



ARTIGO DE REVISÃO

Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria

Bone marrow transplantation and cord blood transplantation in children

Cláudio Galvão de Castro Jr.¹, Lauro José Gregianin², Algemir Lunardi Brunetto³

Resumo

Objetivo: descrever as indicações, tipos, principais etapas e complicações do transplante de medula óssea, na forma de uma revisão, com a finalidade de facilitar a compreensão do processo pelo pediatra.

Fontes de dados: revisão bibliográfica sobre o tema, utilizando-se como base de dados o Medline.

Síntese dos dados: são abordados os tipos de transplantes de medula óssea autogênico, singênico e alogênico com suas indicações clínicas, os procedimentos de seleção de doadores, de coleta e infusão das células que irão reconstituir os sistemas hematopoético e imunológico. Expõem-se as alternativas para condicionamento pré-transplante e as novas fontes de células, como o sangue de cordão umbilical, descrevendo-se os resultados e as principais complicações relacionadas ao procedimento, tais como infecções oportunistas, doença enxerto contra hospedeiro, complicações hepáticas, gastrintestinais, gênito-urinárias e cárdio-respiratórias. Aborda-se o risco de complicações tardias e seu impacto na qualidade de vida pós-transplante.

Conclusões: o transplante de medula óssea não proporciona a todos os pacientes uma sobrevida absolutamente normal, mas é um progresso considerável no tratamento das doenças que há pouco tempo não apresentavam alternativas terapêuticas satisfatórias. Conhecendo as diversas etapas do procedimento e sua morbidade, o pediatra pode representar uma fonte de informações aos pacientes com indicação de transplante de medula óssea e seus familiares.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (5): 345-60: transplante de medula óssea, câncer infantil, sangue de cordão umbilical.

Introdução

O transplante de medula óssea (TMO) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéti-

Abstract

Objective: to review the indications, main steps and complications of bone marrow transplantation in children.

Sources: Medline-based literature review.

Summary of the findings: we comment about the indications of autologous, allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation, donor selections, harvest and infusion of the hematopoietic progenitor cells that will reconstitute the hematopoietic and immune systems. We describe the different conditioning regimens and the new sources of cells, such as cord blood. We also describe the most common events after the procedure, including infections, graft versus host disease, and cardiovascular, pulmonary, hepatic, genitourinary, and gastrointestinal complications. The late effects and their impact on quality of life are also discussed.

Conclusions: bone marrow transplantation does not confer an absolutely normal life span to all the patients; however, it represents the only chance of cure for children with certain neoplastic or immunological diseases. By knowing the steps of the procedure, pediatricians can be a source of information on bone marrow transplantation to the patients and their families.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (5): 345-60: bone marrow transplantation, pediatric cancer, umbilical cord blood.

cas com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa¹.

O primeiro relato de infusão intravenosa de medula óssea data de 1939², quando um paciente recebeu 18 ml de medula de seu irmão como tentativa de tratamento para aplasia de medula óssea. Porém o início do desenvolvimento das bases científicas atuais do TMO ocorreu através de experiências com roedores que, após serem submetidos a radiação em doses letais, sobreviviam ao receber infusão posterior intravenosa de medula óssea³. Experimentos bem sucedidos com cães aconteceram durante as décadas de 50

-
1. Médico oncologista pediatra; Pós-graduando do Programa de Pós-graduação em Medicina: Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
 2. Médico oncologista pediatra; Contratado do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
 3. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Professor adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Professor titular da Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil; Mestre e Doutor pela Universidade de Newcastle upon Tyne - Inglaterra.

e 60, quando os animais recebiam doses mieloablativas de irradiação corporal total, seguidas da infusão da medula de doadores aparentados^{4,5}. Os estudos com os cães foram o principal modelo para o desenvolvimento do TMO em humanos.

A identificação e compreensão do sistema de histocompatibilidade humano, que está codificado no cromossomo 6, contribuiu de forma decisiva para o sucesso dos transplantes⁶.

Em 1968, 3 TMO em que os doadores eram irmãos com tipagem HLA idêntica ao do receptor foram realizados em crianças com imunodeficiência, porém estas não receberam rádio ou quimioterapia prévias, apenas a infusão de medula óssea⁷⁻⁹. Em março de 1969, o Dr. E. Donnall Thomas e seu grupo realizaram, em Seattle - EUA, o primeiro TMO alogênico bem sucedido, dentro de um modelo que é utilizado até hoje, em um paciente com leucemia que recebeu doses letais de irradiação corporal total, seguido da infusão de medula de seu irmão¹⁰. Em 1990, o mesmo Dr. Thomas foi agraciado com um Prêmio Nobel de Medicina, pelo trabalho experimental e clínico em transplante de medula óssea.

O TMO é um procedimento que melhor demonstra a importância da integração da pesquisa laboratorial e clínica. A ciência não pára na porta do laboratório, na verdade, o corpo do conhecimento que constitui a ciência é costurado por *insights* e informações em todos os estágios do desenvolvimento e da aplicação da tecnologia¹¹.

Métodos

Foi feita uma revisão bibliográfica no MedLine e selecionadas algumas referências com importância histórica, sendo as demais avaliadas de acordo com o desenho do estudo, citando preferencialmente os ensaios controlados que incluíssem um grande número de pacientes, observando-se também o impacto do periódico.

Os periódicos mais citados foram o *New England Journal of Medicine*, *Blood* e *Bone Marrow Transplantation*. Dois livros-texto reconhecidos também foram utilizados como referência:

a) Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone Marrow Transplantation*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994;

b) Armitage JO, Antman KH, eds. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000.

Modalidades de Transplante

São três as modalidades de transplante de medula óssea:

- *Transplante alogênico*, em que o paciente recebe a medula de uma outra pessoa, que pode ser algum familiar (doador aparentado) ou não (doador não aparentado).

- *Transplante singênico*, em que o doador é um irmão gêmeo idêntico. É a modalidade mais rara de transplante devido à pouca frequência de gêmeos idênticos na população.
- *Transplante autogênico*, que utiliza as células do próprio paciente coletadas previamente. Foi empregado pela primeira vez no final da década de 70 para tratar pacientes adultos com linfoma¹². Ainda é muito utilizado em nosso meio o termo autólogo, no lugar de autogênico, devido à denominação original em inglês *autologous*. Apesar da consagração do uso, a palavra autólogo não consta no Vocabulário Ortográfico da Academia Brasileira de Letras e, por isso, seguiremos usando a denominação autogênico neste artigo.

Fontes de Células

As células progenitoras hematopoéticas podem ser coletadas diretamente na crista ilíaca, através de múltiplas punções e aspirações da medula óssea; do sangue periférico, através de máquinas de aférese; ou mais recentemente do sangue de cordão umbilical. O termo transplante de medula óssea é mantido apesar de genérico, já que a aspiração de medula óssea não é mais a única maneira de se obter células progenitoras hematopoéticas.

Na coleta com aspiração de medula óssea, o doador é hospitalizado, e o procedimento é realizado sob anestesia geral. Após posicionado em decúbito ventral, são realizadas diversas punções nas cristas ilíacas posteriores da qual é aspirada, com agulhas apropriadas, a quantidade de medula óssea necessária para o transplante, usualmente estimada em 10 ml/kg de peso do receptor¹³, que geralmente corresponde a um número adequado de células progenitoras suficientes para permitir a pega (*engraftment*) do enxerto, também denominada enxertia.

A medula é injetada em uma bolsa apropriada ou *becker* contendo anticoagulante e, posteriormente, filtrada para a remoção de gorduras e espículas ósseas. O índice de complicações graves deste procedimento é baixo, girando em torno de 0,4%^{14,15}. Estas complicações ocorreram em sua maioria em doadores com história de doença prévia, e metade delas pode ser atribuída à anestesia. A queixa mais frequente é dor no local da punção, que cede com analgésicos comuns. A maioria dos doadores recebem alta 24 horas após a coleta. A transfusão de concentrado de hemácias para o doador só é necessária quando se coleta volumes muito grandes, o que pode ocorrer quando o receptor tem massa corpórea muito superior ao doador. A reposição de ferro oral é recomendada por um período de 30 dias. A maioria dos transplantes alogênicos ainda é realizada utilizando-se esta forma de coleta¹⁶.

As células progenitoras hematopoéticas periféricas são coletadas com o auxílio de equipamentos de aférese, após a mobilização das mesmas da medula óssea para o sangue periférico, com a utilização de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (Filgrastima); no caso de pacientes

submetidos a transplante autogênico, pode ser combinada a uma quimioterapia prévia. Foi durante a década de 80 que a coleta de células do sangue periférico se consagrou^{17,18}, sendo utilizada em mais de 90% dos transplantes autogênicos e em cerca de 20% dos transplantes alogênicos¹⁶. É necessário um acesso venoso com bom calibre para coletas adequadas, sendo que a maioria dos pacientes necessita de um cateter de duplo lúmen. As complicações mais frequentes da coleta de células progenitoras hematopoéticas periféricas são relacionadas à passagem do cateter (pneumotórax), preferindo-se desta maneira que cirurgiões experientes façam o procedimento. A Filgrastima pode provocar efeitos colaterais como dor óssea, cefaléia e febre; entretanto, é pouco freqüente a não realização da coleta por este motivo¹⁹.

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

A coleta de células periféricas em crianças doadoras sadias é objeto de discussão ética. O risco tardio associado ao uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos em doadores sadios foi pouco estudado, mas parece ser pequeno^{19,20}.

A primeira experiência bem sucedida no uso do sangue de cordão umbilical (SCU) como fonte de células para reconstituição de medula óssea ocorreu em 1988, quando a Dra. Eliane Gluckman, na França, tratou com sucesso um paciente portador de anemia de Fanconi, utilizando o SCU de seu irmão para reconstituir a função medular após quimioterapia mieloablativa²¹. O sangue de cordão umbilical é coletado logo após o nascimento da criança, sendo posteriormente processado e mantido congelado até a infusão²².

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

Condições básicas à realização transplante de medula óssea

Para que um transplante de medula óssea seja realizado é necessário que:

- o paciente esteja em condições clínicas adequadas, sem disfunção grave de órgãos ou sistemas;
- existam células disponíveis para a realização do procedimento (medula, SCU, células periféricas previamente congeladas ou doador compatível);
- o TMO seja reconhecido como o melhor tratamento para a doença de base. No caso da doença ser neoplásica, a mesma deve estar preferencialmente em remissão;
- haja condições familiares, psicológicas e socioeconômicas para seguir o acompanhamento recomendado pós-transplante.

A equipe multidisciplinar que vai realizar o procedimento deve ser composta por:

- médicos e enfermeiras com treinamento e experiência em TMO;
- psicóloga, nutricionista, assistente social.

O hospital onde o TMO será realizado deve dispor de:

- quarto individual, de preferência com ar condicionado com filtros HEPA (de alta eficiência);
- banco de sangue apto a congelar e descongelar células, realizar aféreses e fornecer hemoderivados irradiados e filtrados com rapidez e em quantidade suficiente;
- consultores em outras especialidades como dermatologia, patologia, infectologia gastroenterologia, radiologia, radioterapia, cirurgia e psiquiatria;
- serviço de diagnóstico por imagem;
- serviço de patologia clínica apto a realizar exames de rotina e exames especiais como dosagem de ciclosporina sérica, antigenemia para CMV.

Tabela 1 - Modalidades de transplante de medula óssea

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

Triagem do doador

Diferente do que ocorre na maioria dos transplantes de órgãos sólidos, o grau de compatibilidade imunológica entre o doador e o paciente é crucial para o sucesso dos transplantes de medula óssea. Isso surpreendeu os primeiros investigadores, já que nas experiências realizadas nos cães não ocorriam grandes problemas quando as diferenças imunológicas eram pequenas. O HLA (*human leukocyte antigen*) está codificado no braço curto do cromossomo 6, sendo ele o responsável por nossa *identidade imunológica*. O HLA segue as regras da herança mendeliana simples. Assim, alguém que tenha um irmão, tem 25% de chance de ter um doador HLA idêntico¹. Esta chance aumenta conforme aumenta o número de irmãos. Atualmente os casais têm um número cada vez menor de filhos e, por isso, a chance de encontrar um doador com tipagem HLA compatível aparentado também vem diminuindo. Outros fatores que devem ser levados em consideração na procura de um doador são a idade, evitando-se doadores muito jovens ou idosos, o peso, que de preferência deve ser igual ou maior do que o do receptor, o histórico médico, a condição clínica geral e o sexo. Faz-se exame clínico completo no doador, exame laboratorial assim como tipagem sanguínea, e prefere-se que esta seja igual à do receptor, embora diferenças entre os grupos sanguíneos não sejam contra-indicação à doação.

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

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

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

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

Indicações

Indicações para TMO alogênico e singênico

Os TMO alogênico e singênico, podem ser utilizados para o tratamento de várias doenças, sendo as principais listadas a seguir.

Doenças não neoplásicas:

- Anemia aplástica grave (AAG)²³;
- Anemia de Fanconi²⁴;

- Imunodeficiências (Chediaki Higashi, Wiskott-Aldrich, Imunodeficiência combinada severa²⁵⁻²⁶;
- Osteopetrose²⁷;
- Doenças de acúmulo (adenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática infantil)²⁸;
- Talassemia maior²⁹;
- Anemia falciforme com manifestações graves, e com doador aparentado disponível³⁰.

Doenças neoplásicas:

- Leucemia mielóide crônica (LMC)³¹;
- Leucemia mielóide aguda (LMA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em segunda remissão^{32,33};
- Leucemia linfocítica aguda (LLA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em remissões subsequentes^{34,35};
- Síndromes mielodisplásticas, incluindo a monossomia do cromossomo 7 e leucemia mielomonocítica crônica³⁶;
- Mielofibrose maligna aguda³⁷;
- Linfomas não Hodgkin em segunda ou terceira remissão³⁸.

Tabela 2 - Exames solicitados pré-transplante de medula óssea

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

Indicações e particularidades do transplante autogênico

O transplante autogênico tem sido pesquisado como forma de tratamento em várias neoplasias pediátricas. A finalidade do TMO autogênico é tornar factível a administração de quimioterapia em altas doses, em doenças que mostram sensibilidade ao aumento da dose dos quimioterápicos. Como a toxicidade dose limitante destas medicações é a mielossupressão, a reinfusão de células progenitoras hematopoéticas permite o uso de doses que jamais poderiam ser administradas se não houvesse este recurso. A complexidade, assim como as complicações do transplante autogênico são menores, quando comparadas às do TMO alogênico, o que não dispensa a presença de uma equipe multidisciplinar treinada e especializada. Tal qual com o transplante alogênico, as discussões a respeito das indicações são constantes. Atualmente há evidências de que o TMO autogênico seja eficaz no tratamento das seguintes doenças:

- Linfoma de Hodgkin em 2ª remissão³⁹;
- Linfoma não Hodgkin em 2ª remissão⁴⁰;
- Neuroblastoma avançado (IV), sendo que nesta doença o transplante associado ao uso de ácido retinóico teve um impacto positivo no prognóstico⁴¹;
- Sarcoma de Ewing em segunda remissão, onde tenha havido uma ressecção completa do tumor⁴²;
- LMA; mesmo sendo uma doença onde a medula óssea é comprometida, a realização de um transplante autogênico após a remissão teve um impacto positivo em alguns estudos³³;
- Tumor de Wilms em 2ª remissão⁴³;
- Tumor de células germinativas em 2ª remissão⁴⁴;
- Meduloblastoma de alto risco ou em 2ª remissão⁴⁵.

Acesso venoso

Um acesso venoso central com bom fluxo é fundamental para a realização de um TMO com sucesso. O cateter mais utilizado é o de Hickman⁴⁶ com dois ou três lúmens. Esse tipo de dispositivo permite a coleta de exames, assim como a infusão de hemoderivados, antibióticos e nutrição parenteral sem dificuldades. É introduzido através da veia subclávia ou jugular externa (eventualmente a interna), sendo que sua extremidade fica localizada no átrio direito. O cateter passa por um túnel subcutâneo até ser exteriorizado.

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

Condicionamento pré-transplante

O condicionamento pré-transplante tem a finalidade de erradicar a doença residual do paciente, assim como a de induzir uma imunossupressão que permita a *pega* das células infundidas. A irradiação corporal total foi utilizada

isoladamente como agente de condicionamento para o TMO e logo depois a ciclofosfamida foi associada, sendo esta combinação utilizada até hoje.

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

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

Infusão das células progenitoras hematopoéticas

Na maioria dos serviços que realizam TMO alogênico relacionado e singênico, a medula óssea ou as células progenitoras de sangue periférico são infundidas imediatamente após a coleta, através do cateter venoso central. Caso exista incompatibilidade ABO entre o doador e o receptor, procede-se à remoção das hemácias da medula óssea antes de sua infusão e, algumas vezes, faz-se plasmáfereze no receptor, a fim de evitar reações transfusionais severas⁵¹.

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

Tabela 3 - Principais regimes de condicionamento pré-transplante de medula óssea

Regime	Doenças mais frequentemente tratadas com o esquema	Referência
TBI (12 Gy) + Cy (120 mg/kg)	LLA, LMA, LMC, AAG	34
TBI (12 Gy) + VP-16 (60mg/kg)	LLA	35
Bu (16 mg/kg) + Cy (120 mg/kg)	LMC, LMA	32
Bu (4 mg/kg) + Cy (200 mg/kg)	AAG	47
Bu (16 mg/kg) + Mel (140 mg/kg)	LMA, LMC, tumores sólidos	48
Cy (200 mg/kg)	AAG	49
TBI (12 Gy) + Ara-C (36g/m ²)	LLA	50
BEAM – BCNU (300mg/m ²) + VP-16 (800mg/m ²) + Ara-c (800mg/m ²) + Mel (140 mg/m ²)	Linfomas Hodgkin e não Hodgkin	39

Bu: Bussulfan, TBI: Irradiação corporal total (*Total body irradiation*), Cy: Ciclofosfamida, VP-16: Etoposide, Mel: Melfalan, Ara-C: Citosina-arabinosídeo

O uso de células progenitoras hematopoéticas periféricas nos transplantes alogênicos acelera a recuperação de leucócitos e plaquetas, sendo economicamente mais vantajoso do que o uso da medula óssea. Por outro lado, alguns trabalhos mostraram um aumento da incidência da doença enxerto contra hospedeiro (DECH) crônica, quando se usa essa fonte de células. Parece haver alguma vantagem no uso de células periféricas em pacientes com leucemias de alto risco⁵².

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

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

As células infundidas são quantificadas pelo marcador de superfície denominado CD 34. Aconselha-se que as contagens infundidas sejam acima de $2,5 \times 10^6$ células CD 34 positivas por quilo de peso do paciente⁵³. A quantificação de células CD 34 têm pouco valor nos transplantes com SCU, utilizando-se o número absoluto de células nucleadas como melhor parâmetro, que deve ser acima de $2,0 \times 10^7$ células por kg de peso do receptor²².

As células podem ser manipuladas previamente à infusão, sendo a depleção de linfócitos T uma forma de diminuir a incidência da DECH, principalmente quando existe algum grau de incompatibilidade HLA entre doador e paciente⁵⁴.

Pode-se também tentar a eliminação da doença residual mínima em medula autogênica, através do uso de quimioterápicos *in vitro* ou de anticorpos específicos contra a doença de base, o chamado *purging*⁵⁴. Um estudo randomizado está sendo conduzido pelo *Children's Oncology Group*, nos EUA, para saber o impacto desse procedimento na sobrevida de pacientes que são submetidos ao TMO autogênico por neuroblastoma.

Complicações pós-TMO

Aplasia da medula óssea

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

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

Usualmente as contagens de leucócitos caem abaixo de 100 células/mm³ por volta do D +4, dependendo do tipo de condicionamento utilizado e da doença de base. Considera-se que a medula *pegou* quando as contagens mantêm-se acima de 500 células/mm³ por 3 dias consecutivos, o que

ocorre em média entre os dias +15 a +19 após um TMO alogênico relacionado.

As contagens de plaquetas também costumam cair abaixo de 10.000 células/mm³; considera-se a sua recuperação quando contagens acima de 20.000 células/mm³ são atingidas sem a necessidade de transfusões por mais de 7 dias. Isso ocorre em torno dos dias +19 a +25.

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

Quando as contagens de plaquetas caem abaixo de 10.000 células/mm³ ou quando há sinal de sangramento ativo, lança-se mão das transfusões de plaquetas. A hemoglobina é mantida acima de 9-10g/dl também com o auxílio de transfusões. Concentrado de hemácias e plaquetas devem ser irradiados para inativar os linfócitos, e filtrados para diminuir o número de leucócitos. Com isso reduz-se a incidência de DECH transfusional, infecção por Citomegalovírus (CMV) e reações anafiláticas.

Os fatores de estimulação de colônias de granulócitos e macrófagos também podem ser utilizados no período pós-TMO para acelerar a recuperação da série branca, embora seu uso não seja consensual⁵⁵.

Doença enxerto contra hospedeiro

Todos os pacientes que receberam células progenitoras hematopoéticas alogênicas provenientes da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical estão sujeitos a desenvolver a doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)^{22,32,34-47}.

É possível a ocorrência de DECH nos transplantes singênicos e mais raramente nos autogênicos.

A DECH é mediada por células imunocompetentes provenientes do doador, particularmente os linfócitos T. Mesmo quando a compatibilidade do HLA é completa, a presença de antígenos menores incompatíveis e que não são detectados pelos métodos tradicionais de tipagem pode ser responsável pelo aparecimento da DECH. Pacientes com doadores relacionados têm um risco de cerca de 20% de desenvolver DECH, enquanto os submetidos a transplante com doadores não relacionados têm risco de até 80%⁵⁶.

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

A DECH aguda manifesta-se a partir da pega do enxerto, podendo ocorrer por definição até o dia +100 pós-transplante. Os órgãos mais afetados são pele, fígado e trato gastrointestinal. A Tabela 4 mostra a graduação das principais manifestações da DECH aguda⁵⁷.

A profilaxia é feita com drogas como ciclosporina, metotrexate e tacrolimus. Usualmente a DECH grau I não é tratada. Doenças grau II a III são tratadas com a associação de metil-prednisolona. Em caso de doença grave o

Tabela 4 - Graduação clínico-laboratorial da DECH aguda

Grau	Pele	Fígado	Intestino
I	Exantema maculopapular < 25% da superfície corporal	Bilirrubina entre 2-3 mg/dl	Diarréia 500-1000 ml/dia ou 280 -555 ml/m ² /dia
II	Exantema maculopapular entre 25-50% da superfície corporal	Bilirrubina entre 3-6 mg/dl	Diarréia 500-1000 ml/dia ou 555-833 ml/m ² /dia
III	Eritroderma generalizado	Bilirrubina entre 3-6 mg/dl	Diarréia > 1500 ml/dia ou >833ml/m ² /dia
IV	Descamação e bolhas	Bilirrubina > 15 mg/dl	Dor intensa - Íleo paralítico

prognóstico é pior e pode-se utilizar Micofenolato mofetil e Anti-timoglobulina humana⁵⁸.

A DECH crônica é uma síndrome clínico-patológica que envolve vários órgãos e sistemas, expressando-se como uma doença crônica auto-imune⁵⁹. Usualmente envolve pele, fígado, olhos e mucosa oral, porém trato gastrintestinal, pulmão e sistema neuromuscular podem estar envolvidos. Incide em cerca de 13% das crianças transplantadas antes dos 10 anos de idade e em 30% das crianças entre os 10 e 19 anos. Nos transplantes com doadores não relacionados, a incidência chega a 40% dos pacientes.

O aspecto das lesões de pele do DECH crônico lembram o líquen plano com atrofia da epiderme e fibrose focal na derme, sem inflamação. Pode ocorrer esclerodermia generalizada, a qual, em situações graves, leva à limitação de movimentos. Cerato conjuntivite, fotofobia e boca seca são outras manifestações da doença. O DECH crônico é classificado como limitado e extenso (Tabela 5)⁶⁰.

Tabela 5 - Graduação clínico-laboratorial da DECH crônica**DECH crônica limitada**

Um ou ambos os critérios

- 1 - Envolvimento de pele localizado
- 2 - Disfunção hepática devido a DECH crônico

DECH crônica extensa

- 1 - Envolvimento generalizado da pele **ou**
- 2 - Envolvimento localizado e/ou disfunção hepática devido à DECH crônico

Mais

- 3 - A) Histologia hepática mostrando hepatite crônica, com necrose e cirrose **ou**
- B) Envolvimento ocular **ou**
- C) Envolvimento das glândulas salivares ou mucosa oral demonstrado em biópsia **ou**
- D) Envolvimento de outros órgãos alvo

O DECH limitado na maioria das vezes não requer tratamento, enquanto o extenso exige tratamentos prolongados (40 semanas) com corticóides, ciclosporina e psoralen associado à radiação ultravioleta⁵⁸.

Embora o desenvolvimento da DECH represente uma importante causa de morbidade e mortalidade na população de transplantados, observou-se um fenômeno interessante nos pacientes transplantados devido a leucemias que apresentavam DECH. Acredita-se que os linfócitos T do doador possam reconhecer e interagir contra células tumorais residuais do hospedeiro⁶¹⁻⁶⁴. Este efeito, já bem documentado nos pacientes transplantados por LMC e LMA, é denominado enxerto contra leucemia e diminui as chances de recidiva da doença. Paralelamente observou-se que os pacientes que receberam medula de doadores singênicos ou medula manipulada para depleção de linfócitos T, têm risco menor de desenvolver DECH, mas um alto risco de recidiva.

Complicações infecciosas

Quase a totalidade dos pacientes transplantados apresentam febre após o período de condicionamento e são muito susceptíveis a apresentar infecções graves. As infecções bacterianas são as mais frequentes, acometendo sítios como pulmão, seios da face e cateter⁶⁵⁻⁶⁷. Agentes como o *Staphylococcus coagulase negativos* assim como o *Staphylococcus aureus* são frequentemente identificados. Os gram-negativos também são frequentes, isolando-se espécies como o *Enterobacter* e a *Pseudomonas*. O tratamento é feito com antibióticos de largo espectro, e os esquemas podem variar de acordo com o local onde o transplante é realizado, considerando-se os patógenos mais frequentes encontrados e seus padrões de sensibilidade.

Os fungos também são agentes envolvidos em infecções em pacientes transplantados. O uso de fluconazol profiláti-

co durante o período de neutropenia teve um impacto positivo nestes pacientes, diminuindo o número de infecções por *Candida albicans*, embora a incidência de outras espécies de *Candida* resistentes a esta profilaxia tenha aumentado⁶⁸, havendo algumas vezes a necessidade de tratamento com anfotericina. Menos freqüentes, as infecções por *Aspergillus* acometem pulmões e seios paranasais, exigindo tratamento sistêmico com anfotericina e, muitas vezes, intervenção cirúrgica⁶⁹. A Aspergilose invasiva que acomete mais de um sítio tem alta mortalidade.

A profilaxia do *Pneumocystis carinii* é feita com 3 doses semanais de sulfametoxazol e trimetoprim; este agente não é mais causa importante de complicações nos pacientes transplantados⁶⁹. A pentamidina pode ser usada em pacientes com intolerância às sulfas.

A infecção por Citomegalovírus (CMV) é comum nos pacientes submetidos a transplante alogênico, apresentando maior incidência entre os dias +28 até o dia +100, sendo secundária à reativação de vírus latente no organismo, primo-infecção ou reinfecção. É pouco freqüente em pacientes submetidos ao transplante autogênico. A manifestação mais importante da doença é a pneumonia intersticial, que pode ser fatal em até 75% dos casos⁶⁷. A identificação da atividade do CMV é obtida com testes de reação de polimerase em cadeia (PCR) ou antigenemia do vírus que se tornam positivos precocemente, permitindo um tratamento denominado preemptivo, ou seja, antes do surgimento das manifestações clínicas da doença⁷⁰. Utiliza-se ganciclovir por aproximadamente 14 dias ou, em caso de resistência ou intolerância, o foscarnet⁶⁹. O uso de filtro de leucócitos nas transfusões de concentrado de hemácias e plaquetas, com a finalidade de reduzir o número de leucócitos infundidos, diminuiu a possibilidade de infecção ou reinfecção por CMV de doadores contaminados.

O vírus sincicial respiratório pode causar uma pneumonite intersticial grave e muitas vezes fatal⁶⁹. Outros vírus como o parainfluenza e influenza também podem produzir complicações pulmonares nos pacientes transplantados, já que os tratamentos antivirais disponíveis são pouco eficazes. É importante uma vigilância para evitar-se o risco de disseminação nosocomial desses agentes.

O adenovírus é associado a diarreias e cistite hemorrágica tardia nos transplantados⁷¹.

A reativação do vírus do herpes simplex e herpes zoster é prevenida com a administração de aciclovir profilático⁷². O risco de infecções declina no centésimo dia pós-infusão de medula óssea nos pacientes submetidos a TMO autogênico e singênico e em pacientes submetidos a TMO alogênico que não desenvolveram DECH crônica. Pacientes em tratamento para DECH crônica têm maior risco de infecções por agentes bacterianos encapsulados⁷³.

A Figura 1 lista as principais complicações infecciosas associadas ao transplante de medula óssea^{47,67,74}.

Complicações gastrintestinais e hepáticas

Os vômitos são uma complicação freqüente durante e após a quimioterapia de condicionamento. O manejo dos mesmos é feito com antieméticos como a ondansetrona ou a granisetrona. Vômitos tardios podem estar associados a DECH ou infecção por CMV⁷⁵.

A mucosite ocorre em praticamente todos os pacientes transplantados, acometendo o trato gastrintestinal, variando desde uma hiperemia da mucosa até ulcerações. É tratada com analgésicos tópicos, higiene oral e, na presença de superinfecções, utilizam-se drogas antivirais e antifúngicas⁷⁵.

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

Todos os pacientes necessitam de um suporte nutricional, utilizando-se nutrição enteral, reservando a alimentação parenteral para pacientes que não tolerarem essa via^{76,77}.

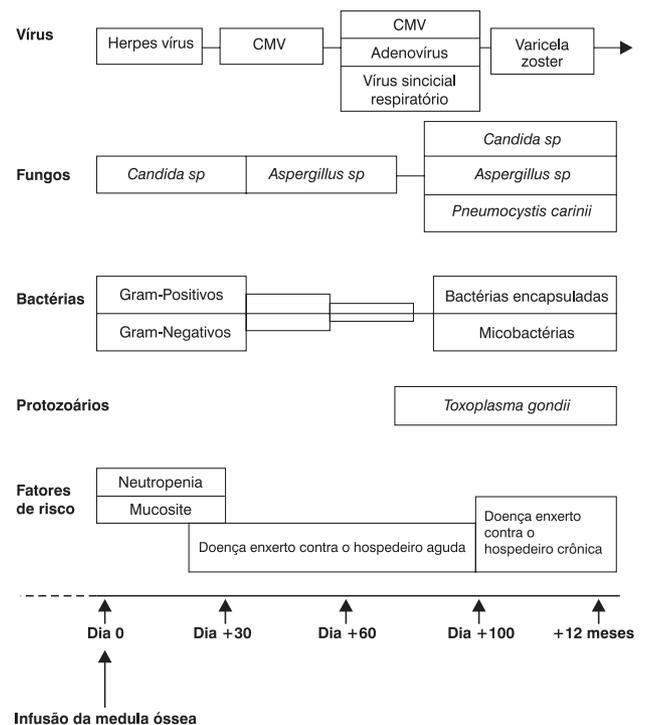


Figura 1 - Principais complicações infecciosas pós-transplante de medula óssea

A complicação hepática mais temida durante o transplante de medula óssea é a doença veno-oclusiva hepática (DVOH). É uma entidade clínica específica com uma correlação anatomo-patológica, diagnosticada somente na ausência de outras causas de doença hepática^{78,79}. O DVOH está associado a uma obliteração das vênulas hepáticas com congestão centro lobular. A fisiopatologia exata dessa doença não é bem conhecida.

Clinicamente, manifesta-se nos primeiros 30 dias pós-TMO com ganho de peso, ascite, hepatomegalia, icterícia e dor no quadrante superior direito⁸⁰.

Alguns fatores de risco foram identificados como idade maior do que 15 anos no período do TMO, assim como enzimas hepáticas elevadas no período pré-condicionamento⁷⁸.

A heparina em infusão contínua em doses baixas, assim como o ácido ursodeoxicólico são usados como profiláticos em alguns centros, sendo que estudos randomizados prospectivos apontam para a eficácia do primeiro método⁸¹.

O tratamento da DVOH é basicamente de suporte, e as formas graves da doença são fatais na maioria das vezes, mas algumas drogas vêm apresentando resultado positivo no manejo dessa complicação⁸².

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

A Tabela 6 lista algumas das causas das complicações hepáticas⁷⁸.

Complicações cardio-pulmonares

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

Fibrose pulmonar pode ocorrer tardiamente, devido aos efeitos da radioterapia ou de drogas como o bussulfan⁸³.

A ciclofosfamida nas doses utilizadas em regimes de condicionamento é por si só cardiotoxicidade.

Entretanto a maioria dos pacientes que desenvolvem cardiomiopatias têm história prévia ao TMO de utilização de antraciclina, que são quimioterápicos com conhecido potencial cardiotoxicidade.

A radioterapia em região torácica também pode induzir ou potencializar efeitos cardiotoxicos⁸⁴.

Complicações gênito-urinárias

Drogas como a ciclofosfamida têm metabólitos que podem provocar cistite hemorrágica. Uma hidratação adequada e o uso de drogas como a mesna atenuam esta toxicidade⁷⁵.

Pode ocorrer uma insuficiência renal aguda associada à radioterapia e às drogas utilizadas durante o TMO como a ciclosporina, a quimioterapia de condicionamento e os antibióticos. Esse efeito pode ser reversível ou resultar em danos graves à função renal, sendo a insuficiência renal crônica descrita em alguns pacientes⁸⁵.

Tabela 6 - Causas de complicações hepáticas após o TMO

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

HSV: Herpes simples – VZV: Varicela zooster – EBV: Epstein-Barr vírus

Em geral o prognóstico da função glomerular de crianças submetidas ao TMO é bom. Todavia uma avaliação feita nesta população mostrou que 40% dos pacientes apresentavam alteração da função tubular entre 1 e 2 anos após o transplante⁸⁶. Estudos com seguimento clínico mais prolongado são necessários para avaliar o impacto clínico dessa disfunção.

Efeitos tardios

Os efeitos tardios após um TMO estão freqüentemente relacionados a uma combinação de fatores como a doença de base, o condicionamento utilizado, tipo de transplante e complicações agudas⁵⁶. Estes efeitos incluem:

- Efeitos relacionados ao processo do transplante:
 - DECH crônico;
 - imunodeficiência;
 - doenças linfoproliferativas;
 - rejeição do enxerto.
- Efeitos relacionados ao regime de condicionamento:
 - disfunção pulmonar (secundária à radioterapia, quimioterapia e DECH crônico);
 - desordens oculares (catarata pós-radioterapia);
 - disfunção neuroendócrina;
 - desordens neuropsicológicas;
 - neoplasias secundárias.

Disfunção imunológica

Após o transplante, o nível de linfócitos T e B fica abaixo do normal, assim como as imunoglobulinas. É interessante notar que parte da imunidade do doador pode ser *transferida* para o receptor, a chamada imunoterapia adotiva. Pacientes anti-HBSag negativos podem tornar-se positivos se receberam medula de doador previamente imunizado contra hepatite B⁸⁷.

A recuperação imunológica é progressiva, mas pode ser atrasada com a ocorrência de DECH crônica. Recomenda-se vacinar os pacientes 1 ano após o transplante, já que a imunidade recebida do doador costuma durar pouco tempo⁵⁶.

Crescimento e desenvolvimento

Os condicionamentos que incluem a radioterapia corporal total estão associados a disfunções endócrinas como hipotireoidismo e deficiência do hormônio de crescimento. Crianças que receberam regimes de condicionamento sem irradiação têm crescimento normal⁵⁶.

A disfunção gonadal é freqüente, havendo necessidade de reposição hormonal e menopausa precoce nas meninas. A esterilidade é comum e pode estar relacionada ao regime de quimioterapia utilizado previamente ao TMO. Algumas pacientes podem engravidar após o transplante, havendo uma maior incidência de aborto.

Nas gestações que são levadas a termo não se observou anormalidades nos recém-nascidos.

Rejeição do enxerto

A rejeição aguda do enxerto tal como ocorre nos transplantes de órgãos sólidos é pouco freqüente no TMO. Traduz-se na maioria das vezes com um restabelecimento da hematopoese original do paciente e desaparecimento progressivo das células do doador.

É mais freqüente em AAG, mas sua incidência têm diminuído com o uso de regimes de condicionamentos mais intensos como bussulfan e ciclofosfamida⁴⁷.

Recidiva pós-transplante

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

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

Para pacientes com leucemia, uma das alternativas é a suspensão das drogas imunossupressoras, caso a recidiva ocorra precocemente, tentando assim induzir um efeito enxerto contra leucemia. Outra forma de tratamento é a infusão de linfócitos do doador com a finalidade de estimular um efeito enxerto contra leucemia que pode induzir a uma nova remissão da doença. Essa alternativa tem sido utilizada com êxito em LMC e em LMA, mas com pouco sucesso em LLA⁶³.

Um segundo transplante pode ser factível se a recidiva ocorrer 6 meses ou mais após o primeiro, e se o paciente utilizou condicionamento sem radioterapia na primeira vez⁵⁶.

Neoplasias secundárias

Os pacientes submetidos ao TMO têm risco aumentado de outras neoplasias devido ao potencial carcinogênico da quimioterapia e da radioterapia utilizadas previamente. Podem ocorrer também doenças linfoproliferativas associadas ao Epstein Bar vírus⁸⁸.

A probabilidade de surgimento de uma segunda neoplasia é de aproximadamente 6% num período de 15 anos após o TMO⁵⁶.

TMO com doadores não aparentados

Menos de 30% dos candidatos ao TMO têm doador aparentado compatível⁸⁹. Para contornar essa dificuldade, surgiram os bancos de doadores de medula óssea que são arquivos informatizados, onde as tipagens HLA dos potenciais doadores podem ser pesquisadas para eventuais transplantes.

Caso um doador compatível seja encontrado, fazem-se testes confirmatórios e, posteriormente, coletam-se as células progenitoras hematopoéticas. Embora os bancos não

estoquem a medula propriamente dita, seus custos são elevados, devido à grande quantidade de tipagens necessárias. Existe um tempo de espera prolongado entre o início da identificação de um doador compatível e a coleta das células, que pode chegar a alguns meses. Durante este período muitos pacientes apresentam progressão da doença.

Nos Estados Unidos, o banco nacional de doadores de medula óssea (*National Marrow Donor Program*) já tem mais de 3 milhões de doadores cadastrados e cerca de 70% dos pacientes que recorrem ao mesmo encontram um doador compatível⁸⁹. No Brasil, a pesquisa é feita através do REDOME (Registro de doadores voluntários de medula óssea), que busca doadores compatíveis no país e no exterior.

A indicação de TMO com doador não aparentado deve ser cuidadosamente discutida, pois esses pacientes estão sujeitos a maior incidência de complicações como infecção, rejeição e DECH, tendo o TMO um custo maior e uma internação prolongada⁸⁸. Os TMO com doadores aparentados com tipagem HLA parcialmente compatível apresentam riscos semelhantes aos dos TMO com não aparentados.

Crianças têm um prognóstico melhor em TMO com doadores não aparentados ou aparentados parcialmente compatíveis, em comparação com os adultos⁹⁰.

Transplante com sangue de cordão umbilical

Depois da realização do primeiro transplante com SCU, essa fonte de células passou a ser melhor estudada, primeiro com doadores relacionados e, posteriormente, com doadores não relacionados^{21,22,91}.

O SCU possui propriedades muito interessantes. Menor probabilidade de induzir DECH aguda e crônica, mesmo quando a tipagem HLA não é totalmente compatível com a do receptor; aparentemente mantém o efeito enxerto contra leucemia; menor índice de infecções por vírus como EBV e CMV⁹².

Isso fez com que, a partir de 1992, o SCU passasse a ser sistematicamente congelado com a criação do *Placental Blood Program* pelo Dr. Pablo Rubenstein no New York Blood Center²². Desde então vários centros passaram a estocar SCU congelado para a realização de transplantes. Isso também passou a ser uma vantagem, pois as unidades de SCU podem ser enviadas para qualquer lugar do mundo com relativa rapidez.

A coleta, o processamento, o congelamento e a utilização do SCU seguem os seguintes passos^{22,93}:

1. logo após o nascimento, o cordão é clampeado pelo obstetra e entregue à enfermeira responsável pela coleta, que vai puncionar a veia umbilical com uma agulha conectada a uma bolsa de coleta. A placenta é colocada em um suporte estéril mais elevado que a bolsa e o sangue flui por gravidade;
2. a bolsa é posteriormente enviada ao banco de sangue para processamento. A gestante é entrevistada e colhe-

se amostra de sangue para realização de exames sorológicos maternos;

3. no banco de sangue, é colhida da bolsa uma amostra de sangue para tipagem HLA, exames sorológicos e bacteriológicos e contagem das células; posteriormente, a bolsa é processada e congelada em nitrogênio líquido;
4. quando todos os resultados ficam prontos, a bolsa torna-se disponível para o uso; havendo problemas com os exames, o sangue pode ser descartado;
5. o banco de dados do banco de sangue de cordão umbilical é alimentado com todas as informações referentes às bolsas. Atualmente são feitos transplantes quando o número de antígenos HLA incompatíveis é igual ou menor que 2 e a quantidade de células da bolsa é superior a 2×10^7 células por quilo de peso do receptor;
6. quando um paciente encontra uma unidade adequada de SCU, esta unidade é enviada para o serviço que realizará o transplante, acondicionada em um botijão especial que contém nitrogênio líquido.

Mais de 40.000 unidades de SCU encontram-se congeladas em todo o mundo e mais de 1.000 transplantes já foram realizados com essa fonte de células até hoje. Esse número vem aumentando progressivamente a cada ano⁹².

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

Por enquanto as técnicas de expansão de células *ex-vivo* ainda não são plenamente satisfatórias.

O armazenamento de bolsas de SCU para uso pessoal ou familiar é motivo de grande discussão ética e, geralmente, essas unidades só são coletadas quando houver uma aplicação definida para as mesmas, por exemplo, um irmão candidato a TMO. Somente um transplante autogênico de SCU foi relatado até hoje⁹⁴. Os principais bancos de SCU em funcionamento não estocam unidades para uso particular.

Não se recomenda que mães de pacientes candidatos a TMO engravidem na tentativa de gerar um potencial doador de SCU. Existem vários riscos como o de não haver compatibilidade HLA, o tempo de espera pode ser longo demais, a quantidade de células não ser suficiente e poucos centros estão capacitados para colher e congelar SCU com segurança.

Sobrevida e qualidade de vida pós-TMO

O Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre realizou, entre agosto de 1997 e

janeiro de 2001, 16 transplantes autogênicos para diversas neoplasias, sendo o tempo mediano de acompanhamento de 13 meses com sobrevida de 81% (13/16). Foram 12 transplantes alogênicos relacionados com doador totalmente compatível com uma sobrevida de 75% (9/12) numa mediana de 20 meses. Fizemos 3 transplantes com SCU proveniente do *New York Blood Center*. O primeiro paciente, um lactente de sexo masculino com 7 meses de idade, apresentava uma imunodeficiência combinada severa. Teve pega documentada da medula, chegando a receber alta hospitalar, mas faleceu 71 dias pós-transplante com pneumonite intersticial. O segundo paciente tinha como indicação para o procedimento uma LMA em 2ª remissão. Este menino, atualmente com 4 anos de idade, segue em remissão 2 anos pós-TMO e não faz uso de nenhuma medicação⁹⁵. O terceiro paciente, um menino com 7 anos de idade e diagnóstico Chediak-Higashi faleceu 21 dias após a infusão das células, antes da pega do enxerto.

A sobrevida pós-TMO depende de diversos fatores como a doença de base, o tratamento prévio, o tempo de evolução, a faixa etária e o número de recidivas. Portadores de neoplasias transplantados em remissão têm melhor prognóstico. Pacientes com AAG têm maior sobrevida se transplantados precocemente, antes de receberem um número muito elevado de transfusões de hemoderivados⁴⁷. Artigo publicado recentemente mostrou que pacientes com LMC em fase crônica, transplantados até 3 meses depois do diagnóstico, têm uma sobrevida livre de leucemia de 91% em 5 anos, enquanto os transplantados em crise blástica têm essa sobrevida estimada em 22%³¹. Esse índice não ultrapassa 10% nos TMO realizados em portadores LMA em recidiva¹⁶.

A qualidade de vida pós-transplante é relacionada principalmente às complicações crônicas e estrutura familiar do paciente e tende a melhorar com o passar do tempo^{56,96}.

Pacientes que permanecem em remissão 2 anos após o transplante têm uma chance de sobrevida nos 5 anos posteriores de 89%. A mortalidade nesta população se deve a fatores como segunda neoplasia, impacto do tratamento em órgãos como coração, pulmão e rins, recidiva da doença e DECH crônico. Pacientes transplantados por AAG apresentam, 6 anos após o transplante, a mesma taxa de mortalidade da população em geral⁹⁷.

Analisando-se estas informações, pode-se concluir que o TMO não proporciona a todos os pacientes uma sobrevida absolutamente normal, mas é um progresso considerável no tratamento de doenças em que outras alternativas terapêuticas são limitadas⁹⁸.

Perspectivas futuras

Várias linhas de pesquisa estão em andamento para tornar o TMO um procedimento mais seguro e aplicável a

um maior número de pacientes. Os progressos na compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos em todo o processo vêm permitindo o desenvolvimento de novos regimes de condicionamento com menor toxicidade⁹⁹, o resgate de pacientes com doenças recidivadas pós-TMO⁶⁴, e melhor conhecimento e utilização do efeito enxerto contra tumor. Este efeito, semelhante ao enxerto contra leucemia, foi avaliado em um estudo recente, onde pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático e refratário a tratamento convencional apresentaram regressão tardia da doença após serem submetidos a um TMO alogênico, demonstrando uma clara reação imunológica ao tumor¹⁰⁰.

Tabela 7 - Principais abreviaturas utilizadas neste artigo

AAG	Anemia aplástica grave
ALT	Alanina amino transferase
AST	Aspartato amino transferase
Ara-C	Citosina-arabinosídeo
Bu	Bussulfan
CMV	Citomegalovírus
Cy	Ciclofosfamida
DECH	Doença enxerto contra hospedeiro
DMSO	Dimetil sulfóxido
DVOH	Doença veno oclusiva hepática
EQU	Exame qualitativo de urina
EBV	Vírus Epstein Barr
HBSag	Antígeno de superfície da hepatite B
HEPA	Filtro de ar de alta eficiência (<i>High efficiency particulate air</i>)
HSV	Vírus do Herpes simples
HLA	Sistema do antígeno leucocitário humano (<i>Human leucocyte antigen system A</i>)
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia mielóide crônica
Mel	Melfalan
PCR	Reação de polimerase em cadeia (<i>Polimerase chain reaction</i>)
REDOME	Registro de doadores voluntários de medula óssea
SCU	Sangue de cordão umbilical
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativado
TBI	Irradiação corporal total (<i>Total body irradiation</i>)
TMO	Transplante de medula óssea
VP-16	Etoposide
VZV	Varicela zooster

Referências bibliográficas

1. Armitage JO. Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 827-38.
2. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med* 1939; 13:357-67.
3. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea-pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951; 12:197-201.
4. Thomas ED, Collins JA, Hernan Jr EC, Ferrebee JW. Marrow transplantations in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood* 1962; 19: 217-28.
5. Epstein RB, Bryant J, Thomas ED. Cytogenetic demonstration of permanent tolerance in adult outbred dogs. *Transplantation* 1967; 5: 267-72.
6. Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol* 1958; 20:156-66.
7. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 2:1364-66.
8. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD. Immunological reconstitution of sex-linked immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2:1366-9.
9. Good RA, Meuwissen HF, Hong R, Gatti RA. Successful marrow transplantation for correction of immunological deficit in lymphopenic agammaglobulinemia and treatment of immunologically induced pancytopenia. *Exp Hematol* 1969; 19:4-10.
10. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975; 292: 832-43.
11. Thomas ED. The evolution of the scientific foundation of marrow transplantation based on human studies In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone Marrow Transplantation*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994. p.12-5.
12. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1978; 52:85-95.
13. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36:507-15.
14. Bortin MM, Buckner CD. Major complications of marrow harvesting for transplantation. *Exp Hematol* 1983; 9:16-21.
15. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Bensinger WI, Doney KC, et al. Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 1984; 64:630-4.
16. Horowitz MM, Keating A. IBMTR/ABMTR Newsletter 2000; 7: 3-10.
17. Korbling M, Dorken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* 1986; 67: 529-32.
18. Reiffers J, Bernard P, David B, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia. *Exp Hematol* 1986; 14: 312-5.
19. Anderlini P, Donato M, Chan KW, Huh YO, Gee AP, Lauppe MJ, et al. Allogeneic blood progenitor cell collection in normal donors after mobilization with filgrastim: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Transfusion* 1999; 39: 555-60.
20. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, Storb R, Appelbaum FR, Rowley SD, et al. Three to 6-year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1291-8.
21. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, 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; 321:1174-8.
22. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339:1565-77.
23. Storb R. Bone marrow transplantation for aplastic anemia. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone marrow transplantation*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994. p.583-94.
24. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi Anemia. *Blood* 1995; 86:2856-62.
25. O'Reilly R, Friedrich W, Small TN. Transplantation approaches for several combined immunodeficiency diseases, Wiskott-Aldrich syndrome, and other lethal genetic, combined immunodeficiency disorders. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone marrow transplantation*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994; p.849-73.
26. Weinberg K. White blood cell disorders. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone marrow transplantation*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994. p.894-901.
27. Coccia PF. Bone marrow transplantation for osteopetrosis. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone marrow transplantation*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994. p.874-82.
28. Krivit W, Shapiro EG. Bone marrow transplantation for storage diseases. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone marrow transplantation*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994. p.883-93.
29. Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation for beta-thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1059-64.
30. Platt OS. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia – the dilemma of choice. *N Engl J Med* 1996; 335:426-8.
31. Copelan EA, Penza SL, Theil KS, Elder PJ, Bechtel TP, Tighe MB, et al. The influence of early transplantation, age, GVHD prevention regimen, and other factors on outcome of allogeneic transplantation for CML, following BuCY. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1037-43.
32. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309:1347.
33. Burnett KK. High-dose therapy in acute myeloid leukemia. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietin, stem cells*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000. p.667-89.
34. Brochstein JÁ, Kernan NA, Groshen S, Cirrincione C, Shank B, Emanuel D, et al. Allogeneic marrow transplantation after hyperfractionated total body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1618-24.
35. Dopfer R, Henze G, Bender-Gotze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, et al. Allogeneic marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the cooperative BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood* 1991; 78: 2780-4.

36. Appelbaum FR. Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic and myeloproliferative disorders. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. Bone marrow transplantation. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994. p.629-39.
37. Sekhar M, Prentice HG, Popat U, Anderson D, Janmohammed R, Roberts I, Britt RP. Idiopathic myelofibrosis in children. *Br J Haematol* 1996; 93:394-97.
38. Hale GA, Tong X, Benaim E, Cunningham JM, Heslop HE, Horwiz EM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children failing prior autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:155-62.
39. Verdeguer A, Pardo N, Madero L, Martinez A, Bureo E, Fernandez JM, et al. Autologous stem cell transplantation for advanced Hodgkin's disease in children. Spanish group for BMT in children (GETMON), Spain. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:31-4.
40. Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O, Patte C, Goldstone T, Philip T. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997; 90:2921-30.
41. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1165-73.
42. Hawkins D, Barnett T, Bensinger W, Gooley T, Sanders J. Busulfan, melphalan, and thiopeta with or without total marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing-Sarcoma-Family tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34:328-37.
43. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP, et al. High-dose melphalan, etoposide and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3295-301.
44. Morris MJ, Bosl GJ. High-dose chemotherapy as primary treatment for poor-risk germ-cell tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience (1988-1999). *Int J Cancer* 1999; 83:834-38.
45. Papadakis V, Dunkel IJ, Cramer LD, Kramer E, Papadopoulos E, Goldman S, et al. High-dose carmustine, thiopeta and etoposide followed by autologous bone marrow rescue for the treatment of high risk central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:153-60.
46. Hickman RO, Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Thomas ED. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 871-74.
47. Dulley FL. Bussulfano e ciclofosfamida como condicionamento para o transplante de medula óssea da anemia aplástica grave [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2000.
48. Diaz MA, Vicent MG, Madero L. High-dose busulfan/melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1157-9.
49. Storb R, Sanders JE, Pepe M, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Graft versus host disease prophylaxis with methotrexate/cyclosporine in children with severe aplastic anemia treated with cyclophosphamide and HLA-identical marrow grafts. *Blood* 1991; 78: 1144-9.
50. Coccia PF, Stranjord SE, Warkentin OI, Cheung NK, Gordon EM, Novak LJ, et al. High dose cytosine arabinoside and fractionated total body irradiation: an improved preparative regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Blood* 1988; 71: 888.
51. Sniecinsky I. Management of ABO incompatibility in allogeneic bone marrow transplantation. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. Bone marrow transplantation. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994.p. 497-503.
52. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95: 3702-9.
53. Gandhi MK, Jestice K, Scott MA, Bloxham D, Bass G, Marcus RE. The minimum CD34 threshold depends on prior chemotherapy in autologous peripheral blood stem cell recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 9-13.
54. Roman-Unfer S, Cook B, Nieto Y, Shpall E. Negative and positive stem cell selection. In: Armitage JO, Antman KH, eds. High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000. p.331-53.
55. Smith TJ. Role of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in clinical practice: balancing clinical and economic concerns. American Society of Clinical Oncology. Educational Book 1999; 275-80.
56. Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Pediatric Clinics of North America* 1997; 4:1005-20.
57. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipients of marrow from HLA - matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304.
58. 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: 405-11.
59. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft versus host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991 28:250-9.
60. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host disease syndrome in man. A long term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69:204-17.
61. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75:555-62.
62. Slavin S, Ackerstein A, Nappastek E, Or R, Weiss L. The graft-versus-leukemia (GVL) phenomenon: is GVL separable from GVHD? *Bone Marrow Transplant* 1990; 6:155-61.
63. Slavin S, Nagler A. New developments in bone marrow transplantation. *Curr Opin Oncol* 1991;3: 254-91.
64. Slavin S, Nagler A. Immune adjuvant therapy post high dose therapy. In: Armitage JO, Antman KH, eds. High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000.p.123-37.
65. Wingard, JR. Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6:371-83.
66. Buckner CD, Clift, RA, Thomas ED, Hersman J, Sanders JE, Stewart PS, et al. Early infectious complications in allogeneic marrow transplantation recipients with acute leukemia: effects of prophylactic measures. *Infection* 1983; 11: 243-50.

67. Saboya R. Infecções bacterianas e fúngicas no transplante de medula óssea – análise de 186 pacientes [tese doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1998.
68. Abi-Sad D, Anaissie EJ, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis*, 1997; 24:1122-8.
69. Uzun O, Kansu E, Sullivan K. Infectious complications after high dose chemotherapy. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000.p.535-56.
70. Machado CM, Dulley FL, Boas LS, Castelli JB, Macedo MC, Silva RL, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:413-7.
71. Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot AB, Grier D, Cornish JM, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1233-8.
72. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, Zhao XM, Melo R, Gomez-Morales M, et al. Prophylaxis of herpes infections after bone marrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet* 1983; 2: 706-8.
73. Shulman HM, Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Weiden PL, Sullivan K, et al. Chronic cutaneous graft versus host disease in man. *Am J Pathol* 1978; 91:545-70.
74. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 2^a ed. New York: John Wiley and Sons; 1985.p.1674-6.
75. Perry MC. Genitourinary, gastrointestinal, endocrine, nervous system and coagulation complications. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000.p.641-8.
76. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47:3309-16.
77. Cruz LB, Castro Jr CG, Gregianin, LJ, Carvalho GP, Cartagena MI, Brunetto AL. Relato da experiência em nutrição enteral e parenteral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.. *Anais do Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica -Vitória-ES, Brasil. 2000;78. p.140.*
78. Ayash LJ. Hepatic complications of bone marrow transplantation. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000.p.575-93.
79. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of the liver with non-portal type of cirrhosis occurring in Jamaica. *Arch Pathol* 1954; 57:285-300.
80. McDonald GB, Sharma P, Matheus DE, Shulman HM, Thomas ED. Veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 1984; 4:116-22.
81. Simon M, Hahn T, Ford LA, Anderson B, Swinnich D, Baer MR, et al. Retrospective multivariate analysis of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: possible beneficial use of low molecular weight heparin. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:627-33.
82. Leahey AM, Bunin NJ. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:1101-4.
83. Griese M, Raumpf U, Hofmann D, Fuhrer M, Reinhardt D, Bender-Gotze C. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 393-401.
84. Mulhern KM, Skorton DJ. Cardiovascular system and high-dose therapy. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000.p.123-37.
85. Miralbell R, Bieri S, Mermillod B, Helg C, Sancho G, Pastoors B, et al. Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1996;14:579-85.
86. Patzer L, Ringelmann F, Kentouche K, Fuchs D, Zintl F, Brandis M, et al. Renal function in long-term survivors of stem cell transplantation in childhood. A prospective trial. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:319-27.
87. Ilan Y, Nagler A, Zeira E, Adler R, Slavin S, Shouval D. Maintenance of immune memory to the hepatitis B envelope protein following adoptive transfer of immunity in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:633-8.
88. Deeg HJ. Delayed complications after bone marrow transplantation. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone Marrow Transplantation*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1994.p.538-44.
89. Horowitz MM, Howe CWS. Bone marrow transplantation using unrelated donors. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000.p.221-42.
90. Souillet G, Rey S, Bertrand Y, Pujol M, Pondarre C, Bourgeot JP, et al. Outcome of unrelated bone marrow donor searches in 174 children resulting in 45 patients transplanted in the HLA-matched and mismatched situation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:31-43.
91. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham M, Smith C, Olson JF, Halperin EC, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *New Engl J Med* 1996; 335: 157-66.
92. Gluckman E, Rocha V, Chastang C. Allogeneic cord blood hematopoietic stem cell transplants in malignancies. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000.p.211-20.
93. M-Reboredo N, Díaz A, Castro A, Villaescusa RG. Collection, processing and cryopreservation of umbilical cord blood for unrelated transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1263-70.
94. Ferreira E, Pasternak J, Bacal N, Guerra JCC, Watanabe FM. Autologous cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1041.
95. Brunetto AL, Gregianin LJ, Castro Jr. CG, Loss JF, Horta MFO, Pereira JPM, et al. Transplante alogênico com sangue de cordão umbilical de doador não aparentado em pacientes pediátricos. *Anais do Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica - Vitória, ES, Brasil. 2000; 77 p.136.*
96. Barrera M, Pringle B, Sumbler K, Saunders F. Quality of life and behavioral adjustment after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 427-35.
97. Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1999; 341: 14-21.
98. Thomas ED. Does bone marrow transplantation confer a normal life span? *New Engl J Med* 1999; 341: 50-1.

99. Slavin S, Nagler A. Non-myeloablative conditioning in conjunction with stem cell transplantation - experimental background and clinical potential. *Trends in Onco-hematol* 1999; 7: 2-4.
100. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *New Engl J Med* 2000; 343:750-8.

Endereço para correspondência:

Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr.

Serviço de Oncologia Pediátrica

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 3º Leste

CEP 90035-003 – Porto Alegre – RS – Brasil

Fone/fax: (51) 3330.8087

E-mail: cgcastro@hcpa.ufrgs.br