

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULA-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM PACIENTES ADULTOS DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DE CURITIBA-PR

COMPLICATIONS ASSOCIATED TO ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL IN ADULT PATIENTS OF AN ONCOLOGY HOSPITAL IN CURITIBA-PR

Complicações relacionadas ao transplante alogênico de células-tronco. Artigo original.

Nayara Luana de Castro¹,

Jeanine Marie Nardin².

RESUMO

O transplante de célula-tronco hematopoiética é uma modalidade terapêutica recomendada para um grande número de pacientes portadores de doenças hematológicas, sejam elas neoplásicas ou não. Sendo classificado em diferentes tipos: singênico, autólogo e alogênico, conforme o doador das células, e as células-tronco para o transplante podem ser obtidas de diferentes fontes tais como: sangue periférico, cordão umbilical e medula óssea. O transplante alogênico é caracterizado pela infusão de células-tronco de um doador compatível, sendo ele aparentado ou não, para um receptor. A compatibilidade se dá através do teste de HLA. Embora o principal objetivo do transplante seja a cura, uma avaliação das complicações clínicas relacionados ao transplante deve ser investigada. As complicações mais comuns relacionadas a esse tipo de procedimento são a mucosite, infecções por microrganismos, complicações cutâneas, e doença do enxerto contra o hospedeiro. Este estudo visou avaliar as complicações relacionadas ao pós transplante de células-tronco hematopoiéticas do tipo alogênico, em pacientes adultos com diagnóstico de doença neoplásica em um hospital oncológico de Curitiba - PR no ano de 2013 a agosto de 2014, através de revisão literária e análises de prontuários. Dos 8 casos analisados verificou-se que 100% dos pacientes sofreram algum tipo de intercorrência no pós transplante. Sendo que desses 8 pacientes, 5 foram a óbito. Verificou-se ainda que o transplante alogênico deve ser o último tratamento de

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL). e-mail: nayara.castro@outlook.com.br.

² Docente da Disciplina de Hematologia Clínica do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL).

escolha, por apresentar um alto risco ao paciente quando comparada a outras modalidades.

Descritores: Transplante de células tronco hematopoiética, complicações pós-transplante alogênico.

ABSTRACT

The hematopoietic stem cell transplantation is a therapeutic option recommended for a large number of patients with hematological diseases, either malignant or not. Is classified into different types: syngeneic, allogeneic and autologous as the donor of cells, and stem cells for transplantation may be obtained from various sources such as peripheral blood, umbilical cord blood and bone marrow. Allogeneic transplantation is characterized by the infusion of stem cells from a compatible donor, being related or not, to a receiver. The compatibility is through the HLA test. Although the primary purpose of transplantation is a cure, a review of clinical complications related to transplantation should be investigated. The most common complications associated with this procedure are mucositis, infection by microorganisms, cutaneous complications and graft-versus-host. This study aimed to evaluate the complications related to post-transplantation of hematopoietic stem cells of allogeneic type in adult patients with diagnosis of cancer in a cancer hospital in Curitiba - PR in 2013 to August 2014, through literature review and analysis charts. Of 8 cases studied it was found that 100% of patients experienced some type of complications post transplant. And of these 8 patients, 5 died. It was also found that allogeneic transplantation should be the last treatment of choice for presenting a high risk to the patient when compared to other modalities.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, complications after allogeneic transplantation.

INTRODUÇÃO

O avanço da ciência em relação a pesquisas com células-tronco hematopoiéticas (CTH) tem-se mostrado uma área bastante promissora. O crescente interesse está relacionado com a possibilidade de terapias celulares oferecidas pelas células-tronco, obtendo-se resultados animadores no que se refere

à cura e ao tratamento de determinadas doenças como leucemias, linfomas, mielodisplasias e doenças não neoplásicas como as hemoglobinopatias e aplasias medulares ^(1,2,3).

Quando utilizadas com intuito terapêutico, as CTH para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) podem ser obtidas de diferentes fontes, tais como: medula óssea (MO), sangue periférico (SP) e sangue de cordão umbilical (SCU) ⁽⁴⁾.

Independente da fonte de células utilizadas, o TCTH tem sido considerado uma alternativa eficaz na intervenção terapêutica em crianças e adultos oferecendo uma alternativa terapêutica para vários tipos de neoplasias sólidas, hematológicas, doenças genéticas e imunológicas ^(5,6). O TCTH consiste na retirada de CTH de um doador ou do próprio paciente com objetivo de enxertar essas células em um receptor para corrigir um defeito quantitativo ou qualitativo da medula óssea, restaurando ou substituindo o tecido doente por um sadio ⁽⁴⁾.

O TCTH é dividido em três tipos, dependendo do doador das células progenitoras, sendo eles: singênico, alogênio e autólogo. O transplante do tipo singênico, é realizado entre gêmeos idênticos, onde a identidade antigênica entre doador e receptor é idêntica. O transplante do tipo autólogo refere-se ao uso de células progenitoras do próprio paciente, que são reinfundidas no paciente após o tratamento mieloablativo. E finalmente o transplante do tipo alogênio é quando o doador possui células progenitoras geneticamente diferentes, mas apresenta, preferencialmente, HLA (antígenos leucocitários humanos) compatível ^(7,8,9). Independente do tipo de transplante realizado e embora o principal objetivo do TCTH seja curar a doença, uma avaliação das complicações clínicas relacionados ao TCTH deve ser investigada ^(10,11).

Com o intuito de aprofundar o conhecimento quanto as complicações relacionadas ao TCTH do tipo alogênico, este trabalho visou identificar as complicações que ocorreram em pacientes adultos transplantados com células-tronco hematopoiéticas no ano de 2013 a 2014, em um hospital oncológico de Curitiba-PR, através de revisão literária e análises de prontuários de pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo de avaliação das complicações relacionadas ao TCTH do tipo alogênico em pacientes adultos, transplantados em uma instituição oncológica da cidade de Curitiba-PR.

Somente após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Liga Paranaense de Combate ao Câncer (parecer 862.517/2014) é que a obtenção dos prontuários e o levantamento de dados das complicações relacionadas ao TCTH foram realizados. Por tratar-se de um estudo retrospectivo não foi necessária a obtenção do termo de consentimento livre esclarecido assinado pelos sujeitos de estudo. Os pesquisadores asseguram que o anonimato dos pacientes foi mantido e suas identidades foram protegidas de pessoas não envolvidas na pesquisa.

Foram incluídos no estudo 8 pacientes adultos com diagnóstico de doença neoplásica com indicação ao TCTH do tipo alogênico no Hospital Erasto Gaertner durante todo o ano de 2013 a agosto de 2014.

Foi verificada junto ao Serviço de Estatística e Arquivo Médico da instituição, a listagem dos pacientes que passaram pelo procedimento de TCTH durante o período desejado. Uma vez identificados tais pacientes, os prontuários foram analisados para coleta dos seguintes dados: nome do paciente, gênero, idade, doença base, data do transplante, data da alta, intercorrências e data destas intercorrências.

Os dias que antecedem a infusão das CTH são por definição, contados como negativos (D-), onde o paciente passa por um regime preparatório prévio à infusão de CTH. Os sujeitos analisados foram submetidos a altas doses de antineoplásicos tais como: melfalano, fludarabina, ciclosporina e bussulfano, finalizando a administração 24h antes da infusão das células-tronco. A data do transplante é convencionada dia zero (D0), os dias subsequentes passam a ser contados como positivos (D+), onde foi possível observar as intercorrências pós TCTH, analisadas em dois momentos: intercorrências no ambiente hospitalar e intercorrências a partir da alta hospitalar.

Entende-se como pega o processo de recuperação medular, quando as células progenitoras do doador começam a proliferar, liberando células da linhagem hematopoiética no sangue periférico. Valores de plaquetas acima de $20.000 /\text{mm}^3$ e valores de leucócitos acima de $500 /\text{mm}^3$, indicam que está havendo pega medular (11,16).

RESULTADOS

Foram analisados 8 casos de TCTH alogênico aparentado em adultos durante todo o ano de 2013 a 2014. Sendo 5 homens e 3 mulheres com diagnóstico de doença neoplásica como mostra a tabela 1. Todos os pacientes analisados apresentaram recidiva da doença de base após tratamento convencional. Sendo assim indicados ao TCTH do tipo alogênico. Sendo que o sujeito portador de linfoma não Hodgkin, passou por TCTH autólogo, antes do TCTH alogênico. Dos 8 pacientes um recebeu células progenitoras vindas do irmão gêmeo idêntico.

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes que realizaram transplante alogênico durante o ano de 2013 até o mês de agosto de 2014

	Homens	Mulheres
<i>Idade:</i>		
Até 50 anos	3	3
Acima de 50 anos	2	0
<i>Doença de base:</i>		
Leucemia Mieloide Crônica	1	0
Leucemia Mieloide Aguda	2	3
Linfoma não Hodgkin	1	0
Síndrome Mielodisplásica	1	0

Fonte: próprio autor

Foram utilizados como fonte de CTH, células do SP após mobilização das CTH da MO para o SP em 7 casos, e em apenas 1 caso houve a utilização da MO juntamente com células do SP como fonte de células. A maioria dos pacientes apresentou pega medular inferior ao D+25. Quanto ao regime de condicionamento, 57,1% dos pacientes foram submetidos a doses de bussulfano e ciclofosfamida, 28% fizeram uso de ciclofosfamida, fludarabina e melfalano, e 14,2% fizeram uso de fludarabina e bussulfano.

As intercorrências foram analisadas em dois momentos: intercorrências pós TCTH em ambiente hospitalar como mostra a tabela 2 e, intercorrências pós TCTH a partir da alta hospitalar, como mostra a tabela 3.

Tabela 2. Intercorrências pós TCTH em ambiente hospitalar

Intercorrência	nº de ocorrência (n=8)	%
Mucosite	8	100%
Neutropenia	8	100%
Complicações cutanêa*	3	37,5%
Insuficiência respiratória	3	37,5%
Colite	2	25%
DECH intestino	3	37,5%
Derrame Pleural	1	12,5%
Sepse	2	25%
Outros **	2	25%

Fonte: próprio autor

*Pápula eritomatosa, RASH eritomatoso e Edema eritomatoso.

** Pancitopenia e Insuficiência pulmonar.

Tabela 3. Intercorrências pós TCHT a partir da alta hospitalar

Intercorrência	nº de ocorrência (n=3)
DECH Pele	2
DECH Intestino	2
Derrame Pleural	2
Insuficiência respiratória aguda	1
Choque refratário	1
Múltiplas disfunções orgânicas	1

Fonte: próprio autor

Dentre as complicações relatadas, a que apareceu com maior incidência logo nos primeiros dias pós TCHT foi a mucosite em diferentes graus de ocorrência de acordo com a escala de toxicidade da Organização Mundial da Saúde (OMS). A tabela 4 mostra os diferentes graus de mucosite de acordo com o dia de surgimento. Dos 8 pacientes que apresentaram quadro de mucosite, 7 evoluíram para algum outro grau de mucosite.

Tabela 4. Surgimento de mucosite de acordo com os dias pós TCTH

	D+1 até D+5	D+6 até D+10	D+11 até D+15
Mucosite grau I	5	2	0
Mucosite grau II	1	1	0
Mucosite grau III	0	5	1
Mucosite grau IV	0	1	0

Fonte: próprio autor

Houve também ocorrências de infecções bacterianas, fúngicas e virais demonstradas na tabela 5. Em relação a taxa de mortalidade pós TCTH dos 8 pacientes em estudo, 3 foram a óbito antes de D+35, 1 paciente foi a óbito antes de D+115 e 1 paciente foi a óbito após D+300, os demais pacientes permanecem vivos até o presente momento. Após a análise realizada dos atestados de óbito, foi possível destacar como principais causas dos mesmos: choque séptico, falência múltipla dos órgãos, choque hipovolêmico, plaquetopenia, pancitopenia e sepse de foco pulmonar, decorrentes do transplante. No caso do paciente que foi a óbito após D+300 a causa do mesmo foi por consequência da doença de base, sendo que o mesmo fato foi observado para um dos pacientes que foi a óbito antes de D+35.

Tabela 5. Agentes infecciosos

Bactérias:	Fungos:	Vírus:
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Candida krusei</i>	Citomegalovírus
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Fusarium</i> sp	
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	<i>Rhodotorula</i> sp	

Fonte: próprio autor

É importante resaltar que todos os pacientes foram submetidos a profilaxias preventivas para infecções e laserterapia preventiva para mucosite no pré-transplante, e nenhum dos sujeitos estudados apresentavam quadro de infecção ou algum sintoma de mucosite antes do TCTH alogênico. Dados como quantidade de células-tronco infundidas nos pacientes e regime de condicionamento pré-transplante do paciente que apresentava como doença de base linfoma de não

Hodgkin, não foram informadas nesta análise, uma vez que tais informações não constavam nos prontuários.

DISCUSSÃO

As células-tronco hematopoiéticas (CTH) são células responsáveis pela produção das células progenitoras hematopoiéticas diferenciadas, assim como de células filhas, que irão manter a capacidade de autorrenovação da medula óssea de modo que sua celularidade geral da medula óssea, em condições normais, permanece constante. As CTH apresentam considerável potencial de proliferação e manutenção do sistema hematopoiético, uma célula-tronco, depois de 20 divisões celulares é capaz de produzir aproximadamente 10^6 células sanguíneas maduras. As CTH são capazes de responder a distintos fatores de crescimento hematopoiético com o aumento seletivo de produção de uma ou mais linhagens celulares de acordo com a necessidade do sistema hematopoiético ^(10,12,13).

O número de CTH, quando obtidas de SP, é relativamente menor quando comparado com a MO e, para alcançar uma concentração suficiente é necessária a realização do processo de mobilização das CTH da medula óssea para o sangue periférico. Tal processo consiste em submeter o paciente a um tratamento com agentes citostáticos em altas doses não mieloblásticas, combinado à administração de fatores de crescimento como o G-CSF (fator estimulador de Colônia de granulócito) ⁽⁷⁾. O G-CSF humano é um fator de crescimento hematopoiético que regula a produção e liberação de leucócitos funcionais na medula óssea, influenciando também a retenção das CTH na MO ^(14,15).

Outra fonte de células-tronco é o SCU que, apesar da alta concentração de células hematopoiéticas precursoras, o volume obtido muitas vezes é inferior ao volume recomendado e para que não haja falha na pega é necessário um valor superior a 2×10^6 células nucleadas/kg. Devido ao pequeno volume obtido de um único cordão, essa fonte acaba tornando-se viável apenas para uso pediátrico ^(4,10).

O TCTH alogênico e singênico podem ser utilizados para o tratamento de diversas doenças sendo elas neoplásicas ou não, e ambos os procedimentos dependem da compatibilidade HLA ⁽¹⁶⁾. A análise de compatibilidade entre doador e receptor é realizada através do sistema HLA, o qual 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 ^(4,17).

Os genes *HLA-DR*, *DP* e *DQ* codificam as moléculas de 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, proteínas do choque térmico e fator de necrose tumoral. As moléculas de classe I apresentam peptídeos virais aos linfócitos T citotóxicos (CD8+) e esses fazem a lise das células infectadas. As moléculas HLA de classe II estão envolvidas na apresentação de antígenos aos linfócitos que secretam citocinas (CD4+) e desempenham importante papel na rejeição de enxertos ^(4,11,17).

As doenças não neoplásicas passíveis de tratamento com tais transplantes são: anemia aplástica grave; anemia de Fanconi; imunodeficiências (Chediaki Higashi, Wiskott-Aldrich, imunodeficiência combinada grave); osteopetrose; doenças de acúmulo (adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática infantil); talassemia maior; anemia falciforme com manifestações graves e com doador aparentado disponível ⁽¹⁸⁾.

Quanto às doenças neoplásicas podemos citar: leucemia mieloide crônica; leucemia mieloide aguda (LMA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em segunda remissão; leucemia linfocítica aguda em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em remissões subsequentes; síndromes mielodisplásicas, incluindo a monossomia do cromossomo 7 e leucemia mielomonocítica crônica; mielofibrose maligna aguda; linfomas não Hodgkin em segunda ou terceira remissão ⁽¹⁸⁾.

Independente do tipo de transplante realizado e embora o principal objetivo do TCTH seja curar a doença, uma avaliação das complicações clínicas relacionadas ao TCTH deve ser investigada. Complicações infecciosas constituem a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes que receberam TCTH e dentre tais complicações, podem citar infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e virais, tais como herpes simples e herpes-zóster. Ainda, são reportadas complicações hemorrágicas; doença pulmonar crônica, cistite hemorrágica; catarata; pneumonite intersticial; insuficiência cardíaca e tumores malignos secundários ao tratamento com os fármacos citotóxicos ^(10,11).

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é outra importante complicação, sobre tudo no TCTH alogênico. Tanto pacientes que receberam células progenitoras hematopoiéticas alogênicas provenientes da medula óssea, do sangue periférico como do sangue umbilical estão sujeitas a desenvolver DECH (4,16,19).

O TCTH alogênico é uma modalidade indicada no tratamento da LMA em primeira ou segunda remissão, apresentando um baixo índice de recaída da doença, e uma chance de cura superior a outras modalidades terapêuticas, porém o risco de mortalidade é alto (4,20). Já para a LMC o TCTH alogênico é considerado como um procedimento capaz de determinar a cura definitiva dessa doença, tendo como fator limitante a idade, havendo melhor resultado em pacientes com idade inferior a 40 anos (4). Para os linfomas não Hodgkin o TCTH alogênico é indicado aos pacientes que apresentam recidiva pós-transplante autólogo (21). A síndrome mielodisplásica compreende um grupo heterogêneo de doenças com gravidade clínica variável, o TCTH alogênico é indicado para pacientes com idade inferior a 50 anos, sendo a única forma de tratamento que consegue mudar o quadro natural da doença (4).

Neste estudo os pacientes analisados em sua maioria fizeram uso de SP como fonte CTH. Mielcared e colaboradores em 2012 citam em seu trabalho que as CTH provenientes do sangue periférico possuem vantagens consideráveis sobre as CTH de MO tais como: facilidade de obtenção, maior sobrevida livre de doença á curto prazo, maior rapidez na reconstituição hematopoiética e uma quantidade grande de CTH obtida após mobilização, porém tais benefícios se contrapõem com a maior incidência de DECH e outras complicações pós-transplante (22).

Quanto ao regime de condicionamento, o bussulfano causa intensa mieloablação e supressão da doença de base e também cria espaço na MO para transferências CTH e implantação da nova MO. Como possui fraca propriedade imunossupressora é associado a outros agentes alquilantes, como a ciclosfosfamida e o melfalano ou um análogo nucleosídico, como a fludarabina, regime utilizado para LMA, LMC e síndrome mielodisplásica (23).

Por consequência ao regime de condicionamento para a enxertia das CTH, após o transplante o paciente passa por um grande período de neutropenia até que se estabeleça a pega, tornando-se suscetível a infecções bacterianas, fúngicas e virais. Marinho em sua dissertação 2013 mostra que as infecções bacterianas, são as mais frequentes, seguidas de infecções virais e fúngicas (11). Marr em 2012 indica

como principais agentes causadores de infecções bacterianas *Staphylococcus aureus* MRSA, infecções virais por Citomegalovírus e infecções fúngicas por *Fusarium sp*, que também foram evidenciadas nesse estudo ⁽²⁴⁾. A incidência dos demais agentes foram semelhantes ao relatado pela literatura ⁽⁴⁾.

Neste trabalho, a mucosite ocorreu em 100% dos casos. Em estudos que apresentaram uma população maior, a mucosite também foi considerada como a principal complicação, porém com uma porcentagem inferior a 100, como mostrado nos estudos de Marinho em 2013 (87,7%) ⁽¹¹⁾. Tuncer em 2012 relata em seu artigo, que a mucosite afeta 80% dos pacientes no período pós TCTH alogênico, especialmente aos que foram submetidos a regimes mieloablativos com bussulfano e melfalano ⁽²⁵⁾. A mucosite pode resultar em dor oral significativa e disfagia, diminuição da ingestão calórica por via oral, bem como infecções por Citomegalovírus e *Candida sp* ⁽²⁵⁾.

O mecanismo pelo qual ocorre a mucosite se baseia no fato de que a mucosa oral apresenta alta atividade mitótica. Devido ao alto grau de descamação celular, há necessidade contínua de multiplicação celular para recobrir a mucosa oral, faringe, esôfago e intestino. Os fármacos utilizados no regime de condicionamento interferem no processo de proliferação e divisão celular. Pelo fato das membranas mucosas sofrerem constante renovação, tornam-se extremamente sensíveis à ação desses fármacos. A escala estabelecida pela OMS classifica os graus de mucosite como: grau 0, nenhuma mudança na mucosa; grau I, dor moderada não requerendo analgesia; grau II, mucosite caracterizada por inflamação e/ou dor moderada que requer analgesia; grau III, mucosite caracterizada por inflamação fibrinosa sendo que pode ocorrer dor severa, e grau IV, ulceração, hemorragia ou necrose ⁽²⁶⁾.

Outras complicações importantes relatadas nesse estudo foram as DECH de intestino e pele. Foram relatados 3 casos de DECH de intestino com surgimento inferior a D+24 e 1 caso com surgimento superior a D+ 200, 2 casos de DECH de pele com surgimento inferior a D+65. Nos primeiros 100 dias esta complicação é denominada aguda e, após esse período, crônica ^(4,16).

A linha divisória entre as formas aguda e crônica não estão bem definidas, porém a patogenia é distinta, pois as células T infundidas juntamente com as CTH reagem diretamente contra alguns tecidos do receptor, determinando a forma aguda. A forma aguda está relacionada à lesão tissular epitelial, induzida pelo regime de condicionamento liberando várias citocinas inflamatórias, as quais exacerbam a

exposição dos antígenos HLA, moléculas de adesão e antígenos menores de histocompatibilidade, determinando um processo inflamatório. A pele, intestino e fígado são os principais alvos desta reação ^(4,10).

Marinho em 2013 relata como sintomas de DECH intestinal, diarreia, alterações gastrointestinais e dores abdominais severas, irritação peritoneal e insuficiência hepática. Como sintomas de DECH de pele, pápula eritomatosa, Rash eritomatoso e edema eritomatoso, apresentados como complicações cutâneas também neste estudo ⁽¹¹⁾. Na forma crônica de DECH as células T do doador são auto reativas especificamente contra moléculas dos antígenos de classe II e comuns ao receptor e doador. Acredita-se que a atrofia do timo, pela idade ou devido aos regimes quimioterápicos, seja a responsável pelo aparecimento da autoimunidade ⁽⁴⁾.

Quanto ao período de pega medular, 5 pacientes apresentaram pega entre D+16 a D+21, para os demais sujeitos estudados, não foi evidenciado pega medular. Com relação a mortalidade, Castro Jr em 2002 utilizou como parâmetros o período de até D+100 para avaliar a toxicidade do procedimento, atribuindo o TCTH alogênico como causa direta de mortalidade ⁽¹⁶⁾. Nessa pesquisa 3 pacientes foram a óbito antes de completar D+35, 1 paciente foi a óbito após D+115 e outro após D+300.

CONCLUSÃO

Ao término deste trabalho pode-se observar que apesar do TCTH do tipo alogênico ser uma modalidade terapêutica indicada para tratamento com o propósito de cura completa de várias doenças. Fatores como idade, doença de base, tratamentos anteriores e complicações relacionadas ao transplante devem ser levadas em consideração. Ainda verificou-se que o TCTH do tipo alogênico deve ser o último tratamento de escolha, por apresentar uma taxa de mortalidade elevada quando comparada a outras terapias devido às complicações pós-transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza VF, Lima LMC, Reis SRA, Ramalho LMP, Santos JN. Células-tronco: uma breve revisão. R. Ci. méd. biol. 2003; 2 (2): 251-256.
2. Schwindt TT, Barnabé GF, Mello LEAM. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. J Brasileiro de Neurocirurgia 2005; 16: 13-19.

3. Dias VN, Mastropietro A, Cardoso ÉA, De Carlo MMRP. Transplante de células-tronco hematopoéticas- um estudo controlado sobre papéis ocupacionais. Cad. Ter. Ocup. UFSCar 2012; 20 (2): 165-171.
4. Zago, MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia - Fundamentos e Prática. 1ªreimp. da1ªed. Atheneu , 2004.
5. Silva, RL, Macedo, MCMA. Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas sem uso de hemocomponentes. Rev. bras. hematol. Hemoter, 2006; (28) 2: 153-156.
6. Frangoul, H, Nemecek, ER, Billheimer, D, Pulsipher MA, Khan, S, Woolfrey, A, Manes, B, et.al. A prospective study of G-CSF-primed bone marrow as a stem-cell source for allogeneic bone marrow transplantation in children: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium (PBMTTC) study. Blood 2007; (110): 13.
7. Azevedo, W, Ribeiro, MCC. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. Medicina, Ribeirão Preto-Sp, 2000; 33: 318-389.
8. Ribeiro, RC. Transplante de células hematopoiéticas em pediatria: as dores do crescimento. Jornal de Pediatria 2003; 79 (5).
9. Voltarelli, JC, Stracieri, ABPL, Oliveira, MCB, PATON, EJA, Coutinho, MA, Dantas, M, Neto, OMV, Ribeiro, AAF, Popovici, MAS, Scheinberg, M, Hamerschlak, N. Transplante autólogo de células tronco hematopoéticas para nefrite lúpica: resultados brasileiros iniciais. J. bras. Nefrol, 2003; 25(2): 65-72.
10. Hoffbrand, AV, Moss, PAH. Fundamentos em hematologia. 6ª ed. Artmed, 2013.
- 11., HD. Complicações precoces do transplante de células tronco hatopoiética não aparentado em pacientes pediátricos. Dissertação (mestrado em medicina interna) Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba (PR), 2013.
12. Vigorito, AC, Souza CA. Transplante de células-tronco hematopoiéticas e regeneração da hematopoese. Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia. Hemocentro Unicamp, Campinas (SP), 2009; 31(4): 280-284.
13. Devine, H, Tierney, K, McDermonett, K. Mobilization of hematopoietic stem cells for use in autologous transplantation. Clinical Journal of Oncology Nursing, 2010; 14 (2): 212-222.

14. Grotto, HZW, Noronha, JFA. Identificação de células tronco hematopoiéticas: citometria de fluxo convencional versus contador hematológico automatizado. Rev. bras. hematol. hemoter 2003; 25 (3): 169-172.
15. Bittencourt, HNS. Associação da dose de células CD34 com recuperação hematopoética, infecções e outros desfechos após transplante alogênico de medula óssea de doador familiar HLA-idêntico. Programa de pós-graduação em medicina: clínica médica, (Tese de mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS) 2002.
16. Castro JRCG. Análises clínicas e epidemiológicas do transplante de medula óssea no serviço de oncologia pediátrica no hospital de clínicas de Porto Alegre. Dissertação (mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina, Porto Alegre-(RS) 2002.
17. Alves, C, Souza, T, Veiga, S, Alves, C, Toralles, MB, Lemaire, D. Importância do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) em Pediatria. Pediatria São Paulo, 2005; 27 (4): 274-286.
18. Vasselai, A. Estudo clínico-histológico das alterações de pele e associação com DECH em pacientes pediátricos submetidos a transplante de células- tronco hematopoéticas no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR, Curitiba (PR) 2008.
19. Herrmann, PR, Sturm, JM. Adult human mesenchymal stromal cells and the treatment of graft versus host disease. Cell and Tissue Therapies, western Australia, Royal Perth Hospital, wellington Street, Perth, wA, Australia, 2014; 4 (7): 45-52.
20. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA. 2009;301 (22): 2349-2361.
21. Baldissera, R, Bigni, R, Neto, HEA, Dias, FD, et al. O Transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. Rev. bras. hematol. Hemoter, 2009;32: 106-114.
22. Mielcarek, M. et al. Long-term outcomes after transplantation of HLA-identical related G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow. Blood, 2012;119: 267-270.

23. Effting C. Monitoramento terapêutico do bussulfano oral, após uso de dose teste e durante condicionamento, em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas. Universidade Federal de Goiás- UFGO, Goiás-GO, 2012.
24. Marr, AK. Delayed opportunistic infections in hemotopoietic stem cell transplantation patients: a surmountable challenge. American Society of Hematology, 2012; 265-270.
25. Tuncer, HH, Naveed, R, Cannon, M, Darko, A, Al-Homsi, AS. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem transplation. World Journal of Gastroenterology, 2012; 18 (16): 1851-1860.
26. Santos, SCR. Mucosite oral em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia e quimioterapia concomitantes. Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina, (Tese de mestrado), São Paulo (SP) 2009.