

# Transplante de Células Hemopoéticas

Frederico Luiz Dulley\*

Rosaura Saboya\*\*

José Carlos Barros\*\*\*

\* Professor Livre Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP / Chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da USP.

\*\* Médica Assistente doutora do Serviço de Transplante de Medula Óssea da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da USP / Médica da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.

\*\*\* Médico Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica / Hematologia-Oncologia e Coordenador da Unidade de TCH da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Médico do Hospital Samaritano de São Paulo

## **Introdução**

A ampla utilização do transplante de células hemopoéticas (TCH) no tratamento das doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas é resultante de mais de um século de pesquisas (1,55).

Embora o pessimismo com este procedimento das décadas de 50 e 60, somente com os avanços na medicina transfusional, no entendimento da influência do sistema imunológico – principalmente do HLA, e também do diagnóstico e tratamento de infecções, os TCH passaram a adquirir uma importância crescente, principalmente a partir de 1968, com a realização do primeiro transplante alogênico (sem qualquer imunossupressão como condicionamento) bem sucedido para uma criança portadora de imunodeficiência combinada na equipe da Universidade de Minnesota liderada pelo Dr. Robert Good. Posteriormente, em março de 1969, o Dr. E. Donnall Thomas e seu grupo realizaram, em Seattle – EUA, o primeiro TCH alogênico com a utilização de radioterapia como condicionamento, em um paciente portador de leucemia que recebeu doses altas de irradiação corporal total, seguido da infusão de medula óssea de seu irmão (2, 55). Em 1990, o mesmo

Dr. Thomas foi agraciado com o Prêmio Nobel de medicina, pelo trabalho experimental, clínico, e a criação dos TCH.

No Brasil, um grupo pioneiro de hematologistas da Universidade Federal do Paraná deu início ao TCH neste país em 1979 (3). Em 1983 foi inaugurado no Instituto do Câncer na cidade do Rio de Janeiro, outra unidade de transplante.

Em 1988, o programa de TMO foi implantado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na cidade de São Paulo. Este último até o momento realizou mais de 1500 transplantes, e atinge níveis ao redor de 15 a 20 transplantes por mês, graças a redução do período de internação, agilização das filas de espera, tornando o TCH no Brasil hoje uma realidade, junto com os outros centros do país.

Conforme a técnica do transplante evoluiu, com segurança e factibilidade, a atenção com o método cedeu lugar à preocupação com as manifestações infecciosas e com o controle mais adequado da doença do enxerto contra o hospedeiro (4). Houve a necessidade de aprimorar os laboratórios de virologia, microbiologia, genética, aprimorar o uso de antimicrobianos de amplo espectro, definir profilaxias e precauções com a alimentação, ambiente hospitalar, e acima de tudo, manter o espírito crítico para identificar as características peculiares desta população.

Neste capítulo, abordaremos de forma geral, os principais pontos referentes aos TCH.

### **TIPOS DE TCH QUANTO AO DOADOR:**

O tipo de TCH é selecionado baseando-se na doença de base do paciente, de seu estado clínico e condições gerais, e na disponibilidade de um doador.

- **Alogênico ou alogênico**

Quando há uma identidade do sistema HLA (em geral total, podendo também ser parcial em casos selecionados) entre o receptor e o doador. Diferentemente do que ocorre na maioria dos transplantes de órgãos sólidos, o grau de compatibilidade imunológica entre o doador e o paciente é crucial para o sucesso do procedimento. Este doador é, em geral, membro da família - os irmãos são os ideais - são os transplantes aparentados. Pode-se também utilizar não parentes, provenientes de bancos de medula óssea - os transplantes não aparentados.

- **Singênico ou singenêico**

Quando o paciente recebe as células progenitoras provenientes de irmão gêmeo idêntico. É um procedimento mais raro.

- **Autoplástico ou autogênico (“autólogo”):**

Quando se usa as próprias células progenitoras do próprio paciente, previamente coletadas. Estas células podem ser re-infundidas imediatamente – transplante com “medula fresca” - ou criopreservadas (ou mesmo manipuladas) em condições apropriadas. É o tipo de TMO mais utilizado, nos dias atuais.

O quadro 1 sumariza de forma esquemática os tipos de TMO.

**Quadro 1.** Tipos de TCH

**Singênico**

**Alogênico** - Doador aparentado

- Doador não aparentado

**Autotransplante**

**Transplante de cordão umbilical**

## **Indicações de TCH**

O TCH tem como indicações principais as doenças onde ocorre uma falência no sistema hematopoético, seja por infiltração da medula óssea (por exemplo - células leucêmicas), seja por doenças que alterem a produção dos constituintes sanguíneos.

Também apresenta indicação nas doenças que comprometem gravemente o sistema imunológico e nos tumores sólidos. O quadro 2 descreve algumas das doenças onde o TCH é habitualmente indicado.

**Quadro 2.** Indicações do TCH

**Doenças onco-hematológicas**

- Leucemias agudas
- Leucemia mielóide crônica
- Síndromes mielodisplásticas
- Linfoma não-Hodgkin
- Linfoma de Hodgkin
- Mieloma múltiplo
- Mieloesclerose aguda maligna

**Doenças hematológicas**

- Anemia aplástica grave
- Anemia de Fanconi
- Aplasia pura da série vermelha
- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Hemoglobinopatias
- Acidentes de radiação

**Doenças oncológicas**

- Tumor de testículo
- Tumor de mama
- Tumor de ovário
- Neuroblastoma
- Sarcoma de Ewing
- Tumor de sistema nervoso central
- Outros tumores

**Doenças não neoplásicas**

- Imunodeficiência grave combinada
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Esclerose múltipla
- Lupus eritematoso sistêmico grave progressivo
- Artrite reumatóide grave progressiva
- Osteopetrose
- Adrenoleucodistrofia
- Mucopolissacaridose
- Doença de Gaucher
- Outras

## Fontes de células

As células progenitoras hematopoéticas podem, ser obtidas a partir da própria medula óssea, a partir do sangue periférico ou de um cordão umbilical.

### A) Convencional:

Na coleta com aspiração da medula óssea, o doador é hospitalizado e o procedimento é realizado sob anestesia geral. Após o doador ser posicionado em decúbito ventral, são realizadas diversas punções nas cristas ilíacas posteriores das quais é aspirado com agulhas apropriadas a quantidade de medula óssea necessária para o transplante, usualmente estimada em 10 a 15 ml/kg de peso do receptor. Geralmente este volume contém um número adequado de células progenitoras para permitir a enxertia (5).

A medula óssea coletada vai sendo colocada em um Becker com heparina e posteriormente filtrada a fim de que sejam removidas espículas ósseas e gordura. Após este procedimento, a medula é transferida para bolsas secas de transfusão e infundida pela via venosa do paciente. O índice de complicações graves deste procedimento é baixo, girando em torno de 0,4% (6,7). A queixa mais freqüente é dor no local das punções que cede com analgésicos comum e a maioria dos doadores recebe alta 24 horas após a coleta. A reposição de ferro oral é recomendada por período de 30 dias. A maioria dos transplantes alogênicos ainda é realizado utilizando-se esta forma de coleta (8).

### B) Sangue periférico:

As células progenitoras hematopoéticas periféricas são coletadas com o auxílio de equipamentos de aférese, após a mobilização das mesmas da medula óssea para o sangue periférico, com a utilização de fatores estimuladores da colônia de granulócitos (G-CSF) e no caso de pacientes submetidos a auto TMO pode ser combinada a uma quimioterapia prévia. É necessário um acesso venoso com bom calibre para coletas adequadas, e por esta razão, muitas vezes, doadores e pacientes necessitam a colocação

cateteres venosos centrais. Nos casos dos doadores, dá-se preferência para a das próprias veias do braquiais. A utilização do G-CSF pode provocar efeitos colaterais, tais como, dor óssea, cefaléia e febrícula, sintomas estes tratados com analgésicos simples. Raramente estes sintomas impedem a coleta periférica (9).

Atualmente esta técnica é empregada para mais de 90% dos autotransplantes e em cerca de 40% dos transplantes alogênicos (10).

### C) Cordão umbilical:

A primeira experiência bem sucedida no uso do sangue de cordão umbilical como fonte de células para reconstituição de medula óssea ocorreu em 1988, quando a Dra. Eliane Gluckman, na França, tratou com sucesso um paciente portador de anemia de Fanconi, utilizando o sangue do cordão de seu irmão após quimioterapia mieloablativa (11). O sangue do cordão é coletado logo após o nascimento da criança, sendo posteriormente processado e mantido congelado até a infusão (12, 13).

## **Regimes de condicionamento**

Por condicionamento pré-TCH entende-se um conjunto de drogas quimioterápicas em altas doses, em combinação ou não à radioterapia, que é aplicado ao paciente imediatamente antes deste receber a medula óssea, vinda de um doador ou a dele mesmo criopreservada.

Ele tem como objetivo erradicar o clone maligno naqueles pacientes portadores de doenças onco-hematológicas e oncológicas, além de ter efeito imunossupressor no paciente e destruir a medula óssea original do paciente, para que ocorra a condição deste receptor receber as células do doador sem rejeitá-la. Deve ter toxicidade tolerável e a menor mortalidade possível. A escolha das drogas se faz segundo o tipo de doença, a situação clínica, idade do paciente e o histórico de drogas do mesmo (14).

As principais drogas empregadas nos regimes de condicionamento são o bussulfano, a ciclofosfamida, o melfalano, o arabinosídeo C, a carmustina, o vepeside; e no caso da radioterapia, habitualmente emprega-se a irradiação corporal total em doses que podem variar de 300 a 1200 cGy (14).

### **Enxertia (ou “pega”)**

Após a aplicação das drogas quimioterápicas em associação ou não à radioterapia, o paciente experimenta um período de aplasia medular (pancitopenia grave), que pode durar em média de 14 a 21 dias. Quando os leucócitos iniciam sua elevação e atingem contagens superiores a  $1000/\text{mm}^3$  em sangue periférico, dá-se o nome de enxertia (“pega” do enxerto), ou seja, a nova medula está em instalação e crescimento (15, 16). Mais recentemente os pacientes podem receber, nesta fase, a aplicação de G-CSF com o objetivo de antecipar a enxertia. Isto tem se mostrado efetivo nos autotransplantes, porém nos alogênicos não tem mostrado ser de grande valia (17).

Assim como os leucócitos, as plaquetas e as hemácias após um período de 19 a 25 dias pós-TCH, iniciam sua elevação, conduzindo o paciente à menor necessidade transfusional (15, 16).

A recuperação da função medular é influenciada por outros fatores, tais como, o tipo de TCH, o número de células infundidas e as infecções.

### **Suporte hemoterápico pós-TMO**

Os sangramentos, geralmente ocasionados pela plaquetopenia grave decorrente dos regimes de condicionamento, normalmente são evitadas através de transfusão profilática de concentrados de plaquetas, sempre que a contagem plaquetária no sangue periférico for igual ou inferior a 15 a  $30.000/\text{mm}^3$ .

Preferencialmente, as plaquetas são retiradas por aférese de doadores hígidos previamente selecionados. Todos os derivados sangüíneos precisam ser irradiados com 2.500 cGy (18), antes de se administrar a transfusão ao paciente, pois existe o risco de células do doador de derivados sangüíneos se implantarem na medula óssea do paciente e causar reação aguda do enxerto contra o hospedeiro, de forma fatal. Concentrados de hemácias irradiadas, e sempre do mesmo grupo sangüíneo do doador, são administrados após o TCH para se manter o hematócrito acima de 30%. A incompatibilidade da tipagem sangüínea entre o doador e o receptor não são barreiras para a execução do TCH mesmo que a incompatibilidade seja maior, no sistema ABO. A medula óssea também pode sofrer uma técnica de deseritrocitação ou o paciente ser submetido à plasmáférese para a retirada das iso-hemaglutininas, permitindo a infusão das células.

Nos casos de refratariedade às transfusões de plaquetas, principalmente nos pacientes politransfundidos previamente ao transplante e que apresentam anticorpos contra o sistema HLA, deve-se dar preferência ao que seja o mais compatível possível neste sistema.

Eventualmente, o uso continuado de antibióticos de amplo espectro em alguns pacientes pode acarretar alterações nos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, sendo estes corrigidos através da administração intravenosa da vitamina K<sub>1</sub>.

A síndrome de obstrução sinusoidal hepática (também denominada doença venoclusiva hepática) pode levar à insuficiência deste órgão e conseqüentemente ao distúrbio da coagulação. Este pode ser controlado através da administração de prostaglandinas, defibrotide, plasma fresco e eventualmente criopreservados, até que o fígado volte a produzir os fatores de coagulação (19).

## **Resultados**

Os resultados dos TCH são variáveis, dependendo da doença de base, da fase da doença em que o procedimento é realizado, da idade do paciente, da compatibilidade do doador e da condição clínica do doente.

De uma maneira geral, os resultados variam de 5 a 90% de chance de cura, com uma média em torno de 50%.

## **Complicações pós TCH**

Os primeiros 100 dias pós-TCH costumam ser marcados por maior número de complicações em decorrência da toxicidade direta do condicionamento, aliada ao período de aplasia prolongado, às infecções e a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda, além do prejuízo à imunidade inerente a esta fase.

Após os 100 dias e nos próximos meses, as complicações são menos freqüentes, porém também ocorrem, em consequência da DECH crônica, prejuízos tardios aos diversos órgãos e sistema hematopoético.

De forma objetiva, tentaremos dividir as complicações em seis itens, quais sejam: toxicidade relacionada ao condicionamento, complicações infecciosas, DECH aguda, DECH crônica, complicações tardias e recidiva da doença de base.

## **Toxicidades relacionadas ao condicionamento**

Os regimes de condicionamento, além de causarem alopecia universal reversível e esterilidade na grande maioria dos pacientes, levam à pancitopenia e grande probabilidade de infecções bacterianas, fúngicas e virais. As náuseas, vômitos, mucosite e diarreia são freqüentes neste período, sendo manuseados com antieméticos em doses elevadas, analgesia e hiper-hidratação do paciente.

A ciclofosfamida utilizada em doses acima de 200 mg/kg no condicionamento pode causar necrose hemorrágica das fibras miocárdicas e levar à insuficiência cardíaca de difícil tratamento (20, 21). A radioterapia corporal total pode causar pneumonia intersticial idiopática, a qual pode ser tratada com metilprednisolona na dose de 2 mg/kg/dia (22). A acroleína, um

metabólito da ciclofosfamida, tem ação vesicante, podendo causar hematúria. Na maioria das vezes, este tipo grave de sangramento é evitado ou controlado com a manutenção do número de plaquetas em níveis adequados e hiper-hidrataçãoe também com o uso de mesna. Eventualmente, pode ser instalada uma sonda vesical de tripla via para irrigação com solução salina isotônica 1.000 ml/hora. Nos casos de formação de grandes coágulos intravesicais detectados pela ultra-sonografia, procede-se com a cistoscopia e retirada destes coágulos, continuando-se com a irrigação vesical. Para cistites hemorrágicas refratárias, pode-se realizar a cistostomia para auxiliar na retirada dos coágulos e facilitar a irrigação da bexiga (23).

A ciclosporina A, potente inibidor dos linfócitos T, é a droga mais comumente utilizada na prevenção da DECH aguda e é administrada na dose de 1,5 mg/kg, intravenosa, de 12/12h. Este medicamento tem toxicidade renal, principalmente quando associada à anfotericina B e outros agentes nefrotóxicos. Além disso, pode infreqüentemente causar anemia hemolítica microangiopática, traduzida por hemólise, insuficiência renal e plaquetopenia. Nestes casos, retira-se a ciclosporina A e o paciente pode ser submetido a sessões de plasmaférese, geralmente com a suspensão desta droga, as alterações são revertidas (24).

A hipertensão arterial pode ocorrer quando se utiliza a associação de corticosteróides e ciclosporina, principalmente se o paciente apresenta hipomagnesemia. Habitualmente, é tratada com bloqueadores dos canais de cálcio na dosagem usual (25).

A síndrome de obstrução sinusoidal hepática (doença venoclusiva hepática) consiste da obliteração das vênulas hepáticas, clinicamente traduzida por hepatomegalia dolorosa, retenção hídrica, plaquetopenia, ascite e icterícia. Acredita-se que seja ocasionada pelo regime de condicionamento e sua incidência pode chegar a 21% nos transplantes alogênicos e a 8% nos autotransplantes. Dependendo do grau de comprometimento hepático esta complicação pode ter um curso inexorável por este motivo a terapêutica deve ser introduzida precocemente (19).

Alterações neurológicas, como o aparecimento de manifestações extrapiramidais, estão relacionadas ao uso da metoclopramida como antiemético e são reversíveis após a retirada desta droga. O bussulfano em altas doses pode causar crises convulsivas e por esta razão utilizamos a difenil-hidantoína, por via oral, na dose de 10 mg/kg/dia durante o período do condicionamento de maneira profilática.

As crises convulsivas também podem aparecer em cerca de 2% dos pacientes transplantados e habitualmente estão relacionadas à sangramentos no sistema nervoso central, a medicamentos como a tienamicina, ciclosporina A, bussulfano, a hipertensão arterial e a hipomagnesemia. A conduta é tratar-se a causa básica da convulsão e administrar a difenil-hidantoína na dose terapêutica. Vale a pena ressaltar que de uma maneira geral as drogas anticonvulsivantes agem também no metabolismo hepático, reduzindo os níveis sanguíneos da ciclosporina A (26).

A toxoplasmose cerebral pode acometer o paciente imunodeprimido, sendo diagnosticada através do exame do líquido, tomografia cerebral computadorizada e ressonância nuclear magnética. A sorologia para toxoplasmose pode não estar alterada dentro do contexto do paciente imunodeprimido.

## **Complicações infecciosas pós-TCH**

A incidência global de infecções observada por diversos grupos internacionais e nacionais que realizam o TCH oscila entre 80 e 90% (27), por esta razão, o conhecimento sobre o largo espectro e gravidade dessas síndromes infecciosas que ocorrem após o TCH tem crescido muito ao longo das décadas. Os avanços diagnósticos e as estratégias para prevenir e tratar as infecções que colocam o transplantado em risco têm melhorado a sobrevivência global e tornaram o TCH um tratamento relativamente seguro (27, 28, 29).

Os tipos e a severidade das infecções diferem de caso para caso, de acordo com alguns fatores, como o tipo de transplante, o grau de

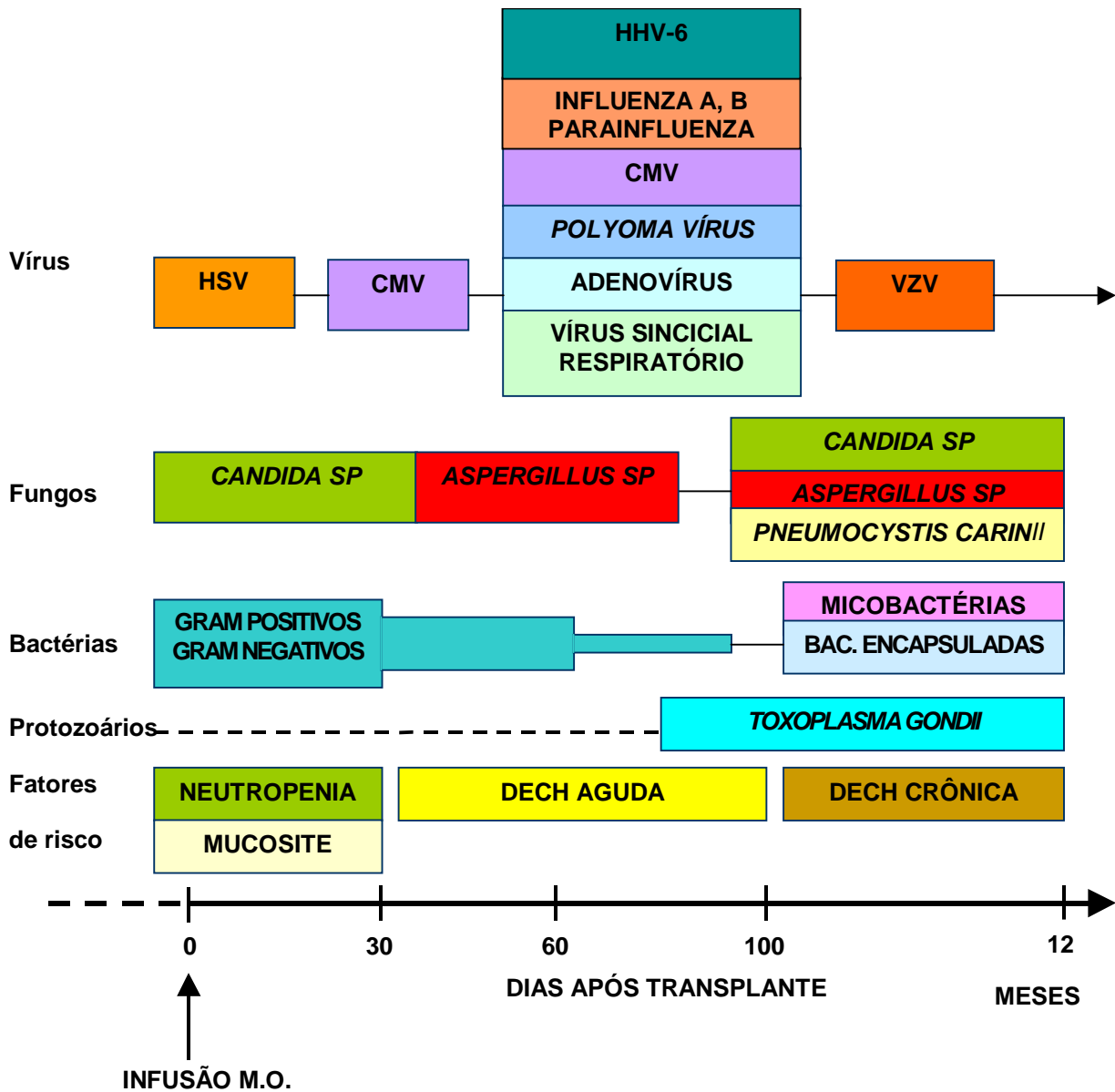
histocompatibilidade entre doador e receptor, a imunoprofilaxia para a DECH, o grau clínico da DECH, a idade do paciente, o sexo do doador, a doença que indicou o transplante e o regime utilizado no condicionamento (30).

O comprometimento das defesas do hospedeiro durante o curso do TCH incluem o dano à barreira da mucosa oral e gastrintestinal (mucosite), a ruptura da barreira intertegumentar, a redução do número e funcionalidade dos neutrófilos, a diminuição e o desarranjo da imunidade humoral e celular, a pobre opsonização e a perda da função reticuloendotelial e esplênica (30).

O problema é agravado pela alteração da microbiota intestinal consequente a utilização de múltiplos antimicrobianos e nutrições parenterais, permitindo assim a emergência de cepas multiresistentes e crescimento de agentes oportunistas, além de infecções hospitalares (30).

Estes defeitos nas defesas do paciente são dinâmicos e variam com o decorrer do transplante, permitindo que em cada período um determinado grupo de agentes seja mais freqüente. A figura 1 sumariza de forma adaptada, a distribuição dos agentes infecciosos ao longo do período de tempo pós-TMO.

Figura 1. Distribuição dos agentes infecciosos ao longo do tempo após o TMO.



HSV – Vírus Herpes Simples  
 CMV – Citomegalovírus  
 HHV-6 – Herpes Vírus Humano 6  
 VZV – Vírus da Varicela Zoster

Conhecer este diagrama e tê-lo em mente no dia-a-dia com o transplantado facilita a adoção de medidas terapêuticas eficazes, bem como proceder procedimentos diagnósticos.

Durante o período de aplasia, os *Herpes vírus* podem acometer o transplantado, quase sempre como resultado de uma reativação de vírus latente (31). As úlceras orais são a apresentação típica do *Herpes vírus* tipo I e as genitais, do tipo II. O aciclovir administrado oralmente ou sob a forma intravenosa é altamente empregado e se mostra efetivo como profilaxia ou tratamento nas respectivas dosagens (32).

O dano à mucosa e a neutropenia tornam o paciente, no período de aplasia, muito susceptível à entrada de bactérias Gram negativas na corrente sanguínea (33). Os regimes de condicionamento mais agressivos, causadores de mucosites mais intensas, aumentam o risco de septicemias por bactérias entéricas (34). Atualmente, a emergência de cepas multiresistentes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Enterobacter sp* têm conduzido muitos pacientes hospitalizados à morte numa fase bastante precoce do pós-TCH (35, 36, 37).

O diagnóstico precoce dessas síndromes infecciosas é fundamental. Muitas vezes, o único sinal sugestivo é o de febre e a introdução ágil de antimicrobianos é mandatória. Nem sempre o agente etiológico é identificado e a infecção permanece de origem indeterminada (38).

Cada centro de transplante apresenta seu próprio esquema antimicrobiano de primeira, segunda e terceira escolhas, baseados em estudos da microbiota hospitalar, do perfil de sensibilidade aos antibiogramas e aos custos do tratamento (37).

Os cateteres de longa permanência são rotineiramente empregados nos pacientes transplantados (14). Com seu largo uso, houve uma elevação de bacteremias primárias por agentes Gram positivos, principalmente dos *Staphylococcus aureus* e *epidermidis*. Muitos destes são meticilino-resistentes, e somente sensíveis à vancomicina e à teicoplanina.

Habitualmente, o tratamento com antibióticos soluciona o problema, contudo em alguns casos, há a necessidade da retirada do cateter (39).

Os riscos de infecção por fungos aumentam com prolongamento e a severidade da neutropenia. O diagnóstico nem sempre é fácil e a alta mortalidade faz com que a maioria dos centros de transplante introduzam precocemente a anfotericina B o fluconazole ou voriconazol, intravenosos, para pacientes febris, já em uso de antibióticos de amplo espectro há 72 horas (40).

Alguns centros como o nosso utilizam o fluconazol de forma preventiva quando os neutrófilos são inferiores a  $1000/\text{mm}^3$ . Mais recentemente, a introdução à prática clínica de anfotericinas especiais (anfotericina lipossomal, ou de dispersão coloidal ou ligadas ao complexo lipídico), o voriconazol e a caspofungina têm permitido o tratamento de Aspergiloses com menos toxicidade e mais eficácia (30).

Durante o período de recuperação imunológica intermediária, o Citomegalovírus (CMV) é uma causa freqüente de infecção, produzindo febre, pancitopenia, enterite, retinite e pneumonite (29). Até alguns anos, a pneumonite por CMV levava à morte cerca de 15 a 20% dos pacientes transplantados a despeito do uso do ganciclovir em associação a imunoglobulina intravenosa em seu tratamento (41). Com os anos, a letalidade por CMV caiu muito, isto porque, os centros hoje realizam semanalmente até os primeiros 120 dias, a antigenemia para CMV. Este exame detecta muito precocemente a presença da partícula viral, muito antes do adoecimento, permitindo a rápida introdução do ganciclovir e resolução do processo.

Outros vírus podem acometer o transplantado em fases críticas do ano, como outono e inverno, por exemplo, o vírus Sincicial Respiratório, o *Adenovírus*, *Influenzas A e B*, *Parainfluenzas*. Para estes vírus é importante a detecção precoce dos mesmos por meio de lavados nasofaríngeos, que indicam o tratamento específico precoce em fase de infecção respiratória alta, antes mesmo de atingirem os pulmões.

O vírus da *Varicela-Zoster* representa um problema um pouco mais tardio, e seu reaparecimento em consequência de reativação ocorre principalmente nos meses de primavera e verão. É prontamente tratado com doses pertinentes de aciclovir (29).

A profilaxia composta por cotrimoxazole ou pentamidina inalatória são empregadas até seis meses após o término do tratamento imunossupressor, com a finalidade de combater a pneumonia por *Pneumocystis carinii* e a toxoplasmose, que podem acometer o transplantado em fases mais tardias (42).

Com a gradual recuperação da imunidade, o risco de infecção declina, porém, nos pacientes com DECH aguda persistente, DECH crônica e sob imunossupressores, as infecções permanecem uma complicação freqüente e importante (30).

As complicações infecciosas e mortalidade no autotransplante são muito baixas em relação àquelas que ocorrem nos TMO alogênicos, devido a ausência da DECH e do uso de imunossupressão pós (30).

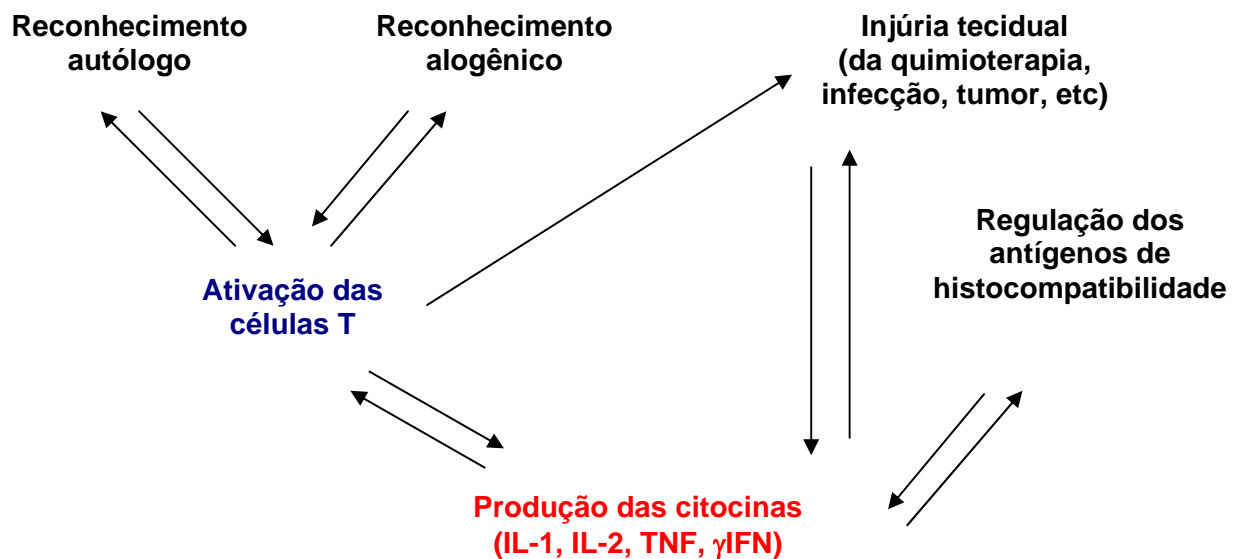
Vale ainda, para finalizar, lembrar que após o primeiro ano do transplante, seja auto ou alo, todos os pacientes deverão ser revacinados devido a perda da memória imunológica durante a realização do TMO.

## **Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda**

A doença aguda do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma condição peculiar ao transplante de medula óssea alogênico e caracteriza-se por uma síndrome clínica onde o paciente pode perder peso, apresentar diarreia, icterícia e vermelhidão cutânea após o transplante (43).

Os linfócitos T contaminantes de medula óssea (ou sangue periférico) retirada do doador e infundidos no receptor proliferam e diferenciam-se em resposta às disparidades dos antígenos de histocompatibilidade do paciente e atacam as células dos órgãos-alvo, produzindo os sinais e os sintomas da DECH aguda. Estas manifestações clínicas habitualmente podem se desenvolver entre o 20º a o 50º dia do transplante, ou se manifestar de

maneira hiperaguda do 7º ao 14º dia, principalmente nos pacientes que não receberam imunossupressão profilática após o transplante (diagrama 1).



**Diagrama 1.** Eventos interativos que desencadeiam a DECH. Adaptação de Vogelsang GB, Hess AD. **Blood** 1994; 84: 2061-2067.

(IL= interleucina, TNF= fator de necrose tumoral, γIFN= gama interferon)

A graduação clínica da DECH aguda é feita baseando-se em um estadiamento clínico, onde se leva em consideração a porcentagem da superfície corporal que apresenta envolvimento cutâneo com confirmação histológica, nos níveis sanguíneos das bilirrubinas e no volume diário de diarreia.

A graduação clínica desta reação pode ser dividida em graus que variam de 0 a IV. O grau zero significa ausência de DECH, o grau I (leve) compreende apenas o envolvimento cutâneo, variando de menos do que 25 a 50% de comprometimento da superfície corpórea; no grau II (moderada) a alteração da pele pode variar em menos de 25% até 50%, o nível sérico de bilirrubinas entre 2 e 3 mg/dl e o volume diarrêico entre 500 e 1.000 ml ao dia; o grau III (grave) compreende o envolvimento cutâneo de 25% da superfície corporal até a eritrodermia generalizada, níveis séricos de bilirrubinas entre 3 e 15

mg/dl, e o volume de diarreia entre 1.000 e mais de 1.500 ml ao dia; o grau IV (muito grave) representa uma situação de extremo risco de vida, onde o comprometimento cutâneo pode variar de 25% da superfície corporal até a eritrodermia generalizada com descamação e formação de bolhas cutâneas, nível de bilirrubinas pode variar de 3 até mais de 15 mg/dl, e o volume diário de diarreia acima de 1.000 ml, até o aparecimento de dor abdominal e íleo paralítico. A graduação deste tipo de reação apresenta interesse tanto para definir a conduta terapêutica, como para se avaliar as porcentagens de sobrevivência e a incidência de infecções. O quadro 3 ilustra a graduação clínica desta doença (35).

**Quadro 3.** Graduação clínica da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

Órgãos	Envolvimento		Graduação			
			I	II	III	IV
Pele	Superfície corpórea (%)	<25	■			
		25-50	■			
		>50			■	
		Eritrodermia Bolhas				■
Fígado	Bilirrubinas (mg/dl)	2-3		■		
		3,1-6			■	
		6,1-15			■	
		>15				■
Intestino	Diarreia (ml/dia)	>500		■		
		>1000			■	
		>1500				■
		Dor/íleo				■

No transplante do tipo alogênico, não se espera este tipo de reação ocorrer, pois o regime de imunoprevenção é introduzido precocemente na tentativa de se prevenir esta complicação. Esta profilaxia normalmente é feita com a associação da ciclosporina A com o metotrexato (45) ou outras drogas

como o micofenolato mofetil. Em alguns casos a depleção das células T pode ser feita para diminuir esta possível reação.

Quando ocorre as DECH agudas graus II, III ou IV, é imperativo que medidas terapêuticas sejam tomadas, e neste caso habitualmente utilizamos os corticosteróides em altas doses em combinações com outras drogas, tais como, globulina antilinfocitária, micofenolato mofetil, talidomida, azatropina, sempre em combinação à ciclosporina já em uso desde a profilaxia (46, 49, 50). Alguns serviços preconizam a troca da ciclosporina A pelo tacrolimus para tratamento das DECH resistentes.

O aspecto clínico mais importante desta reação é a imunossupressão e conseqüentemente o aparecimento de complicações infecciosas. O relacionamento entre a DECH e as infecções oportunistas e a recuperação do sistema imune do paciente é um processo dinâmico, complexo e dependente do tempo.

Apesar da DECH aumentar a morbidade e a mortalidade no transplante de medula óssea alogênico, esta exerce um efeito antitumoral, ou seja, a incidência de recidiva da doença é menor naqueles pacientes que apresentam esta complicação. Isto se deve ao fato dos linfócitos T existentes na medula óssea exertada não reconhecerem as células tumorais do paciente, e as ataquem e destruam. Mais recentemente esta reação tem sido demonstrada contra os linfomas e o mieloma múltiplo, além de outras doenças (47, 48).

### **Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica**

A DECH crônica é uma síndrome clínica que se assemelha muito às doenças auto-imunes do colágeno. Na sua grande maioria surge a partir dos 100 dias após o transplante, podendo, porém, aparecer antes desta data. Sua incidência pode variar de 30 a 70%. Ela pode acontecer como uma extensão da DECH aguda (chamada de DECH crônica progressiva), após um intervalo sem nenhuma DECH (quiescente), ou surgir em um paciente que nunca apresentou DECH (de novo) (51, 52). Ela pode ser classificada em limitada ou

extensa, como ilustrado no quadro 4. A importância desta classificação situa-se no fato de que raramente a forma limitada necessita de intervenção medicamentosa, ao contrário da extensa, na qual o uso dos imunossupressores é a regra (51).

**Quadro 4.** Graduação clínico-laboratorial da DECH crônica

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

A pele é o órgão mais frequentemente acometido com lesões que vão desde pápulas liquenóides, áreas de eritema focal, hiper, hipopigmentação até formas extensas graves, nas quais a pele torna-se difusamente fibrosa, dando origem às contraturas e limitações de movimento (51, 52).

O envolvimento do trato gastrintestinal crônico é freqüente, principalmente na cavidade oral, produzindo alterações semelhantes ao líquen plano, com estrias, placas, atrofia e eritema das mucosas oral, jugal e língua. Em formas mais graves, o tubo digestivo pode sofrer fibrosamento, tornando-se rígido, sem haustações, acarretando síndromes disabsortivas (51, 52).

Uma outra complicação comum da DECH crônica é a síndrome *sicca* dos olhos, cavidade oral e nas mulheres vulvovaginal. Há por vezes, necessidade de

lágrimas e salivas artificiais, obstrução mecânica de ductos lacrimais (com “plugs”) , além de lubrificantes vaginais. A utilização de cremes com ciclosporina A para uso vaginal tem sido descrita.

O pulmão é outro órgão que pode estar envolvido, sob a forma clínica de bronquiolite obliterante.

O sistema imune sofre retardo em sua recuperação, com níveis alterados das imunoglobulinas, imunidade celular prejudicada, disfunção na produção das citocinas, lentificação na migração dos granulócitos e prejuízo da opsonização ocasionando maiores riscos de infecções, principalmente de vias aéreas superiores.

A DECH crônica é geralmente tratada com sucesso, com esquemas combinados de drogas imunossupressoras, que permitem que o paciente tenha boa qualidade de vida e se integre na sociedade e no seu trabalho.

Vale a pena, só fazer um comentário, que a DECH crônica é responsável por evitar que o paciente com doenças oncohematológicas recidive, graças ao efeito enxerto contra doença já descrito anteriormente (47, 48).

### **Complicações tardias**

A maioria dos pacientes submetidos a TMO que sobrevive ao período pós transplante imediato e que não experimenta uma recaída de sua doença de base dentro de um a dois anos após o transplante, leva uma vida produtiva e ativa. Contudo, alguns pacientes desenvolvem complicações crônicas e tardias. Estes efeitos estão freqüentemente relacionados a uma combinação de fatores como a doença de base, o regime de condicionamento aplicado com ou sem radioterapia, o tipo de TMO, as complicações agudas, a idade e o sexo do paciente e as drogas utilizadas para tratamento das infecções e da doença do enxerto contra o hospedeiro (53). O resultado desta somatória, são as complicações que encontram-se descritas no quadro 5.

### **Quadro V.** Complicações tardias após o TMO

- Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica
- Disfunção imunológica precoce
- Neoplasias secundárias
- Rejeição do enxerto
- Recidiva da doença
- Desordens oculares
- Alterações no crescimento
- Esterilidade
- Necrose avascular do osso
- Osteoporose
- Distúrbios endócrinos (tireóide, gônadas)
- Problemas dentários
- Distúrbios psicosociais e de reabilitação

### **Rejeição**

A rejeição do enxerto após o transplante é observada principalmente nos casos de anemia aplástica grave, podendo ser precoce, quando não ocorre enxertia ou esta ocorre de forma transitória, ou tardia, ocorrendo vários meses após a recuperação hematológica. Cronologicamente a forma precoce é definida como até 90 dias de transplante e a tardia após este período (54).

Alguns fatores parecem estar envolvidos na rejeição do enxerto após o TMO na aplasia de medula. O grande número de transfusões antes do transplante, baixo número de células retiradas da medula óssea do doador e infundidas no receptor, transfusões de hemoderivados não irradiados, e a presença de quimera mista após o transplante, ou seja, persistência das células do receptor em conjunto com as do doador, estão diretamente relacionados com a incidência da rejeição (54).

O tratamento da rejeição inclui desde uma simples modificação nas drogas imunossupressoras, e a administração da linfoglobulina antitimocítica, até naqueles casos não responsivos às medidas anteriores, haver a necessidade de um segundo transplante.

### **Recidiva da doença de base**

A recidiva da doença de base pós-transplante pode ocorrer com maior frequência nos pacientes submetidos ao auto-TMO em relação ao transplante alogênico, e pode indicar a presença de doença resistente.

Para os pacientes submetidos a transplante alogênico, uma das alternativas é a suspensão das drogas imunossupressoras, tentando assim induzir o efeito enxerto contra doença. Outra forma de tratamento é a infusão de linfócitos do doador novamente no paciente, com a finalidade de induzir o aparecimento da DECH e efeito do enxerto contra leucemia (48). Um segundo transplante pode ser conduzido se nenhuma das alternativas anteriores surtirem efeito.

Já, para os pacientes submetidos a auto-TMO e que apresentem recidiva, a alternativa inicial é a retomada o quanto antes do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. Posteriormente, o paciente poderá submeter-se a um segundo TCH autogênico ou até TCH alogênico se tiver doador compatível e indicação precisa.

### **Desenvolvimento de neoplasias malignas secundárias**

Embora os TCH tenham trazido novos horizontes para um grande número de condições principalmente malignas, o desenvolvimento de neoplasias secundárias como mielodisplasias, leucemias, linfomas não-Hodgkin e alguns tumores sólidos constituem complicações relacionadas ao procedimento que sempre devem ser consideradas. Têm incidência extremamente variáveis (6 a 7 vezes mais quando comparados a pacientes não transplantados), sendo

mais comuns em pacientes submetidos a condicionamentos radioterápicos (radioterapia corporal total) ou depleção de células T da MO do doador. Dados da literatura indicam que estas complicações têm um prognóstico pior quando comparadas com as MDS ou LMA primárias (55).

## **Perspectivas**

Na atualidade, o transplante de medula óssea pode proporcionar a cura de doenças que no passado recente eram incuráveis, ou melhorar a sobrevivência de pacientes portadores de moléstias de mau prognóstico. Certamente este procedimento não é livre de efeitos colaterais importantes e até mesmo fatais, justificando a sua utilização em casos selecionados, onde a literatura mundial demonstra claramente os resultados compensadores.

Fato notório é a observação de que os pacientes que se encontram em boas condições clínicas, tem uma chance melhor de sobreviver ao transplante. Com o passar do tempo, este procedimento terapêutico adquiriu maior credibilidade, e o seu melhor entendimento, provavelmente fará com que a maioria dos médicos enviem para transplante os pacientes na fase adequada da doença, onde se conseguem os melhores resultados.

Também, faz-se necessário, que centros especializados absorvam a demanda de pacientes, proporcionando a realização do transplante em curto espaço de tempo.

Uma das alternativas para otimizar ainda mais os bons resultados, é a tentativa de se minimizar as complicações inerentes a este tipo de tratamento. Com o auxílio da biologia molecular, podemos detectar precocemente a presença de quimeras e doença residual.

A antigenemia para o CMV nos fornece um dado quantitativo que auxilia no tratamento desta infecção, levando a menor mortalidade nos dias atuais.

Com o teste de galactomanana que praticamente é a antigenemia para o *Aspergillus sp*, podemos indentificar precocemente este tipo de infecção e nortear o tratamento antes do evento catastrófico.

Conhecimentos e avanços adquiridos através de estudos retrospectivos e prospectivos, novos agentes citostáticos e imunossupressores, a melhor compreensão do papel do efeito enxerto antitumoral além da grande expansão da utilização de transplantes haplo-idênticos e não aparentados possibilitaram o constante crescimento em importância desta moderna modalidade terapêutica

## Referências bibliográficas

1. SANTOS, G.W. History of bone marrow transplantation. **Clin. Hematol.** v. 12, n. 3, p. 611-39, 1983.
2. THOMAS, E.D.; STORB, R.; CLIFT, R.A.; FEFER, A.; JOHNSON, F.L.; NEIMAN, P.E.; et al. Bone marrow transplantation. **N. Engl. J. Med.** 1975; 292: 832-43.
3. FERREIRA, E.; DULLEY, F.L.; MORSOLETO, F.; NETO, J.Z.; PASQUINI, R. Bone marrow transplantation in Brazil. **Human Immun.** v. 14, p. 324-32, 1985.
4. WINGARD, J.R.; SANTOS, G.W.; SARAL, R. Differences between first and subsequent fevers during prolonged neutropenia. **Cancer.** v. 59, p. 844-9, 1987.
5. THOMAS, E.D.; STORB, R. Technique for human marrow grafting. **Blood**, 1970; 36:507-515.
6. BORTIN, M.M.; BUCKNER, C.D. Major complications of marrow harvesting for transplantation. **Exp. Hematol.** 1983: 916-21.
7. BUCKNER, C.D.; CLIFT, R.A.; SANDERS, J.E.; STEWART, P.; BENSINGER, W.I.; DONEY, K.C. et al. Marrow harvesting from normal donors. **Blood**, 1984, 64: 630-634.
8. HOROWITZ, M.M.; HOWE, C.W.S. Bone marrow transplantation using unrelated donors. In ARMITAGE, J.O.; ANTMAN, K.H. (Eds). High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells. Ed. 3<sup>nd</sup> ed. Philadelphia – EUA. 2000, Lippincott & Wilkins 221-242.

9. ANDERLINI, P.; DONATO, M.; CHAN, K.W.; HUH, Y.O.; GEE, A.P.; LAUPPE, M.J.; CHAMPLIN, R.E.; KORBLING, M. Allogeneic blood progenitor cell collection in normal donors after mobilization with filgrastim: the M.D. Anderson Cancer Center experience. **Transfusion** 1999, 39: 555-560.
10. HOROWITZ, M.M.; KEATING, A. IBMTR/ABMTR Newsletter, 2000 7:3-10.
11. GLUCKMAN, E.; BROXMEYER, H.E.; AUERBACH, A.D.; FRIEDMAN, H.S.; DOUGLAS, G.W.; DEVERGIE, A.; ESPEROU, H.; THIERRY, D.; SOCIE, G.; LEHN, P. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from a HLA-identical sibling. **N. Engl. J. Med.** 1989; 321:1174-1178.
12. CASTRO JUNIOR, C.G. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Tese (mestrado). Porto Alegre. Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2002.
13. RUBINSTEIN, P.; CARRIER, C.; SEARADAVOU, A.; KURTZBERG, J.; ADAMSON, J.; MIGLIACCIO, A.R. et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. **N. Engl. J. Med.** 1998; 339:1565-1577.
14. HICKMAN, R.O.; BUCKNER, C.D.; CLIFT, R.A. & cols. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplants. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 148: 371-375, 1979.
15. HILL, R.S.; MAZZA, P.; AMOS, D.; BUCKNER, F.R.; APPELBAUM, F.R.; THOMAS, E.D. Engraftment in 86 patients with lymphoid malignancy after autologous marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.** v. 4, p. 69-74, 1989.

16. STORB, R.; PRENTICE, R.L.; THOMAS, E.D. Marrow transplantation for treatment of aplastic anemia. An analysis of factor associated with graft rejection. **N. Engl. J. Med.** v. 296, p. 61-6, 1977.
17. SMITH, T.J. Role of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulation factors in clinical practice: balancing clinical and economic concerns. American Society of Clinical Oncology. Educational Book, 1999, 275-280.
18. LEITMAN, S.F.; HOLLAND, P.V. Irradiation of blood products. **Transfusion.** v. 25, n. 4, p. 293-303, 1985.
19. DULLEY, F.L.; KANFER, E.J.; APPELBAUM, F.R. & cols. Venocclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. **Transplantation**, 43(6): 870-873, 1987.
20. MULLERN, K.M.; SKORTON, D.J. Cardiovascular system and high-dose therapy. In Armitage J.O., Antman, K.H. (Eds). High dose cancer therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia – EUA. 2000, Lippincott & Wilkins. 123-137.
21. KUPARI, M.; VOLIN, L.; SUOKAS, A. & cols. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. **Bone Marrow Transplant.**, 5:91-98, 1990.
22. HAMILTON, P.J. & PEARSON, A.D.J. Bone marrow transplantation and the lung. **Thorax**, 41: 497-502, 1986.
23. MIRALBELL, R.; BIERI, S.; MERMILLOD, B.; HELG, C.; SANCHO, G.; PASTOORS, B.; KELLER, A.; KURTZ, J.M.; CHAPUIS, B. Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. **J. Clin. Oncol.** 1996 Feb; 14(2): 579-85.

24. HOLLER, E.; KOLB, H.T. & HILLER, E. Microangiopathy in patients with cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. **Blood**, 73: 2018-2024, 1989.
25. JUNE, C.H.; THOMPSON, C.B.; KENNEDY, M.S. & cols. Correlation of hypomagnesemia with the onset of cyclosporine-associated hypertension in marrow transplant patients. **Transplantation**, 41(1): 47-51, 1986.
26. REECE, D.E.; FREI-LAHR, D.A.; SHEPHERD, J.D. & cols. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplants patients receiving cyclosporine. **Bone Marrow Transplant.**, 8:393-401, 1991.
27. YOUNG, L.S.; JORDAN, M.C. Infection in marrow transplantation: problems and perspectives. **Transplant Proc.** v. 10, n. 1, p. 259-62, 1978.
28. O'REILLY, R.J. Allogeneic bone marrow transplantation: Current status and future directions. **Blood**. v. 62, n. 5, p. 941-64, 1983.
29. WINGARD, J.R. Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.** v. 6, p. 371-83, 1990.
30. SABOYA, R. Infecções bacterianas e fúngicas no transplante de medula óssea – análise de 186 pacientes. 254 p. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo, 1998.
31. WADE, J.C.; NEWTON, B.; FLOURNOY, N.; MYERS, J.D. Oral acyclovir for the prevention of *herpes simplex* virus reactivation after marrow transplantation. **Ann. Intern. Med.** v. 100, p.823-8, 1984.
32. WADE J.C.; NEWTON, B.; McLAREN, C. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous *herpes simplex* virus infection after marrow transplantation. **Ann. Intern. Med.** v. 96, p. 265-9, 1982.

- 33.VAN DER MEER, J.; GUIOT, M.; VAN DER BOEK, P.; VAN FURTH, R. Infections in bone marrow transplantation recipients. **Semin. Hematol.** v. 21, p. 123-40, 1984.
- 34.SANDERS, J.W.; POWE, N.R.; MOORE, R.D. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients. A metaanalysis. **J. Infect. Dis.** v. 164, p. 907-16, 1991.
- 35.SANDERS, C.C. New  $\beta$ -lactams: new problems for the internist. **Ann. Intern. Med.** v. 115, p. 650-1, 1991.
- 36.EGGIMAN, P.; GLAUSER, M.P.; AOUN, M. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. **J. Antimicrob Chemother.** v. 32, p. 151-63, 1993. Supplement B.
- 37.AOUN, M.; VAN DER, A.; DEVLEESCHOUWER, C. Bacteremia caused by non-*aeruginosa Pseudomonas* species in a cancer centre. **J. Hospital Infect.** v. 22, p. 307-16, 1992.
- 38.PETERSDORF, R.; BEESON, P. Fever of unexplained origin: Report of 100 cases. **Medicine.** v. 40, p.1, 1961.
- 39.CUNHA, C.A.; WEISDORF, D.; SHU, X.O.; DEFOR, T.; PASTOR III, J.D.; JOHNSON, J.R. Early Gram positive bacteremia in BMT recipients: Impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis. **Bone Marrow Transplant.** v. 21; p. 173-8, 1998.
- 40.MEYER, R.D. Current role of therapy with amphotericin B. **Clin. Infect. Dis.** v. 14, p. S154-60, 1992. Supplement.
- 41.KRISCHER, J.; ELFENBEIN, G.; BABINGTON, R. Risk factors for Cytomegalovirus pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation after prophylaxis with intravenous immunoglobulin. **Semin Hematol.** v. 29, p. 89-95, 1992.

- 42.SULLIVAN, K.M.; DEEG, H.J.; SANDERS, J.E. Late complications after marrow transplantation. **Semin Hematol.** v. 21, p. 53-63, 1984.
- 43.FERRARA, J.L.M.; DEEG, H.J. Graft-versus-host disease. **N. Engl. J. Med.** v. 324, p. 667-74, 1991.
- 44.GLUCKSBERG, H.; STORB, R.; FEFER, A. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. **Transplantation.** v. 18, p. 295-304, 1974.
- 45.VOGELSANG, G.B.; HESS, A.D.; SANTOS, G.W. Acute graft-versus-host disease clinical characteristics in the cyclosporine era. **Medicine.** v. 67, p. 163-74, 1988.
- 46.PERTERS, C.; MINKOV, M.; GADNER, H.; KLINGEBIEL, T.; VOSSEN, J. LOCATELLI, F. et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. **Bone Marrow Transplant.** 2000, 26: 405-411.
- 47.HOROWITZ, M.M.; GALE, R.P.; SONDEL, P.M.; GOLDMAN, J.M.; KERSEY, J.; KOLB, H.J. et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. **Blood.** 1990, 75: 555-562.
- 48.SLAVIN, S. NAGLER, A. Immune adjuvant therapy post high dose therapy. In High dose cancer therapy. Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells. Ed. Armitage J.O.; Antman, K.H. 3<sup>rd</sup>. Philadelphia – EUA. 2000, Lippincott & Wilkins 123-137.
- 49.JACOBSOM, D.A. and VOGELSANG, G.B. Novel pharmacotherapeutic approaches to prevention and treatment of GVHD. **Drugs.** 2002: 62(6), 879-889.
- 50.DROSOS, A.A. Newer immunosuppressive drugs. Their potential role in rheumatoid arthritis therapy. **Drugs.** 2002: 62(6), 891-907.

51. GRAZE, P.R.; GALE, R.P. Chronic graft versus-host disease: a syndrome of disordered immunity. **Am. J. Med.** v. 66, p. 611-20, 1979.
52. SULLIVAN, K.M.; AGURA, E.; ANASETTI, C.; BUCKNER, D. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. **Semin. Hematol.** v. 28, p. 250-9, 1991.
53. DEEG, H.J. Delayed complications after hematopoietic cell transplantation. In Hematopoietic Cell Transplantation. THOMAS, E.D.; 2<sup>nd</sup> ed. EUA. 1999. Blackwell Science, INC. 776-788.
54. DULLEY, F.L. Bussulfano e ciclofosfamida como condicionamento para o transplante de medula óssea da anemia aplástica grave. Tese de Livre docência. 99 p. São Paulo: Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo. 2000.
55. Blume, K. G.; Forman, S. J., Appelbaum, F.R. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Third Edition. Blackwell Publishing Ltd. 2004.