSIDADE DE VM



Valor de $p < 0,001$

5.4 ESTUDO DA PEGA DE NEUTRÓFILOS

Neste estudo o evento de interesse foi a pega de neutrófilos, considerando-se o óbito como risco competitivo.

O objetivo principal foi a avaliação do efeito da fonte de células (MO ou SC) sobre o tempo até a ocorrência da pega neutrófilos. Nesta análise foram controladas as variáveis: idade (anos), sexo do paciente, HLA (compatível ou incompatível), IMC (desnutrido/eutrófico ou sobrepeso/obeso), condicionamento (tipos), CMV pré TCTH (negativo ou positivo) e uso de GAT (não ou sim).

Inicialmente efetuou-se a avaliação do efeito de cada variável sobre o tempo até a ocorrência da pega de neutrófilos. Na tabela abaixo são apresentados os valores de p desta análise univariada.

TABELA 40- ESTUDO DE PEGA DE NEUTRÓFILOS

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|-----------------|------------|------|-------------|-------------|
| Fonte de célula | <0,001 | 0,43 | 0,32 | 0,58 |
| Idade | 0,002 | 1,05 | 1,02 | 1,07 |
| Sexo | 0,622 | 1,07 | 0,80 | 1,44 |
| HLA | 0,369 | 0,87 | 0,65 | 1,17 |
| IMC | 0,883 | 1,02 | 0,76 | 1,38 |
| CMV pré TCTH | 0,628 | 1,08 | 0,77 | 1,53 |
| GAT | 0,164 | 1,24 | 0,91 | 1,69 |
| Condicionamento | | | | |
| CFA+TBI | 0,003 | 2,33 | 1,33 | 4,06 |
| CFA+BU | 0,034 | 1,95 | 1,05 | 3,61 |
| CFA+FLU | 0,001 | 2,83 | 1,52 | 5,30 |
| CFA+BU+MEL | 0,028 | 2,51 | 1,10 | 5,73 |
| Outros | - | - | - | - |

Em função dos resultados obtidos na análise univariada foram incluídos no modelo multivariado as variáveis: fonte de célula, idade e condicionamento. O resultado do ajuste do modelo multivariado é apresentado na tabela abaixo.

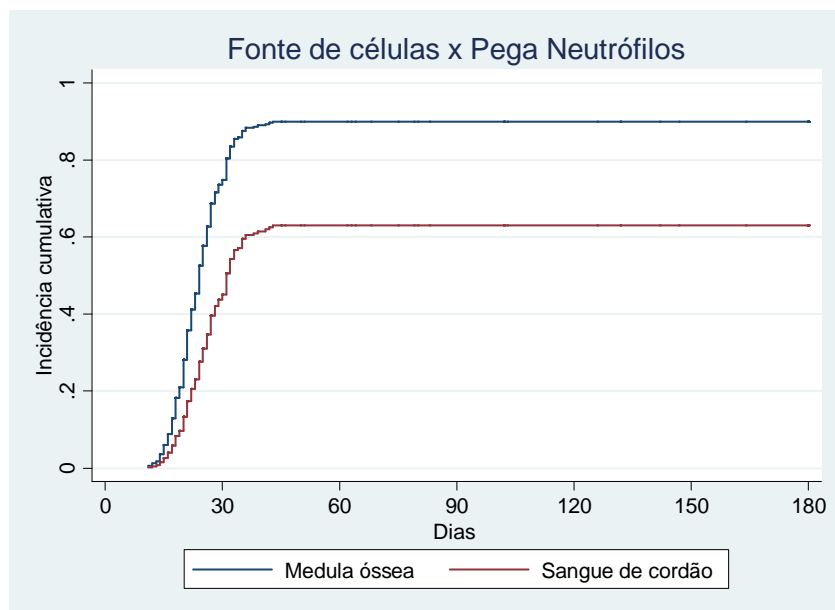
TABELA 41- ESTUDO MULTIVARIADO DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM A PEGA DE NEUTRÓFILOS

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|-----------------|------------|------|-------------|-------------|
| Fonte de célula | <0,001 | 0,37 | 0,25 | 0,54 |
| Idade | 0,744 | 0,99 | 0,96 | 1,03 |
| Condicionamento | | | | |
| CFA+TBI | 0,037 | 1,92 | 1,04 | 3,53 |
| CFA+BU | 0,013 | 2,25 | 1,18 | 4,27 |
| CFA+FLU | <0,001 | 3,46 | 1,75 | 6,83 |
| CFA+BU+MEL | 0,050 | 2,69 | 1,00 | 7,23 |
| Outros | - | - | - | - |

Este resultado indica que existe uma associação entre a fonte de células e o tempo até a ocorrência da pega de neutrófilos, independentemente da idade e do tipo de condicionamento, considerando-se óbito como risco competitivo. Neste caso, o risco

instantâneo (HR) de pega em um paciente com transplante de células de SC é igual a 0,37 do risco instantâneo de pega em um paciente com transplante de células de MO. O intervalo (0,25 a 0,54) tem 95% de confiança de conter a verdadeira HR. Deve ser observado que, neste caso, o risco está associado a um fator clinicamente positivo, ou seja, a ocorrência de pega de neutrófilos fica favorecida se o transplante é de células de MO.

GRÁFICO 17- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X PEGA DE NEUTRÓFILOS



Valor de $p < 0,001$

A incidência cumulativa de pega neutrofílica (neutrófilos ≥ 500) ocorreu em 75% dos pacientes com 30 dias pós-transplante no grupo medula óssea e em 62% dos pacientes com 42 dias pós transplante no grupo sangue de cordão umbilical ($p < 0,001$).

5.5 ESTUDO DA PEGA DE PLAQUETAS

Neste estudo o evento de interesse foi a pega de plaquetas, considerando-se o óbito como risco competitivo.

O objetivo principal foi a avaliação do efeito da fonte de células (MO ou SC) sobre o tempo até a ocorrência da pega da plaqueta. Nesta análise foram controladas as variáveis: idade (anos), sexo do paciente, HLA (compatível ou incompatível), condicionamento

(tipos) e CMV pré TCTH (negativo ou positivo), incompatibilidade ABO (não ou sim) e uso de GAT (não ou sim).

Inicialmente efetuou-se a avaliação do efeito de cada variável sobre o tempo até a ocorrência da pega de plaquetas. Na tabela abaixo são apresentados os valores de p desta análise univariada.

TABELA 42- ESTUDO DE PEGA DE PLAQUETAS

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|-----------------|------------|------|-------------|-------------|
| Fonte de célula | <0,001 | 0,39 | 0,28 | 0,54 |
| Idade | 0,022 | 1,04 | 1,01 | 1,07 |
| Sexo | 0,651 | 0,92 | 0,66 | 1,30 |
| HLA | 0,027 | 0,68 | 0,50 | 0,96 |
| Incomp. ABO | 0,848 | 1,03 | 0,75 | 1,42 |
| GAT | 0,325 | 1,20 | 0,83 | 1,73 |
| Condicionamento | | | | |
| CFA+TBI | 0,007 | 2,34 | 1,26 | 4,34 |
| CFA+BU | 0,035 | 1,97 | 1,05 | 3,72 |
| CFA+FLU | 0,027 | 2,15 | 1,09 | 4,25 |
| CFA+BU+MEL | 0,153 | 1,74 | 0,81 | 3,71 |
| Outros | - | | | |

Em função dos resultados obtidos na análise univariada foram incluídos no modelo multivariado as variáveis: fonte de célula, idade, HLA e condicionamento. O resultado do ajuste do modelo multivariado é apresentado na tabela abaixo.

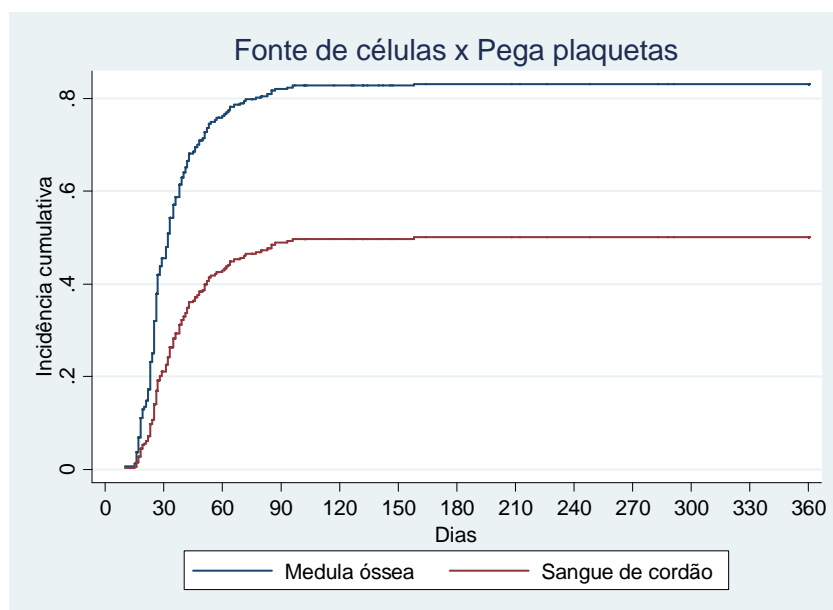
TABELA 43- ESTUDO MULTIVARIADO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM A PEGA DE PLAQUETAS

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|-----------------|------------|------|-------------|-------------|
| Fonte de célula | <0,001 | 0,36 | 0,24 | 0,54 |
| Idade | 0,520 | 0,99 | 0,94 | 1,03 |
| HLA | 0,013 | 0,63 | 0,43 | 0,90 |
| Condicionamento | | | | |
| CFA+TBI | 0,042 | 2,04 | 1,03 | 4,07 |
| CFA+BU | 0,014 | 2,30 | 1,18 | 4,49 |

| | | | | |
|------------|-------|------|------|------|
| CFA+FLU | 0,018 | 2,45 | 1,16 | 5,15 |
| CFA+BU+MEL | 0,444 | 1,50 | 0,53 | 4,21 |
| Outros | - | - | - | - |

Este resultado indica que existe uma associação entre a fonte de células e o tempo até a ocorrência da pega de plaquetas independentemente da idade, de HLA e do tipo de condicionamento, considerando-se óbito como risco competitivo. Neste caso, o risco instantâneo (HR) de pega em um paciente com transplante de células de SC é igual a 0,36 do risco instantâneo de pega em um paciente com transplante de células de MO. O intervalo (0,24 a 0,54) tem 95% de confiança de conter a verdadeira HR. Deve ser observado que, neste caso, o risco está associado a um fator clinicamente positivo, ou seja, a ocorrência de pega de plaquetas fica favorecida se o transplante é de células de MO.

GRÁFICO 18- CURVA DE INCIDENCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X PEGA DE PLAQUETAS



Valor de $p < 0,001$

A incidência cumulativa de pega plaquetária (plaquetas ≥ 20000) ocorreu em 50% dos pacientes com 30 dias pós transplante do grupo medula óssea e em 38% dos pacientes com 42 dias do grupo sangue de cordão umbilical ($p < 0,001$).

5.6 ESTUDO DA DECH AGUDA

Neste estudo o evento de interesse foi a DECH aguda, considerando-se o óbito como risco competitivo.

O objetivo principal foi a avaliação do efeito da fonte de células (MO ou SC) sobre o tempo até a ocorrência da DECH aguda. Nesta análise foram controladas as variáveis: HLA (compatível ou incompatível), IMC (desnutrido/eutrófico ou sobrepeso/obeso), incompatibilidade ABO (não ou sim), incompatibilidade sexo (não ou sim), uso de GAT (não ou sim), uso de MTX (4 doses-ideal ou 3 ou menos doses).

Inicialmente efetuou-se a avaliação do efeito de cada variável sobre o tempo até a ocorrência da DECH aguda. Na tabela abaixo são apresentados os valores de p desta análise univariada.

TABELA 44- ESTUDO DA DECH AGUDA

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|------------------------|------------|------|-------------|-------------|
| Fonte de célula | 0,541 | 0,89 | 0,61 | 1,30 |
| HLA | 0,004 | 1,73 | 1,19 | 2,50 |
| IMC | 0,120 | 0,69 | 0,43 | 1,10 |
| Incompatibilidade ABO | 0,131 | 0,75 | 0,52 | 1,09 |
| Incompatibilidade sexo | 0,068 | 1,42 | 0,97 | 2,08 |
| GAT | 0,005 | 0,59 | 0,40 | 0,85 |
| MTX | 0,732 | 1,05 | 0,78 | 1,41 |

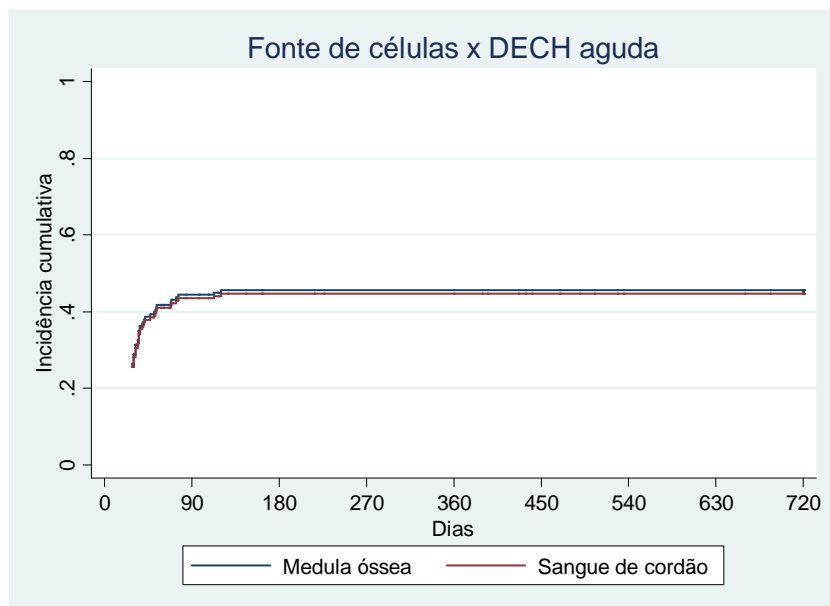
Em função dos resultados obtidos na análise univariada foram incluídos no modelo multivariado as variáveis: fonte de célula, HLA e GAT. O resultado do ajuste do modelo multivariado é apresentado na tabela abaixo.

TABELA 45- ESTUDO MULTIVARIADO DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA DECH AGUDA

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|-----------------|------------|------|-------------|-------------|
| Fonte de célula | 0,888 | 0,97 | 0,66 | 1,43 |
| HLA | 0,003 | 1,74 | 1,20 | 2,52 |
| GAT | 0,006 | 0,58 | 0,40 | 0,86 |

Este resultado indica que não existe uma associação significativa entre a fonte de células e o tempo até a ocorrência da DECH aguda, considerando-se óbito como risco competitivo.

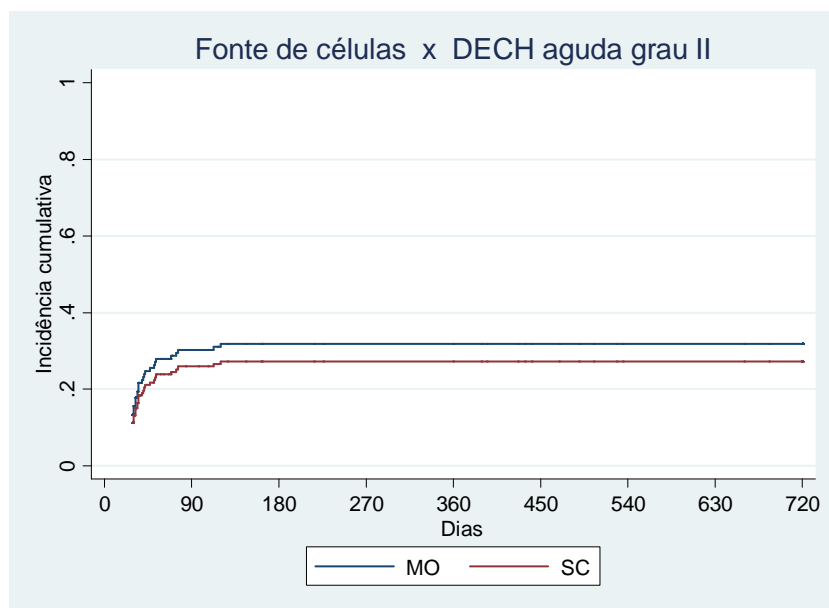
GRÁFICO 19- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X DECH AGUDA



Valor de $p= 0,653$

A incidência cumulativa de DECH aguda com 100 dias no grupo medula óssea e no grupo sangue de cordão umbilical foi respectivamente, 44% e 43%,

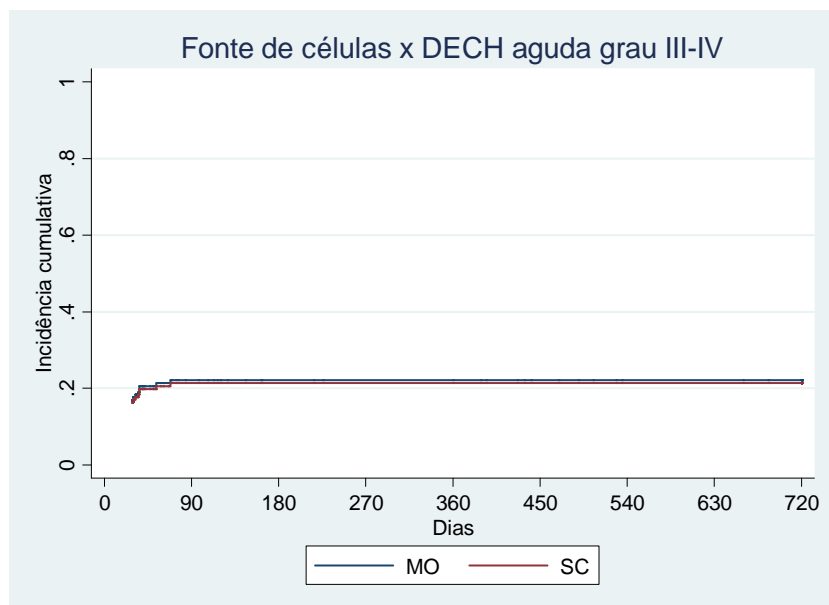
GRÁFICO 20- CURVA INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X DECH AGUDA GRAU II



Valor de $p=0,515$

A incidência cumulativa de DECH aguda grau II com 100 dias no grupo medula óssea e no grupo sangue de cordão umbilical foi respectivamente, 30% e 23%.

GRÁFICO 21- CURVA INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X DECH AGUDA GRAU III-IV

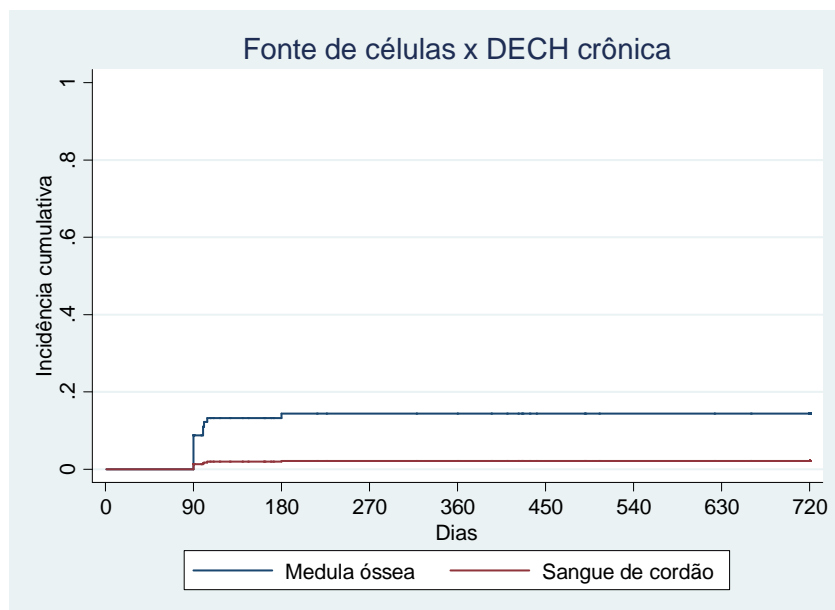


Valor de $p=0,895$

A incidência cumulativa de DECH aguda grau III-IV com 100 dias no grupo medula óssea e no grupo sangue de cordão umbilical foi respectivamente, 22% e 21,5%.

Observação: foi apenas realizada uma curva de incidência para fonte de células e DECH crônico.

GRÁFICO 22- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X DECH CRÔNICA



Valor de p: 0,053

HR: 0,13

Lim inf 95%: 0,02

Lim sup 95%: 1,03

A incidência cumulativa de DECH crônica com 180 dias no grupo medula óssea e sangue de cordão umbilical foi respectivamente, 14% e 2,5%.

5.6 ESTUDO DA RECAÍDA (follow-up de 1800 dias)

Neste estudo o evento de interesse foi a recaída, considerando-se o óbito como risco competitivo.

O objetivo principal foi a avaliação do efeito da fonte de células (MO ou SC) sobre o tempo até a ocorrência da recaída. Nesta análise foram controladas as variáveis: fase da

doença (precoce ou avançada), DECH, CMV (positivo ou negativo), sexo do paciente e incompatibilidade ABO (não ou sim).

Inicialmente efetuou-se a avaliação do efeito de cada variável sobre o tempo até a ocorrência da recaída. Na tabela abaixo são apresentados os valores de p desta análise univariada.

TABELA 46- ESTUDO DE RECAÍDA

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|-----------------------|------------|------|-------------|-------------|
| Fonte de célula | 0,134 | 0,49 | 0,19 | 1,24 |
| Fase da doença | 0,005 | 3,21 | 1,42 | 7,24 |
| DECH | 0,823 | 1,11 | 0,45 | 2,72 |
| CMV | 0,445 | 1,48 | 0,54 | 4,03 |
| Sexo | 0,664 | 1,21 | 0,53 | 2,75 |
| Incompatibilidade ABO | 0,123 | 0,53 | 0,23 | 1,91 |

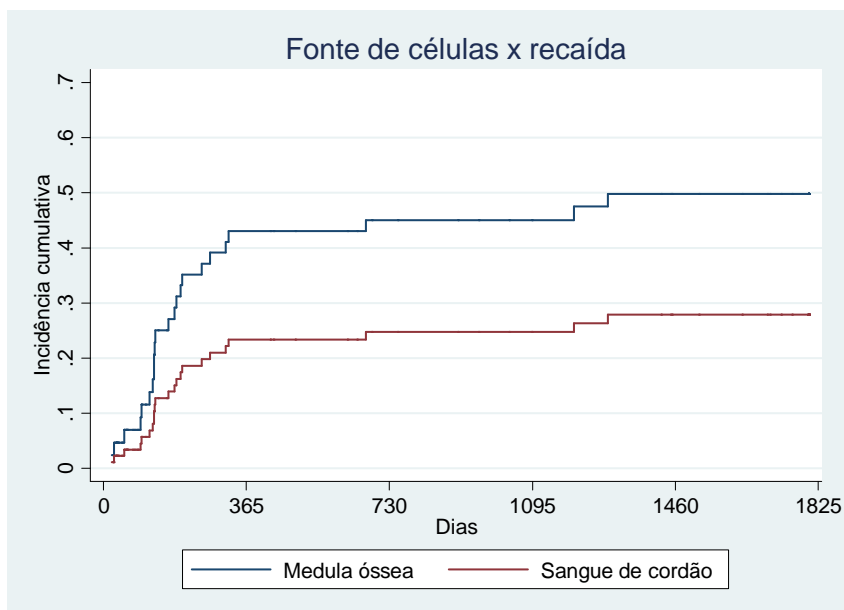
Em função dos resultados obtidos na análise univariada foram incluídos no modelo multivariado as variáveis: fonte de célula e fase da doença. O resultado do ajuste do modelo multivariado é apresentado na tabela abaixo.

TABELA 47- ESTUDO MULTIVARIADO DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA RECAÍDA

| Variável | Valor de p | HR | Lim inf 95% | Lim sup 95% |
|-----------------|------------|------|-------------|-------------|
| Fonte de célula | 0,117 | 0,47 | 0,19 | 1,20 |
| Fase da doença | 0,005 | 3,27 | 1,44 | 7,42 |

Este resultado indica que não existe uma associação significativa entre a fonte de células e o tempo até a ocorrência da recaída, considerando-se óbito como risco competitivo.

GRÁFICO 23- CURVA DE INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE FONTE DE CÉLULAS X RECAÍDA

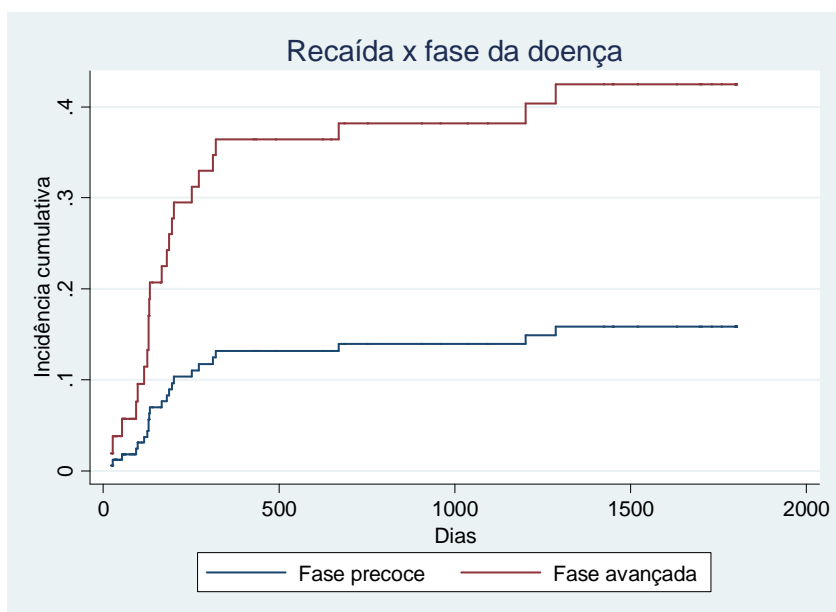


Valor de $p=0,117$

Em 2 anos, a recaída no grupo medula óssea foi 45% e no grupo sangue de cordão umbilical foi 25%.

A fase da doença apresentou diferença estatística, sendo que pacientes que transplantaram na fase precoce da doença tiveram melhor prognóstico.

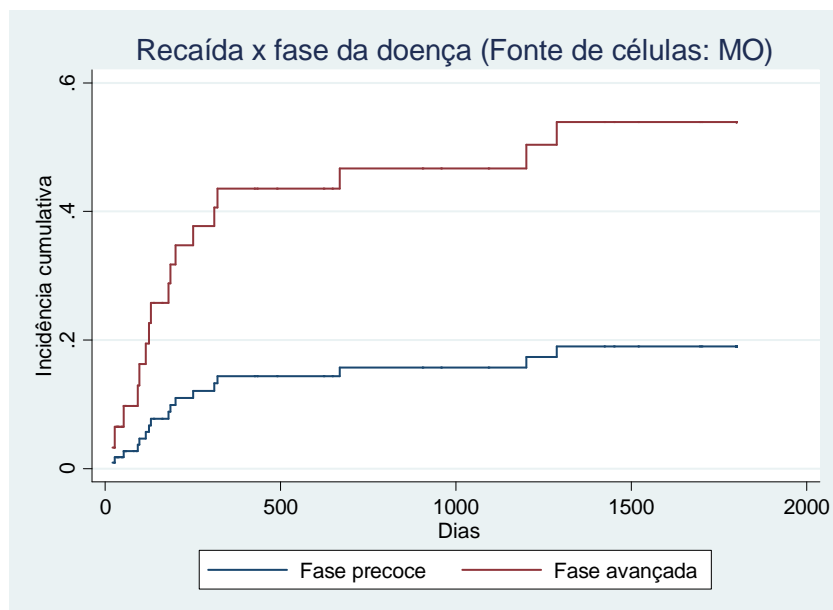
GRÁFICO- 24- CURVA DE RECAÍDA X FASE DA DOENÇA



Valor de $p=0,005$

Quanto a análise da recaída no grupo medula óssea, a fase da doença apresentou diferença estatística.

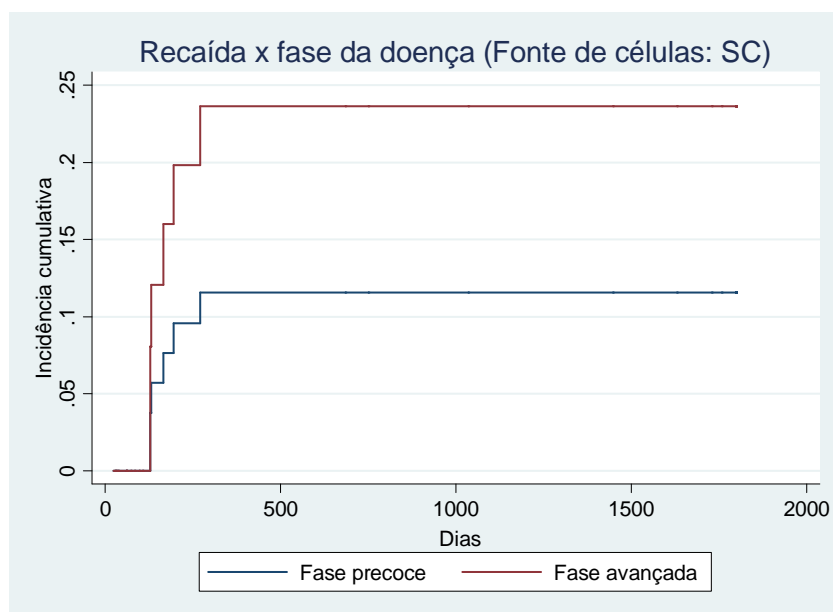
GRÁFICO 25- CURVA DE RECAÍDA X FASE DA DOENÇA NO GRUPO MO



Valor de $p=0,007$

Quanto a análise da recaída no grupo sangue de cordão umbilical, a fase da doença não apresentou diferença estatística.

GRÁFICO 26- CURVA DE RECAÍDA X FASE DA DOENÇA NO GRUPO SC



Valor de $p=0,326$

5.8 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE RECUPERAÇÃO DE LINFÓCITOS NO D+30 E D+100 VERSUS INFECÇÃO (BACTERIANA, VIRAL E FÚNGICA) CONSIDERANDO-SE OS GRUPOS MO E SC

5.8.1 Infecção bacteriana

Inicialmente, para D+30, testou-se a hipótese nula de que a associação entre recuperação de linfócitos e presença de infecção bacteriana é a mesma para as duas fontes de células, versus a hipótese alternativa de que a fonte de célula altera a relação entre a recuperação de linfócitos e a presença de infecção bacteriana. Na tabela abaixo são apresentados os resultados do cruzamento entre a recuperação de linfócitos no D+30 e a presença de infecção, dentro de cada fonte de células.

TABELA 48- RECUPERAÇÃO LINFÓCITOS D+30 X INFECÇÃO BACTERIANA

| Infecção bacteriana | MO | | SC | |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | D+30 não | D+30 sim | D+30 não | D+30 sim |
| Não | 6 15,38% | 21 28,00% | 9 15,52% | 9 14,52% |
| Sim | 33 84,62% | 54 72,00% | 49 84,48% | 53 85,48% |
| Total | 39 | 75 | 58 | 62 |

O resultado do teste estatístico indicou a não rejeição da hipótese de mesma associação entre a recuperação de linfócitos e presença de infecção bacteriana nas duas fontes de células ($p=0,244$).

Em função da não rejeição da hipótese acima, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter infecção bacteriana entre pacientes que não têm recuperação de linfócitos no D+30 é igual à probabilidade de ter infecção bacteriana entre pacientes que têm recuperação de linfócitos no D+30, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula ($p=0,313$).

Inicialmente, para D+100, testou-se a hipótese nula de que a associação entre recuperação de linfócitos e presença de infecção bacteriana é a mesma para as duas fontes de células, versus a hipótese alternativa de que a fonte de célula altera a relação entre a recuperação de linfócitos e a presença de infecção bacteriana. Na tabela abaixo são

apresentados os resultados do cruzamento entre a recuperação de linfócitos no D+100 e a presença de infecção, dentro de cada fonte de células.

TABELA 49- RECUPERAÇÃO LINFÓCITOS D+100 X INFECÇÃO BACTERIANA

| Infecção bacteriana | MO | | SC | |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | D+100 não | D+100 sim | D+100 não | D+100 sim |
| Não | 9 26,47% | 15 31,91% | 6 33,33% | 7 11,11% |
| Sim | 25 73,53% | 32 68,09% | 12 66,67% | 56 88,89% |
| Total | 34 | 47 | 18 | 63 |

O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese de mesma associação entre a recuperação de linfócitos e presença de infecção bacteriana nas duas fontes de células ($p=0,038$).

Assim, foi feita a avaliação da associação entre recuperação de linfócitos no D+100 para as duas fontes de células separadamente.

Para o grupo MO, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter infecção bacteriana entre pacientes que não têm recuperação de linfócitos no D+100 é igual à probabilidade de ter infecção bacteriana entre pacientes que têm recuperação de linfócitos no D+100, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula ($p=0,631$).

Para o grupo SC, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter infecção bacteriana entre pacientes que não têm recuperação de linfócitos no D+100 é igual à probabilidade de ter infecção bacteriana entre pacientes que têm recuperação de linfócitos no D+100, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado do teste indicou a rejeição da hipótese nula ($p=0,034$). Os resultados apresentam evidência de que a presença de recuperação de linfócitos em D+100 é fator de risco para infecção bacteriana.

5.8.2 Infecção viral

Inicialmente, para D+30, testou-se a hipótese nula de que a associação entre recuperação de linfócitos e presença de infecção viral é a mesma para as duas fontes de células, versus a hipótese alternativa de que a fonte de célula altera a relação entre a

recuperação de linfócitos e a presença de infecção viral. Na tabela abaixo são apresentados os resultados do cruzamento entre a recuperação de linfócitos no D+30 e a presença de infecção, dentro de cada fonte de células.

TABELA 50- RECUPERAÇÃO LINFÓCITOS D+30 X INFECÇÃO VIRAL

| Infecção viral | MO | | SC | |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | D+30 não | D+30 sim | D+30 não | D+30 sim |
| Não | 12 30,77% | 20 26,67% | 24 41,38% | 15 24,19% |
| Sim | 27 69,23% | 55 73,33% | 34 58,62% | 47 75,81% |
| Total | 39 | 75 | 58 | 62 |

O resultado do teste estatístico indicou a não rejeição da hipótese de mesma associação entre a recuperação de linfócitos e presença de infecção viral nas duas fontes de células ($p=0,314$).

Em função da não rejeição da hipótese acima, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter infecção viral entre pacientes que não têm recuperação de linfócitos no D+30 é igual à probabilidade de ter infecção viral entre pacientes que têm recuperação de linfócitos no D+30, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula ($p=0,070$).

Inicialmente, para D+100, testou-se a hipótese nula de que a associação entre recuperação de linfócitos e presença de infecção viral é a mesma para as duas fontes de células, versus a hipótese alternativa de que a fonte de célula altera a relação entre a recuperação de linfócitos e a presença de infecção viral. Na tabela abaixo são apresentados os resultados do cruzamento entre a recuperação de linfócitos no D+100 e a presença de infecção, dentro de cada fonte de células.

TABELA 51- RECUPERAÇÃO LINFÓCITOS D+100 X INFECÇÃO VIRAL

| Infecção viral | MO | | SC | |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | D+100 não | D+100 sim | D+100 não | D+100 sim |
| Não | 7 20,59% | 7 14,89% | 5 27,78% | 12 19,05% |
| Sim | 27 79,41% | 40 85,11% | 13 72,22% | 51 80,95% |
| Total | 34 | 47 | 18 | 63 |

O resultado do teste estatístico indicou a não rejeição da hipótese de mesma associação entre a recuperação de linfócitos e presença de infecção viral nas duas fontes de células ($p=0,908$).

Em função da não rejeição da hipótese acima, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter infecção viral entre pacientes que não têm recuperação de linfócitos no D+100 é igual à probabilidade de ter infecção viral entre pacientes que têm recuperação de linfócitos no D+100, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula ($p=0,301$).

5.8.3 Infecção fúngica

Inicialmente, para D+30, testou-se a hipótese nula de que a associação entre recuperação de linfócitos e presença de infecção fúngica é a mesma para as duas fontes de células, versus a hipótese alternativa de que a fonte de célula altera a relação entre a recuperação de linfócitos e a presença de infecção fúngica. Na tabela abaixo são apresentados os resultados do cruzamento entre a recuperação de linfócitos no D+30 e a presença de infecção, dentro de cada fonte de células.

TABELA 52- RECUPERAÇÃO LINFÓCITOS D+30 X INFECÇÃO FÚNGICA

| Infecção fúngica | MO | | SC | |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | D+30 não | D+30 sim | D+30 não | D+30 sim |
| Não | 30 76,92% | 54 72,00% | 40 68,97% | 39 62,90% |
| Sim | 9 23,08% | 21 28,00% | 18 31,03% | 23 37,10% |
| Total | 39 | 75 | 58 | 62 |

O resultado do teste estatístico indicou a não rejeição da hipótese de mesma associação entre a recuperação de linfócitos e presença de infecção fúngica nas duas fontes de células ($p=0,985$).

Em função da não rejeição da hipótese acima, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter infecção fúngica entre pacientes que não têm recuperação de linfócitos no D+30 é igual à probabilidade de ter infecção fúngica entre pacientes que têm recuperação de linfócitos no D+30, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula ($p=0,368$).

Inicialmente, para D+100, testou-se a hipótese nula de que a associação entre recuperação de linfócitos e presença de infecção fúngica é a mesma para as duas fontes de células, versus a hipótese alternativa de que a fonte de célula altera a relação entre a recuperação de linfócitos e a presença de infecção fúngica. Na tabela abaixo são apresentados os resultados do cruzamento entre a recuperação de linfócitos no D+100 e a presença de infecção, dentro de cada fonte de células.

TABELA 53- RECUPERAÇÃO LINFÓCITOS D+100 X INFECÇÃO FÚNGICA

| Infecção fúngica | MO | | SC | |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | D+100 não | D+100 sim | D+100 não | D+100 sim |
| Não | 25 73,53% | 37 78,72% | 13 72,22% | 41 65,08% |
| Sim | 9 26,47% | 10 21,28% | 5 27,78% | 22 34,92% |
| Total | 34 | 47 | 18 | 63 |

O resultado do teste estatístico indicou a não rejeição da hipótese de mesma associação entre a recuperação de linfócitos e presença de infecção fúngica nas duas fontes de células ($p=0,432$).

Em função da não rejeição da hipótese acima, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter infecção fúngica entre pacientes que não têm recuperação de linfócitos no D+100 é igual à probabilidade de ter infecção fúngica entre pacientes que têm recuperação de linfócitos no D+100, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula ($p=0,992$).

5.9 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÚMERO DE CÉLULAS TRANSPLANTADAS POR KG E PEGA

5.9.1 Avaliação da associação entre $TNCx10^8$ e pega (restrito a fonte de células MO)

Testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de pega é igual para pacientes com $TNCx10^8$ até 4,4 (mediana) e pacientes com $TNCx10^8$ maior do que 4,4, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado encontra-se na tabela abaixo e mostra que não houve diferença entre o número de células infundidas totais e pega.

TABELA 54- NÚMERO DE CÉLULAS TOTAIS INFUNDIDAS DE MO E PEGA

| PEGA | $TNCx10^8$ (MO) | |
|-------|-----------------|--------------|
| | < 4,4 | $\geq 4,4$ |
| Não | 8 14,55% | 4 6,78% |
| Sim | 47 85,45% | 55 93,22% |
| Total | 55 | 59 |

Valor de p: 0,228

5.9.2 Avaliação da associação entre $TNCx10^7$ e pega (restrito a fonte de células SC)

Testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de pega é igual para pacientes com $TNCx10^7$ até 5,2 (mediana) e pacientes com $TNCx10^7$ maior do que 5,2, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Na tabela abaixo é apresentado o resultado que revela não haver diferença estatística quanto ao número de células totais infundidas e pega.

TABELA 55- NÚMERO DE CÉLULAS TOTAIS INFUNDIDAS DE SC E PEGA

| PEGA | TNCx10 ⁷ (SC) | |
|-------|--------------------------|--------------|
| | <5,2 | ≥5,2 |
| Não | 22 37,29% | 18 30,00% |
| Sim | 37 62,71% | 42 70,00% |
| Total | 59 | 60 |

Valor de p: 0,442

5.9.3 Avaliação da associação entre CD34X10⁵ e pega (restrito a fonte de células SC)

Testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de pega é igual para pacientes com CD34x10⁵ até 1,3 (mediana) e pacientes com CD34x10⁵ maior do que 1,3, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O resultado encontra-se na tabela abaixo e mostra que não houve diferença entre o número de células CD34 infundidas e pega.

TABELA 56- NÚMERO DE CÉLULAS CD34 INFUNDIDAS DE SC E PEGA

| PEGA | CD34x10 ⁵ (SC) | |
|-------|---------------------------|--------------|
| | <1,3 | ≥1,3 |
| Não | 23 38,33% | 13 24,07% |
| Sim | 37 61,67% | 41 75,93% |
| Total | 60 | 54 |

Valor de p: 0,112

5.10 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DA PEGA E GAT

Para cada um dos grupos definidos pela fonte de células (MO ou SC), testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de PEGA é igual para pacientes com e sem GAT, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Nas tabelas abaixo são apresentados os resultados obtidos.

TABELA 57- PEGA X GAT NO GRUPO MO

| PEGA | ATG | |
|-------|--------------|--------------|
| | Não | Sim |
| Não | 6 13,33% | 6 8,70% |
| Sim | 39 86,67% | 63 91,30% |
| Total | 45 | 69 |

Valor de p: 0,536

TABELA 58- PEGA X GAT NO GRUPO SC

| PEGA | ATG | |
|-------|--------------|--------------|
| | Não | Sim |
| Não | 14 48,28% | 27 29,67% |
| Sim | 15 51,72% | 64 70,33% |
| Total | 29 | 91 |

Valor de p: 0,076

6 DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo compara uma população pediátrica heterogênea, com diferentes diagnósticos, em um longo período de tempo, e transplantada com diferentes fontes de células tronco hematopoiéticas (medula óssea e sangue de cordão umbilical), procurando avaliar as complicações do TCTH não aparentado e comparar os resultados entre os dois grupos de células fonte utilizados.

As vantagens do uso de sangue de cordão umbilical no TCTH não aparentado estão bem documentadas, e incluem: maior disponibilidade da unidade de sangue de cordão, ausência de risco para o doador, menor risco de transmissão de doenças virais tal como citomegalovírus (CMV) e Vírus Epstein-Barr (EBV), tolerância de HLA não pareado entre doador e receptor e menor risco e gravidade da DECH. Contudo, o principal problema em usar sangue de cordão umbilical para transplante é o fato de conter um menor número de células progenitoras hematopoiéticas, que resulta em menor velocidade de pega (atraso na pega do enxerto), maior risco de falha de pega do enxerto e recuperação imune mais lenta (PETTERSON, 2009; ROCHA, 2009).

Neste trabalho, a pega foi menos frequente e mais lenta no grupo transplantado com sangue de cordão umbilical, e por conseqüência a rejeição foi mais frequente. Estes dados também foram encontrados nos trabalhos de Barker (2001), Wang (2010) e Yi (2012).

A incidência cumulativa de pega neutrofílica (neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$) ocorreu no grupo MO com mediana de 24 dias e em torno de 75% com 30 dias pós-transplante, e no grupo SC com 32 dias e em torno de 62% com 42 dias pós-transplante ($p < 0,001$). Não houve influência do número de células totais e CD34 infundidas, do HLA e do uso de GAT em ambos os grupos. No estudo de Barker (2001), a mediana de pega neutrofílica foi 22 dias nos pacientes transplantados com medula óssea e 29 dias naqueles com sangue de cordão umbilical, além disso, a incidência de pega cumulativa de neutrófilos com 45 dias foi 96% no grupo medula óssea e 88% no grupo sangue de cordão umbilical.

Nos trabalhos de Petterson (2009), Kurtzberg (2008) e Prasad (2009) que avaliaram pacientes transplantados com sangue de cordão umbilical, a incidência cumulativa de pega neutrofílica foi maior (80-87%) e com uma mediana de dias menor (22 a 27 dias) quando comparado a este estudo. Kurtzberg (2008) mostrou que a compatibilidade HLA interfere na pega neutrofílica; já Petterson e este estudo não revelaram diferença; lembramos que neste estudo as técnicas de tipificação do HLA variaram com o tempo. Na avaliação do

número de células totais infundidas em pacientes transplantados com sangue de cordão umbilical, todos os trabalhos acima não revelaram significância na pega, assim como este. Na análise do número de células CD34 infundidas, os trabalhos de Petterson (2009), Prasad (2009) e Wagner (2002) mostraram que aqueles que transplantaram com maior número de células tiveram melhor pega, sendo que neste estudo isto não ocorreu, o que pode ter sido influenciado por uma mediana de células mais baixa.

A incidência cumulativa de pega plaquetária (plaquetas $\geq 20.000/m^3$) ocorreu no grupo MO com mediana de 25 dias e em torno de 50% no D+30 pós-transplante, e no grupo SC com 43 dias e em torno de 45% no D+60 ($p < 0,001$). O trabalho de Barker (2001) mostrou uma mediana de 30 dias para a pega plaquetária nos pacientes transplantados com medula óssea e 66 dias naqueles transplantados com sangue de cordão umbilical. Petterson (2009) revelou que os pacientes transplantados com sangue de cordão umbilical apresentaram pega de plaqueta em torno de 56 dias e com 55% dos pacientes com pega no D+60, e que não houve influência do número de células totais e CD34 infundidas, nem do HLA. Neste estudo também não houve influência do número de células totais e CD34 infundidas, porém houve influência do HLA, o que pode ser explicado pela modificação das técnicas de tipificação do HLA ao longo do período do estudo.

O estado nutricional pré-transplante é de fundamental relevância no prognóstico pós TCTH, sendo que quanto melhor nutrido o paciente estiver, menor o tempo para a pega do enxerto e menor o tempo com efeitos colaterais (MUSCARITOLI, 2002; JUSTINO, 2004; HADJIBABAIE, 2008).

Neste estudo, a maioria dos pacientes era eutrófico antes do TCTH, e após os 180 dias 44% dos pacientes ganharam peso e 4% mantiveram o peso. Não houve diferença estatística quanto a pega de neutrófilos ($p = 0,883$), DECH ($p = 0,120$) e sobrevida ($p = 0,398$). Os trabalhos de Horsley (2005) e Fuji (2009) também não mostraram alteração na sobrevida de acordo com o estado nutricional, porém Meloni (2001) encontrou que pacientes obesos têm menor sobrevida, devido apresentarem hiperglicemia durante o período de neutropenia com maior risco de infecção e DECH. Hadjibabaie (2008) não encontrou relação do estado nutricional e DECH; já o trabalho de Fuji (2009) mostrou que pacientes obesos têm maior incidência de DECH. Hadjibabaie (2008) revelou que pacientes com menor IMC apresentaram pega de neutrófilos mais lenta, enquanto no estudo de Meloni (2001) isso ocorreu no grupo de pacientes obesos, sendo que neste trabalho não houve diferença na pega de neutrófilos quanto ao IMC.

Um fator conhecido como de impacto na recuperação linfocitária é a fonte de células tronco utilizadas no TCTH, sendo esperada melhor recuperação nos pacientes que recebem células de sangue periférico sem depleção de células T (BEHRINGER, 1999; KOEHL, 2007). Estudos também sugerem uma pior recuperação linfocitária nos pacientes transplantados com sangue de cordão umbilical (SZABOLCS, 2011; MORANDO, 2011). Neste estudo, a recuperação de linfócitos no D+30 foi melhor no grupo medula óssea, porém no D+100 foi maior no grupo sangue de cordão umbilical, o que não pode ser explicado.

A recuperação precoce de linfócitos após o TCTH também parece estar relacionada à ocorrência de infecções oportunistas, especialmente infecções fúngicas e por CMV (KIM, 2004; KUMAR, 2001), o que não ocorreu neste estudo. Este trabalho mostrou que pacientes do grupo sangue de cordão umbilical no D+100 com pior recuperação linfocitária apresentaram mais infecção bacteriana.

Estudos anteriores (KUMAR, 2001; SAVANI, 2007) relatam uma maior incidência de mortalidade relacionada ao transplante no grupo de pacientes com pior recuperação linfocitária, o que não foi evidenciado neste trabalho.

As complicações infecciosas são umas das maiores preocupações após o transplante. O período de neutropenia aumenta a vulnerabilidade a infecções bacterianas e fúngicas, e a recuperação imune lenta aumenta o risco de infecções virais. Nucci (2003) e Barker (2005) mostraram que as infecções bacterianas são as mais frequentes, seguidas de infecções virais, fúngicas e outros microorganismos, o que também foi identificado neste trabalho. Alguns autores (BARKER, 2005; DELANEY, 2009; WANG, 2010), evidenciaram que pacientes transplantados com sangue de cordão umbilical têm mais infecções quando comparados com aqueles que receberam medula óssea, o que não ocorreu neste estudo, talvez porque os pacientes transplantados com sangue de cordão umbilical tiveram uma boa recuperação imune.

A infecção bacteriana microbiologicamente comprovada no presente estudo ocorreu em 68,4% dos pacientes, sendo considerada grave em 56 casos (27,2%) e o principal microorganismo isolado foi o Estafilococo não produtor de coagulase (20,9%). No trabalho de Barker (2005), que acompanhou durante 2 anos os pacientes pós-transplantados, ocorreram 181 casos de infecção comprovada (66,5%), sendo grave em 88% dos pacientes e o microorganismo mais comum foi gram positivo em 98 casos (54,1%). Nos estudos de Nucci (2003) e Castagnola (2008), o principal ocasionador de infecções foi o Estafilococo

não produtor de coagulase, sendo que no trabalho de Castagnola a incidência de infecção foi de 49%.

No trabalho de Barker (2005) a incidência de infecção viral durante 2 anos pós-transplante foi 64,7%, sendo o CMV o vírus mais comum (46,6%). Nucci (2003) também mostrou o CMV como o principal vírus. No presente estudo, a infecção viral ocorreu em 65,1%, sendo o CMV o vírus mais comum.

Neste trabalho, a infecção fúngica foi vista em 74 casos (29,4%), sendo confirmada em 27 e o fungo mais comum foi o *Aspergillus* sp. Dvorak (2005) mostrou uma incidência de infecção fúngica de 16,7% no primeiro ano pós-transplante sendo mais comum o *Aspergillus* sp, assim como no estudo de Barker (2005).

Tichelli (2008) relatou um estudo de 2001 onde 0,9% dos pacientes apresentaram eventos cardíacos fatais dentro dos 100 dias pós-transplante, sendo as principais causas falha cardíaca, tamponamento cardíaco e arritmias. Neste estudo, 8,7% dos pacientes apresentaram complicações cardíacas sendo as mais comuns: insuficiência cardíaca, choque e disfunção do ventrículo esquerdo. Esta diferença de incidência deve-se ao fato deste trabalho englobar qualquer alteração cardíaca e não só as fatais.

As complicações respiratórias, excluindo as infecções, ocorreram em 26,6% dos pacientes, sendo as mais frequentes a insuficiência respiratória, bronquiolite pós-viral e SARA, além disso, os pacientes com necessidade de ventilação mecânica tiveram uma mortalidade maior. Segundo Lim (2006), as complicações pulmonares não infecciosas alcançaram 29%, sendo as mais comuns: edema pulmonar, hemorragia alveolar e efusão pleural. No trabalho de Au (2011), a bronquiolite obliterante ocorreu em 5,5% dos pacientes e seu início na maioria dos casos ocorreu entre 300 e 600 dias pós-transplante; neste estudo, a bronquiolite obliterante ocorreu em 4,5% dos pacientes, porém o acompanhamento ocorreu até os 180 dias pós-transplante.

As complicações endócrinas foram vistas em 13 pacientes (5,2%) sendo caracterizada predominantemente pelo diabetes em 11 casos. A maioria destes pacientes tinha o diagnóstico de Anemia de Fanconi, sendo que as anormalidades do metabolismo da glicose e insulina são mais comuns neste grupo de pacientes (GIRI, 2007).

As complicações hepáticas ocorreram em 16,7%, sendo toxicidade em 27 casos (64,3%), VOD em 14 casos (33,3%) e insuficiência hepática em 2 casos (4,8%). Na literatura, a incidência de VOD em crianças é de 27% segundo Reiss (2002) e de 18,3% segundo Barker (2003).

Neste trabalho, a mucosite ocorreu em 87,7% dos pacientes. As complicações gastrointestinais ocorreram em 38,1% sendo que a diarreia ocorreu em 88,5%, esofagite em 14,6% e gastrite em 8,3% dos pacientes. A incidência de mucosite e diarreia foram semelhantes a da literatura (TUNCER, 2012). A mucosite ocorreu mais no grupo medula óssea ($p < 0,001$), o que pode ser explicado por estes pacientes terem recebido mais imunoprofilaxia com ciclosporina e metotrexate, sendo que este último é considerado fator de risco para a ocorrência de mucosite.

As complicações renais foram vistas em 73,4% dos pacientes, sendo que a hipertensão arterial foi vista em 97,8% dos pacientes e IRA em 9,7%. No trabalho de Holthe (2002), hipertensão arterial ocorreu em 11% dos pacientes nos primeiros 3 meses pós transplante e IRA em 21%. No estudo de Holthe (1998) a incidência de IRA foi de 34% dentro dos 60 dias pós-transplante. Não foi possível explicar porque neste trabalho a incidência de HAS foi tão alta e de IRA mais baixa. Neste estudo, a cistite hemorrágica ocorreu em 13,5% dos pacientes, com mediana de início de 31 dias e em quase metade dos casos foi identificado na urina o poliomavírus. Hale (2003) encontrou uma incidência de cistite hemorrágica de 11% com uma mediana de início de 52 dias e o agente mais isolado foi o adenovírus. Já Gorczynska (2005) revelou uma incidência de cistite hemorrágica de 25,5% com o poliomavírus como o vírus mais isolado.

As complicações do SNC ocorreram em 21,8% dos pacientes, sendo que crise convulsiva (maior parte devido a toxicidade pela ciclosporina) ocorreu em 92,7%, com uma mediana de 31,5 dias; os outros casos restantes correspondem a eventos vasculares, hidrocefalia, edema cerebral e outros. No trabalho de Koh (2010) a incidência de complicações do SNC foi de 13,5% com uma mediana de 31 dias, sendo que a convulsão associada à neurotoxicidade por ciclosporina foi o sintoma mais comum (56%). Já Barba (2009) mostrou uma incidência de 11%, sendo que a toxicidade foi a mais frequente (principalmente devido à ciclosporina), seguido de infecções e eventos vasculares. Possivelmente, a maior incidência de complicações do SNC deste trabalho deve-se ao fato de os pacientes terem apresentado mais convulsão e mais toxicidade à ciclosporina. Neste estudo, as complicações do SNC foram mais frequentes no grupo sangue de cordão umbilical, porém não foi possível identificar uma causa ou fator de risco, pois não houve diferença entre os casos de neurotoxicidade à ciclosporina e nem de sangramentos entre os dois grupos.

As complicações autoimunes foram vistas em 3,6% dos pacientes, com uma mediana de 104 dias e a mais comum foi a anemia hemolítica auto-imune (1,2%). No estudo de

Sanz (2007) a incidência de anemia hemolítica autoimune três anos pós- transplante foi de 4,4% com uma mediana de início de 147 dias. Segundo Daikeler (2011), a incidência de doenças autoimunes três anos após TCTH foi de 7,7% e incluíram principalmente anemia hemolítica autoimune, hemofilia adquirida e trombocitopenia autoimune. Neste trabalho, a incidência foi menor porque os pacientes foram acompanhados somente até 180 dias pós-transplante.

A DECH aguda permanece umas das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças que receberam TCTH. A incidência da DECH de intensidade moderada a grave (graus II a IV) varia de 20 a 50%. Diferenças no HLA entre doador e receptor são o principal preditor da DECH. Outros fatores implicados são intensidade do condicionamento, diferença de sexo entre doador e receptor (receptor masculino e doadora feminina), fonte e dose de células, grau de paridade da doadora (aloimunizações) e profilaxia para DECH (BALL, 2008; MACMILLAN, 2009).

A DECH aguda acometeu 48,6% dos pacientes, sendo mais comum na pele (96,6%), no grau II (54,5%) e com uma mediana de 29 dias. O trabalho de Faraci (2012) revelou uma incidência com 100 dias de DECH agudo de 75%, sendo o grau II o mais comum, e com uma mediana de aparecimento de 21 dias. A DECH aguda não apresentou diferença entre os grupos medula óssea e sangue de cordão neste estudo, assim como no de Barker (2001) e Hwang (2007); já o trabalho de Wang mostrou ocorrência menor de DECH aguda no grupo cordão umbilical. A incompatibilidade no HLA e o não uso de GAT estiveram associados a pior sobrevida e aumento da incidência da DECH aguda, assim como nos trabalhos de Park (2011) , Faraci (2012) e Yi (2012).

A incidência de DECH crônica varia de 30 a 50% e representa a maior causa de mortalidade não associada à recaída e morbidade em pacientes que sobrevivem mais tempo. Por outro lado, a DECH crônica também tem um efeito do enxerto contra leucemia que diminuiu a chance de recaída da doença (CARLENS, 1998; ZECCA, 2002).

A DECH crônica ocorreu em 9,2% dos pacientes, apresentando-se na boca em todos os casos, sendo mais comum na forma extensa (53,8%) e com uma mediana de 90 dias. No trabalho de Zecca (2002), a incidência foi de 25% com mediana de 116 dias (80- 600 dias), a pele foi o local mais acometido (83%) e a forma limitada foi a mais frequente. A DECH crônica ocorreu mais no grupo medula óssea ($p=0,007$), assim como nos trabalhos de Hwang (2007) e Wang (2010); já no estudo de Barker (2001) não houve diferença entre os dois grupos.

A recaída foi observada em 24% dos pacientes com doença hematológica maligna (n=96), sendo igual nos dois grupos ($p= 0,149$). A DECH não foi um fator protetor para recaída, porém quando transplantado na fase precoce da doença o prognóstico foi melhor ($p= 0,005$). No trabalho de Wang (2010), a incidência de recaída foi menor no grupo transplantado com sangue de cordão umbilical. Lee (2009) mostrou uma incidência de recaída em 5 anos de 24,9% e não houve associação com DECH aguda. Já Yi (2012) revelou que a doença em fase avançada teve impacto na recaída e a DECH crônica extensa mostrou papel protetor.

A incidência de MRT no dia 100 foi de 28,8% e no dia 180 foi de 37%, não mostrando diferença estatística entre os grupos. Petterson (2009) revelou uma incidência de MRT no dia 100 de 25% em pacientes transplantados com sangue de cordão umbilical. Hwang (2007) mostrou que a MRT no dia 100 foi maior no grupo sangue de cordão, já em Barker (2001) a incidência foi igual nos dois grupos. As principais causas de óbito foram: infecção, falha de pega, DECH e recaída; não houve diferença estatística quando comparado os grupos, porém no grupo sangue de cordão umbilical a incidência de óbitos relacionados à infecção foi maior ($p= 0,004$), apesar de a taxa de infecção ser semelhante nos dois grupos.

A sobrevida geral com um ano de transplante foi de 55%, com 2 anos de 52% e com 5 anos de 47%. A sobrevida no grupo medula óssea com 1 ano foi de 58% e com 2 anos 56%; já no grupo sangue de cordão foi de 52% e 48%, respectivamente, sem diferença estatística entre os grupos ($p=0,466$). O estudo Yumura-Yagi (2005) mostrou uma sobrevida de 59% após 9 anos de TCTH não aparentado com medula óssea. No trabalho Petterson (2008), com sangue de cordão umbilical, a sobrevida foi de 57,3% com 1 ano e 49,5% com 2 anos pós-transplante. Os trabalhos de Barker (2001), Hwang (2007) e Wang (2010) também não mostraram diferença na sobrevida entre os dois grupos.

Em análise multivariada, interferem para uma pior sobrevida: a idade (quanto maior a idade pior), o não uso de GAT, a presença de hemorragia, complicações renais e hepáticas, infecção bacteriana e presença da DECH. Já a presença de infecção viral aparece como um fator protetor para a sobrevida. Não foi possível explicar o papel protetor da infecção viral, pois neste trabalho e no de Bae (2012) a infecção por CMV não influenciou no tempo de sobrevida e nem na recuperação imune.

7 CONCLUSÕES

As complicações precoces mais frequentes do transplante de células tronco hematopoiéticas não aparentado em pacientes pediátricos foram: mucosite (87,7%), infecções bacterianas (81,7%), infecções virais (65,1%), complicações renais (73,4%) e complicações gastrointestinais (38,1%). A mucosite foi mais frequente nos pacientes transplantados com medula óssea e as complicações do SNC naqueles transplantados com sangue de cordão umbilical. Todas as outras complicações foram semelhantes nos dois grupos.

DECH aguda foi observada em 48,6% dos pacientes, não havendo diferença quanto à fonte de célula utilizada. Pacientes que transplantaram com HLA compatível e que utilizaram GAT tiveram menor incidência de DECH. A DECH crônica ocorreu em 9,2% dos pacientes, sendo mais comum no grupo medula óssea.

A pega do enxerto foi mais lenta no grupo sangue de cordão umbilical, porém não alterou a sobrevida em ambos os grupos. O número de células infundidas não influenciou na pega do enxerto, e a incompatibilidade no HLA só influenciou na pega plaquetária.

A recaída foi observada em 24% dos casos das doenças hematológicas malignas e foi semelhante nos dois grupos. Pacientes que transplantaram na fase precoce da doença tiveram melhor prognóstico, e a DECH não apresentou papel protetor.

A taxa de mortalidade relacionada ao transplante foi de 28,8% aos 100 dias e 37% aos 180 dias, sendo semelhante nos dois grupos. As principais causas de óbito foram: infecção, falha de pega, DECH e recaída, sendo que o grupo sangue de cordão umbilical morreu mais de infecção comparado ao outro grupo.

A sobrevida geral em um ano foi de 55%, sendo semelhante nos dois grupos. Foi evidenciado pior prognóstico nos pacientes com idade maior, que não utilizaram GAT no condicionamento, que apresentaram DECH, hemorragia, complicações renais, complicações hepáticas e infecção bacteriana. A fonte de célula tronco hematopoiética utilizada no transplante, o estado nutricional, a recuperação imune e a recaída não influenciaram na sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTINI, S.M.. O transplante de células-tronco hematopoiéticas e o fator nutricional na evolução dos pacientes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, n. 1, p. 8-9.

AU, B.K.C.; AU, M.A.; CHIEN, J.W.. Bronchiolitis Obliterans Syndrome Epidemiology after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 17, p. 1072-1078, 2011.

BAE, K.W. et al. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in children. **The Korean Journal of Hematology**. v. 47, n. 1, p. 44-52, 2012.

BALL, L.M.; EGELER, R.M.. Acute GvHD: pathogenesis and classification. **Bone Marrow Transplantation**. v. 41, p. S58-S64, 2008.

BARBA, P. et al. Early an Late Neurological Complications after Reduced-Intensity Conditioning Allogenic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 15, p. 1439-1446, 2009.

BARKER, J.N. et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. **Blood**. v. 97, n. 10, p. 2957-2961, 2001.

BARKER, C.C. et al. Incidence, survival and risk factors for development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**. v. 32, p. 79-87, 2003.

BARKER, J.N. et al. Serious Infections after Unrelated Donor Transplantation in 136 Children: Impact of Stem Cell Source. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 11, p. 362-370, 2005.

CAMPOS, D.J.. **Alterações na densidade mineral óssea no estado nutricional e nos níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas**. 2009. 62f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna e Ciências da Saúde) – UFPR, Curitiba/PR.

CARLENS, S. et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single center analysis. **Bone Marrow Transplantation**. v. 22, p. 755-761, 1998.

CASTAGNOLA, E. et al. Cytomegalovirus Infection After Bone Marrow Transplantation in Children. **Human Immunology**. v. 65, p. 416-422, 2004.

CASTAGNOLA, E. et al. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children undergoing allogenic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. **Bone Marrow Transplantation**. v. 41, p. 339-347, 2008.

CASTRO JR, C.G.; GREGIANIN, L.J.; BRUNETTO, A.L.. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**. v. 77, n. 5, p. 1-23, 2001.

CESARO, S. et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology -bone marrow transplantation group. **Bone Marrow Transplantation**. v. 32, p. 925-931, 2003.

COHEN, A. et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. **Bone Marrow Transplantation**. v. 41, p. S43- S48, 2008.

DAIKELER, T. et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. **Blood**. v. 118, p. 1693-1698, 2011.

DEHN, J. et al. Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation: Factors Associated with a Better HLA Match. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 14, p. 1334-1340, 2008.

DELANEY, C; GUTMAN, J.A.; APPELBAUM, F.R.. Cord blood transplantation for haematological malignancies: conditioning regimens, double cord transplant and infectious complications. **British Journal of Haematology**. v. 147, p. 207-216, 2009.

DIAZ, M.A. et al. Allogeneic Cord Blood Transplantation in Children with Hematological Malignancies: a Long-Term Follow-Up Single-Center Study. **Pediatric Hematology and Oncology**. v. 26, n. 165, p. 165-174, 2009.

DRULEY, T.E. et al. Early outcomes after allogeneic hematopoietic SCT in pediatric patients with hematologic malignancies following single fraction TBI. **Bone Marrow transplantation**. v. 43, p. 307-314, 2009.

DVORAK, C.C. et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow transplantation**. v. 36, p. 621-629, 2005.

DVORAK, C.C. et al. Safety of hematopoietic stem cell transplantation in children less than three years of age. **Pediatric Hematology and Oncology**. v. 25, p. 705-722, 2008.

DYKEWICZ, C.A.. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases**. v. 33, p. 139-144, 2001.

EAMES, G.M. et al. Cardiovascular function in children following bone marrow transplant: a cross-sectional study. **Bone Marrow Transplantation**. v. 19, p. 61-66, 1997.

FARACI, M. et al. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. **Neurology**. v. 59, p. 1895-1904, 2002.

FARACI, M.; DINI, G.. Assessing the risk of transplant-related complications and individually tailoring the HSCT procedure in children and adolescents- is it possible? **Bone Marrow Transplantation.** v. 42, p. S90-S96, 2008.

FARACI, M. et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. **Pediatric Transplantation.** v. 16, p. 887-893, 2012.

FILIPOVICH, A.H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 11, p. 945-955, 2005.

FUJI, S. et al. Possible Association between Obesity and posttransplantation Complications Including Infectious Diseases and Acute Graft-versus-Host Disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 15, p. 73-82, 2009.

FUJI, S. et al. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. **Bone Marrow Transplantation.** v. 44, p. 105-111, 2009.

FUJIMAKI, K. et al. Immune reconstitution assessed during five years after allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation.** v.27, p.1275–1281, 2001.

FLOMENBERG, N. et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. **Blood.** v. 104, n. 7, p. 1923-1930, 2004.

GIRI, N. et al. Endocrine Abnormalities in Patients with Fanconi Anemia. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** v. 7, p. 2624-2631, 2007.

GORCZYNSKA, E. et al. Incidence, Clinical Outcome, and Management of Virus-Induced Hemorrhagic Cystitis in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic

Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 11, p. 797-804, 2005.

GREWAL, S.S. et al. Unrelated donor hematopoietic transplantation: marrow or umbilical cord blood? **Blood.** v. 101, n. 11, p. 4233-4244, 2003.

HADJIBABAIE, M. et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplantation.** v. 42, p. 469-473.

HALE, G.A. et al. Hemorrhagic Cystitis after Allogenic Bone Marrow Transplantation in Children: Clinical Characteristics and Outcome. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 9, p. 698-705, 2003.

HOLTHE, J.E.K. et al. Bone marrow transplantation in children: consequences for renal function shortly after and 1 year post-BMT. **Bone Marrow Transplantation.** v. 22, p. 559-564, 1998.

HOLTHE, J.E.K. et al. Prospective study of renal insufficiency after bone marrow transplantation. **Pediatric Nephrology.** v. 17, p. 1032-1037, 2002.

HORSLEY, P.; BAUER, J.; B. GALLAGHER, B.. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. **Bone Marrow Transplantation.** v. 35, p. 1113-1116, 2005.

HOUGH, R.; COOPER, N.; VEYS, P.. Allogenic haematopoietic stem cell transplantation in children: what alternative donor should we choose when no matched sibling is available? **British Journal of Haematology.** p. 1-21, 2009.

HOVI, L. et al. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. **Bone Marrow Transplantation.** v. 26, p. 999-1004, 2000.

HWANG, W.Y.K. et al. A Meta-Analysis of Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Transplantation versus Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation in Adult and

Pediatric Patients. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 13, p. 444-453, 2007.

JERNBERG A.G., REMBERGER, M., RINGDÉN O. and WINIARSKI, J. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. **Bone Marrow Transplantation.** v.31, p.175–181, 2003.

JUSTINO, S.R. Terapia Nutricional, In: ORTEGA, E.T.T.; KOJO, T. K.; LIMA, D.H. et al. **Compêndio de Enfermagem em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Rotina e Procedimentos em Cuidados Essenciais e em Complicações.** Curitiba: Maio, 2004, p. 290-308.

KIM, D.H. et al. Clinical impact of early absolute lymphocyte count after allogeneic stem cell transplantation. **British Journal of Haematology.** v.125, p.217-224, 2004.

KOEHL, U. et al. Immune recovery in children undergoing allogeneic stem cell transplantation: absolute CD8+CD3+ count reconstitution is associated with survival. **Bone Marrow Transplantation.** v.39, p. 269–278, 2007.

KOH, K.N. et al. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. **The Korean Journal of Hematology.** v.45, p. 164-170, 2010.

KUMAR, S. Effect of slow lymphocyte recovery and type of graft-versus-host disease prophylaxis on relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. **Bone Marrow Transplantation.** v.28, p.951–956, 2001.

KURTZBERG, J. et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. **Blood.** v. 112, n. 10, p. 4318-4327, 2008.

LEE, S.J. et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. **Blood.** v. 110, n. 13, p. 4576-4583, 2007.

LIM, D.H. et al. Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Journal of Korean Medicine Science**. v. 21, p. 406-411, 2006.

LJUNGMAN, P. et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. **Bone Marrow Transplantation**. v. 33, p. 1075-1081, 2004.

MACMILLAN, M.L. et al. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. **Blood**. v. 113, n. 11, p. 2410-2415, 2009.

MARTIN-SALCES, M. et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. **Nutrition**. v. 24, p. 769-775, 2008.

MATSUMOTO, M. et al. Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. **Pediatrics International**. v. 46, p. 291- 295, 2004.

MIANO, M. et al. Early complications following haematopoietic SCT in children. **Bone Marrow Transplantation**. v. 41, p. S39-S42, 2008.

MORANDO, J.. **Impacto da recuperação linfocitária na ocorrência de recaída pós-transplante em crianças e adolescentes com leucemia aguda**. 2011.71p. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna e Ciências da Saúde) – UFPR, Curitiba/PR.

MUSCARITOLI, M. et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 75, p. 183-190, 2002.

NUCCI, M. et al. Infectious complications in patients randomized to receive allogeneic bone marrow or peripheral blood transplantation. **Transplantation Infectious Disease**. v. 5, p. 167-173, 2003.

PAGE, M. K. et al. Posttransplant Autoimmune Hemolytic Anemia and Other Autoimmune Cytopenias are Increase in Very Young Infants Undergoing Unrelated Donor

Umbilical Cord Blood Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 14, p. 1108-1117, 2008.

PARK, M. et al. The impact of HLA matching on unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Korean children. **The Korean Journal of Hematology.** v. 46, n.1, p. 11-17, 2011.

PAUW, B. D. et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/ MSG) Consensus Group. **Clinical Infectious Diseases.** v. 46, n. 12, p. 1813-1821, 2008.

PEREZ, L.E.. Outcomes From Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Cancer Control.** v. 18, n. 4, p. 216-221, 2011.

PETERS, S.G.; AFESSA, B.. Acute Lung Injury After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Clinics in Chest Medicine.** v. 26, p. 561-569, 2005.

PETERSDORF, W. et al. Optimizing Outcome After Unrelated Marrow Transplantation by Comprehensive Matching of HLA Class I and II Alleles in the Donor and Recipient. **Blood.** v. 92, n. 10, p. 3515-3520, 1998.

PETTERSON, T.E. et al. Outcome following unrelated cord blood transplant in 136 patients with malignant and non-malignant diseases: a report from the Australian and New Zealand children's haematology and oncology group. **Bone Marrow Transplantation.** v. 43, p. 207-215, 2009.

PRASAD, V. K. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. **Blood.** v. 112, n. 7, p. 2979-2989, 2008.

PRZEPIORKA, D. et al. Consensus conference on acute GVHD grading. **Bone Marrow Transplantation.** v. 15, p. 825-828, 1995.

REISS, U. et al. Hepatic Venooclusive Disease in Blood and Bone Marrow Transplantation in Children and Young Adults: Incidence, Risk Factors, and Outcome in a Cohort of 241 Patients. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology.** v. 24, n. 9, p. 746-750, 2002.

ROCHA, V.; GLUCKMAN, E.. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft-and transplantation-related factors. **British Journal of Haematology.** V. 147, p. 262-274, 2009.

ROMBEAU, J.L. et al. **Atlas of Nutritional Support Techniques.** Boston: Little, Brown and Company, 1989. P. 3-46.

ROWAN, C.M. et al. Oxygenation index predicts mortality in pediatric stem cell transplant recipients requiring mechanical ventilation. **Pediatric Transplantation.** v. 16, p. 645-650, 2012.

SANZ, J. et al. Autoimmune hemolytic anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients. **Bone Marrow Transplantation.** v. 39, p. 555-561, 2007.

SAVANI, B. N. et al. Absolute Lymphocyte Count on Day 30 Is a Surrogate for Robust Hematopoietic Recovery and Strongly Predicts Outcome after T Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v.13, p.1216-1223, 2007.

SMITH, A.R.; WAGNER, J.E.. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. **British Journal of Haematology.** V. 147, p. 246-261, 2009.

STYCZYNSKI, J. et al. Outcomes of unrelated cord blood transplantation in pediatric recipients. **Bone Marrow Transplantation.** v. 34, p. 129-136, 2004.

STYCZYNSKI, J.; GIL, L.. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. **Bone Marrow Transplantation.** v. 42, p. S77-S81, 2008.

TEIVE, H.A.G. et al. Neurological complications of hematopoietic stem cell transplantation. **Arquivo de Neuropsiquiatria.** v. 66, p. 685- 690, 2008.

TICHELLI, A.; BHATIA, S.; SOCIÉ, G.. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. **British Journal of Haematology.** v. 142, p. 11-26, 2008.

THOMAS, E. D.; BLUME, K.G.; FORMAN, S.J. **Hematopoietic cell transplantation.** 3rd edition, Boston: Blackwell Science, 2004.

TUNCER, H.H. et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. **World Journal of Gastroenterology.** v. 18, n. 16, p 1851-1860, 2012.

VOLTARELLI, J.C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E.T.T.. **Transplante de Célula Tronco Hematopoiética.** São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

VOSSEN, J.M. et al. Unrelated donor marrow transplantation in children: transplant policy and outcome in Leiden Paediatrics SCT-Centre. **Bone Marrow Transplantation.** v. 45, p. 87-95, 2010.

WAGNER, J.E. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. **Blood.** v.100, n. 5, p. 1611-1618.

WANG, J. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients: A meta-analysis. **Leukemia Research.** v. 34, p. 1018-1022, 2010.

WEBER, C. et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation.** v. 41, p. 253-259, 2008.

WHO Child Growth Standards, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/childgrowth/en/>>. Acesso em 01março 2012.

WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>>. Acesso em 01março 2012.

YI, E. S. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: similar outcomes in recipients of umbilical cord blood versus marrow or peripheral blood stem cells from related or unrelated donors. **The Korean Pediatric Society.** v. 55, n. 3, p. 93-99, 2012.

YUMURA-YAGI, K. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for 100 pediatric patients: a single institute's experience. **Bone Marrow Transplantation.** v. 36, p. 307-313, 2005.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R.. **Hematologia: Fundamentos e Prática.** São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

ZECCA, M. et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. **Blood.** v. 100, n. 4, p. 1192-1200, 2002.

APÊNDICE**APÊNDICE 1: FICHA DE COLETA DE DADOS**

Nome: _____
 IDENTIFICAÇÃO NO BANCO DE DADOS:
 REG: _____
 Idade no transplante: _____ Data de nascimento: _____
 Sexo: () M () F Etnia: () branca () negra () indígena

PRÉ TCTH:

Diagnóstico da doença: _____
 Fase da doença: _____
 Complicações prévias ao TCTH: _____

 Performance pré TCTH: _____
 Transfusões prévias: () sim () não papa: _____ plaquetas: _____
 Tipo sanguíneo: _____
 Sorologias: _____
 Peso: _____ Estatura: _____
 Avaliação nutricional (se tiver): _____
 Outros comentários pré TMO: _____

TCTH:**TIPO DE DOADOR: INFORMAÇÕES REFERENTES AO DOADOR:**

Idade no transplante: _____ Data de nascimento: _____
 Sexo: () M () F Etnia: () branca () negra () indígena
 Tipo sanguíneo: _____
 Sorologias: _____
 Nº gestações: _____
 Transfusões prévias: () sim () não papa: _____ plaquetas: _____
 Compatibilidade HLA (anotar o HLA completo)

FONTE DE CÉLULAS:

() medula óssea () sangue de cordão

CONDICIONAMENTO:

ATG : () sim () não tipo: _____ dose total: _____

ANTIBIÓTICOS PROFILÁTICOS :

Aciclovir () sim () não duração: _____
 Fluconazol () sim () não duração: _____
 Nistatina () sim () não duração: _____
 Voriconazol () sim () não duração: _____
 Anfotericina () sim () não duração: _____
 Bactrim () sim () não duração: _____
 Floxacin () sim () não duração: _____
 Levofloxacina () sim () não duração: _____

OUTRAS PROFILAXIAS:

MESNA: () sim () não dose: _____

Irrigação vesical contínua: () sim () não

TRENTAL: () sim () não

PROFILAXIA DA DECH:

Ciclosporina () sim () não dose: _____ duração: _____

Methotrexate () sim () não dose: _____ duração: _____

Corticóide () sim () não dose: _____ duração: _____

Tacrolimus () sim () não dose: _____ duração: _____

Outros: _____

INFUSÃO DA MEDULA ÓSSEA/SANGUE DE CORDÃO:

Data: _____

Nº de células totais infundidas: _____

Nº de células CD34+ infundidas: _____

Intercorrências durante a infusão: _____

Sangue de cordão: nº células pré descongelamento: _____

E nº células pós descongelamento: _____

PÓS TCTH:

Peso pré-transplante: _____ Dia +100: _____ Dia +180: _____

NPT: () sim () não dias: _____

FUNCAO MEDULAR:

Pega do enxerto: () sim () não () parcial () completa

Data de neutrófilos > 500: _____

Data de plaquetas > 20.000: _____

Data de neutrófilos > 1000: _____

Data de plaquetas > 50.000 e 100.000: _____

Recuperação autóloga: () sim () não

Granulokine: () sim () não início: _____ doses: _____

Rejeição: () sim () não data: _____ recuperação: _____

VNTR: Dia +30: _____ Dia +100: _____ Dia +180: _____

Linfócito: Dia +30: _____ Dia +100: _____ Dia +180: _____

Neutrófilo: Dia +30: _____ Dia +100: _____ Dia +180: _____

Imunofenotipagem(data _____): _____

Dosagem de imunoglobulina(data _____): IgG: _____ IgA: _____ IgM: _____

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS:

Neutropenia () sim () não; data _____

| LOCAL | DATA | GERME | TRATAMENTO | EVOLUÇÃO |
|-------|------|-------|------------|----------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

OUTRAS COMPLICAÇÕES:

() cardíaca; qual _____ data _____

Tratamento _____

() respiratória; qual _____ data _____

Tratamento _____

() endócrina; qual _____ data _____

Tratamento _____

() hepática; qual _____ data _____

Tratamento _____

() gastrointestinal; qual _____ data _____

Tratamento _____

() renal; qual _____ data _____

Tratamento _____

() SNC; qual _____ data _____

Tratamento _____

() hematológica; qual _____ data _____

Tratamento _____

DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO:

() sim () não

() aguda ; local _____; data do início _____;

tratamento inicial _____; resposta ao corticóide () sim () não;

tratamento secundário _____;

óbito relacionado a DECH () sim () não, complicações infecciosas relacionadas a

DECH () sim () não

() crônica ; local _____; data do início _____;

tratamento inicial _____; resposta ao corticóide () sim () não;

tratamento secundário _____;

óbito relacionado a DECH () sim () não, complicações infecciosas relacionadas a

DECH () sim () não

Tempo 1ª internação: _____

Tempo 2ª internação: _____ motivo: _____

Tempo 3ª internação: _____ motivo: _____

Necessidade de transfusão até 100 dias: papa _____ plaquetas _____

Performance pós TMO: +100 dias: _____ + 180 dias: _____

EVOLUÇÃO:

Recaída: () sim () não data_____

Rejeição: () sim () não

Outros:_____

Causa do óbito:() sim () não; data_____ causa_____

APÊNDICE 2: ANÁLISE DO TCTH DE ACORDO COM AS DOENÇAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS DOENÇAS

| CARACTERÍSTICA | DM (n = 96) | FM (n = 95) | IMD (n = 42) | EIM (n = 19) | p |
|---------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|---------|
| Idade, mediana (variação) | 9,0 (1-18) | 9,0 (1-18) | 1,0 (1-10) | 5,0 (1-18) | < 0,001 |
| Sexo (M/F) | 58/38 | 44/51 | 37/5 | 15/4 | < 0,001 |
| CMV (IgG+) | 67 (71,3%) | 71 (76,3%) | 34 (80,9%) | 10 (52,6%) | 0,10 |
| Nutrição | | | | | |
| Desnutrido | 05 (5,2%) | 18 (18,9%) | 05 (11,9%) | 01 (5,3%) | |
| Eutrófico | 62 (64,6%) | 56 (58,9%) | 26 (61,9%) | 13 (68,4%) | 0,12 |
| Sobrepeso | 09 (9,4%) | 11 (11,6%) | 06 (14,3%) | 03 (15,8%) | |
| Obeso | 20 (20,8%) | 10 (10,5%) | 05 (11,9%) | 02 (10,5%) | |

TABELA 2- CARACTERÍSTICAS DO TCTH DE ACORDO COM AS DOENÇAS

| CARACTERÍSTICA | DM (n = 96) | FM (n = 95) | IMD (n = 42) | EIM (n = 19) | p |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|---------|
| Sexo doador (M/F) | 55/41 | 52/42 | 21/19 | 11/08,95 | |
| Incompatibilidade sexo (n = 248) | 49 (51,0%) | 48 (51,1%) | 19 (47,5%) | 08 (42,1%) | 0,88 |
| Incompatibilidade ABO | 55 (57,3%) | 62 (65,3%) | 25 (59,5%) | 08 (42,1%) | 0,27 |
| HLA MO compatível (n = 118) | 31 (53,4%) | 31 (75,6%) | 05 (55,6%) | 04 (40,0%) | 0,07 |
| HLA SC compatível (n = 134) | 21 (55,3%) | 26 (48,1%) | 21 (63,6%) | 08 (88,9%) | 0,10 |
| Condicionamento | | | | | |
| CFA+TBI | 86 (81,1%) | 17 (16,0%) | 00 (0,0%) | 03 (2,8%) | |
| CFA+BU | 02 (4,3%) | 06 (12,8%) | 27 (57,4%) | 12 (25,5%) | |
| CFA+FLU | 00 (0,0%) | 58 (100,0%) | 00 (0,0%) | 00 (0,0%) | < 0,001 |
| CFA+BU+MEL | 08 (100,0%) | 00 (0,0%) | 00 (0,0%) | 00 (0,0%) | |
| Outros | 00 (0,0%) | 14 (45,2%) | 13 (41,9%) | 04 (12,9%) | |
| Globulina anti-timocítica | 51 (53,1%) | 75 (78,9%) | 33 (78,6%) | 15 (78,9%) | < 0,001 |
| Profilaxia antimicrobiana | | | | | |
| ACV+FLUC+SMZ+TMP | 69 (71,9%) | 08 (8,3%) | 15 (15,6%) | 04 (4,2%) | |
| ACV+FLUC+SMZ+TMP+LFX | 61 (64,2%) | 21 (22,1%) | 07 (7,4%) | 06 (6,3%) | 0,02 |
| ACV+FLUC+SMZ+TMP+FLOX | 30 (71,4%) | 10 (23,8%) | 00 (0,0%) | 02 (4,8%) | |
| Outros | 16 (84,2%) | 01 (5,3%) | 01 (5,3%) | 01 (5,3%) | |
| SMZ+TMP pós-condicionamento | 74 (77,1%) | 64 (67,4%) | 38 (90,5%) | 14 (73,7%) | 0,03 |
| MTX | 63 (65,6%) | 55 (57,9%) | 20 (47,6%) | 10 (52,6%) | 0,22 |

Imunoprofilaxia

| | | | | | |
|---------|------------|------------|------------|------------|------|
| CSA+MTX | 62 (43,1%) | 52 (36,1%) | 20 (13,9%) | 10 (6,9%) | 0,04 |
| CSA+CTC | 32 (35,2%) | 35 (38,5%) | 19 (20,9%) | 05 (5,5%) | |
| Outros | 02 (11,8%) | 08 (47,1%) | 03 (17,6%) | 04 (23,5%) | |

TABELA 3- EVOLUÇÃO APÓS TCTH DE ACORDO COM AS DOENÇAS

| VARIÁVEL | DM (n = 96) | FM (n = 95) | IMD (n = 42) | EIM (n = 19) | p |
|-------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------|
| Pega do enxerto | 81 (86,2%) | 59 (69,4%) | 33 (80,5%) | 12 (66,7%) | 0,03 |
| Recuperação autóloga | 08 (8,3%) | 03 (3,2%) | 06 (14,3%) | 05 (26,3%) | 0,005 |
| Rejeição | 16 (17,0%) | 30 (35,3%) | 08 (19,5%) | 06 (33,3%) | 0,02 |
| Primária | 13 (81,2%) | 26 (86,7%) | 08(100,0%) | 06(100,0%) | 0,43 |
| Secundária | 03 (18,7%) | 04 (13,3%) | 00 (0,0%) | 00 (0,0%) | |
| G-CSF (n = 117 e n = 134) | 41 (42,7%) | 49 (52,1%) | 29 (69,0%) | 11 (57,9%) | 0,03 |
| Recuperação linfócitos | 56 (61,5%) | 44 (51,8%) | 26 (63,4%) | 11 (64,7%) | 0,45 |
| Febre em vigência neutropenia | 95 (98,9%) | 93 (97,9%) | 42 (100,0%) | 18 (94,7%) | 0,44 |

TABELA 4- COMPLICAÇÕES APÓS TCTH DE ACORDO COM AS DOENÇAS

| COMPLICAÇÕES | DM (n = 96) | FM (n = 95) | IMD (n = 42) | EIM (n = 19) | p |
|---------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|---------|
| Infecção bacteriana | 77 (80,2%) | 80 (84,2%) | 33 (78,6%) | 16 (84,2%) | 0,82 |
| Infecção viral | 68 (70,8%) | 51 (53,7%) | 33 (78,6%) | 12 (63,2%) | 0,01 |
| Infecção fúngica | 26 (27,1%) | 30 (31,6%) | 16 (38,1%) | 02 (10,5%) | 0,15 |
| Renais | 59 (61,5%) | 81 (85,3%) | 31 (73,8%) | 14 (73,7%) | 0,003 |
| Mucosite | 43 (46,2%) | 45 (51,7%) | 01 (3,8%) | 05 (33,3%) | < 0,001 |
| DECH | 45 (56,2%) | 22 (37,9%) | 16 (51,6%) | 07 (58,3%) | 0,17 |
| Respiratórias | 19 (19,8%) | 27 (28,4%) | 13 (30,9%) | 08 (42,1%) | 0,15 |
| VM (n = 68) | 13 (65,0%) | 21 (77,8%) | 05 (38,5%) | 05 (62,5%) | 0,11 |
| Hemorragia | 17 (17,7%) | 28 (29,5%) | 05 (11,9%) | 07 (36,8%) | 0,03 |
| SNC | 14 (14,5%) | 29 (30,5%) | 08 (19,0%) | 04 (21,0%) | 0,06 |
| Hepática | 14 (14,5%) | 21 (22,1%) | 05 (11,9%) | 02 (10,5%) | 0,31 |
| GI | 15 (15,6%) | 15 (15,8%) | 05 (11,9%) | 01 (5,3%) | 0,62 |
| Cardíacas | 02 (2,1%) | 15 (15,8%) | 02 (4,8%) | 03 (15,8%) | 0,004 |
| Endócrinas | 02 (2,1%) | 13 (13,7%) | 01 (2,4%) | 02 (10,5%) | 0,008 |
| Autoimunes | 03 (3,1%) | 04 (4,2%) | 02 (4,8%) | 00 (0,0%) | 0,79 |

TABELA 5- DECH DE ACORDO COM AS DOENÇAS

| DECH | DM (n = 96) | FM (n = 95) | IMD (n = 42) | EIM (n = 19) | p |
|---------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|------|
| Aguda | 44 (97,8%) | 20 (87,0%) | 16 (100,0%) | 07 (100,0%) | 0,12 |
| Grau II | 20 (45,4%) | 06 (28,6%) | 08 (50,0%) | 03 (42,9%) | 0,53 |
| Grau III-IV | 24 (54,5%) | 15 (71,4%) | 08 (50,0%) | 04 (57,1%) | |
| Crônica (n = 56 e n = 36) | 07 (15,6%) | 05 (21,7%) | 00 (0,0%) | 01 (16,7%) | 0,24 |
| Limitada | 03 | 02 | 00 | 01 | 0,73 |
| Extensa | 04 | 03 | 00 | 00 | |

TABELA 6 – EVOLUÇÃO

| EVOLUÇÃO | DM (n = 96) | FM (n = 95) | IMD (n = 42) | EIM (n = 19) | p |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------|
| Tempo de hospitalização | 28,0 (18-121) | 28,0 (11-117) | 33,5 (20-138) | 27,0 (16-61) | 0,02 |
| Recaída | 23 (24,0%) | 00 (0,0%) | 00 (0,0%) | 00 (0,0%) | < 0,001 |
| Óbito | 46 (47,9%) | 56 (58,9%) | 15(35,7%) | 14(73,7%) | 0,01 |
| Relacionado ao TMO 100 dias | 23 (24,5%) | 38 (40,0%) | 05(11,9%) | 06(31,6%) | 0,005 |

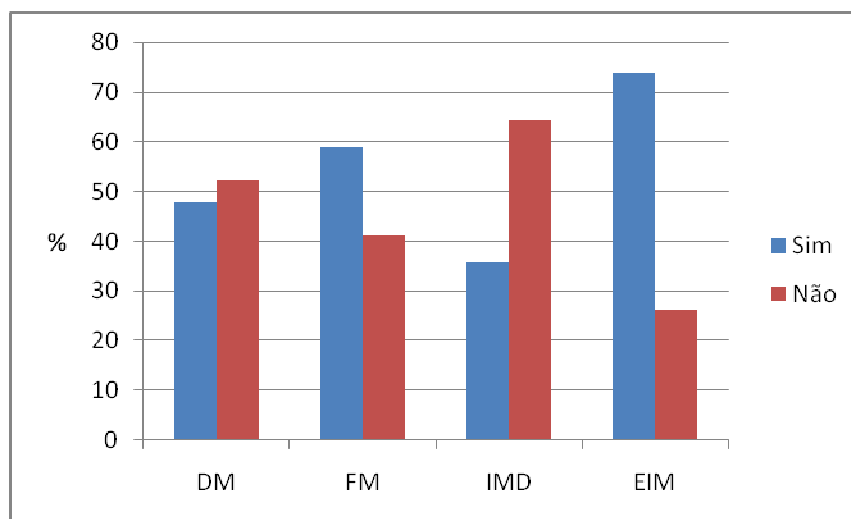


GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DAS TAXAS DE ÓBITO DE ACORDO COM AS DOENÇAS

FONTE: O autor (2012)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: $p < 0,001$

GRÁFICO 2- CURVA DE SOBREVIDA X ANO DO TRANSPLANTE

