

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA

*Desfechos clínicos de pacientes submetidos à quimioterapia para
transplante de medula óssea no IMIP. Um corte transversal*

Autora: Isabel Carvalho Monteiro

Colaboradoras: Jéssica Maria Serra de Andrade

Maria Fernanda Cavalcanti Farinha de Luna Coutinho

Orientadora: Flávia Augusta de Orange Lins da Fonseca e Silva

Coorientadora: Betânia Ferreira Lima de Oliveira

[Recife, 08 de agosto de 2014]

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA

*Desfechos clínicos de pacientes submetidos à quimioterapia para
transplante de medula óssea no IMIP. Um corte transversal*

Autora: Isabel Carvalho Monteiro

RG: 7321528 – SDS-PE **CPF:** 064.669.624-66

Tel: (81) 9609-5594

E-mail: isabelcmonteiro88@gmail.com

Colaboradora: Jéssica Maria Serra de Andrade

RG: 8.307.752 – SDS-PE **CPF:** 074.274.544-99

Tel: (81) 8832-3926

E-mail: jessica_msa13@hotmail.com

Colaboradora: Maria Fernanda Cavalcanti Farinha de Luna Coutinho

RG: 6.892.388 – SDS-PE **CPF:** 083.286.054-90

Tel: (81) 9753-8338

E-mail: fernadafcoutinho@hotmail.com

Orientadora: Flávia Augusta de Orange

Doutora em Tocoginecologia pela Universidade de Campinas (UNICAMP)

Professora da pós-Graduação em Cuidados Intensivos

RG: 3374904 – SSP-PE **CPF:** 818615754-91

Tel: (81) 8852-3842 **E-mail:** orangeflavia@gmail.com

Coorientadora: Betânia Ferreira Lima de Oliveira

Cirurgiã-dentista pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Residente Multiprofissional em Saúde da Família – IMIP

Mestranda em Cuidados Intensivos – IMIP

RG: 6422819 – SDS-PE **CPF:** 044.913.664-70

Tel: (81) 8635-7307 / (81) 9929-9728

E-mail: betaniaflima@gmail.com

RESUMO

Cenário: O primeiro transplante de medula óssea foi realizado no ano de 1939 e, atualmente, é realizado com o objetivo de tratar doenças hematológicas malignas e benignas, imunodeficiências, erros inatos de metabolismo e tumores sólidos.

Objetivo: Avaliar os principais desfechos clínicos dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Métodos: Foi realizado um estudo de corte transversal. Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de câncer hematológico, submetidos à quimioterapia para TMO que aceitaram participar da pesquisa e tinham idade maior de 18 anos. Foram excluídos do estudo: pacientes sem condições clínicas para se submeterem ao tratamento proposto e com diagnóstico de outras enfermidades distintas daquelas associadas ao câncer. As variáveis do estudo foram: idade, gênero, estado civil, renda, ocupação, procedência, grau de escolaridade, peso, estatura, área de superfície corpórea, doenças concomitantes, quimioterápico utilizado e tipo de câncer hematológico, anemia, ocorrência de sangramentos, tempo de “pega” do transplante, disfunção imunológica, rejeição do enxerto, recidiva pós-transplante, neoplasia secundária e ocorrência de infecções oportunistas. Empregou-se o teste exato de Fisher e para comparação de médias, o teste t de Student, ambos em nível de significância de 0.05 para rejeição da hipótese nula de igualdade entre os grupos.

Resultados: Foram avaliados 26 pacientes, dos quais 19 obtiveram cura e 7 evoluíram para o óbito. O transplante ocorreu mais frequentemente no sexo masculino (57,7%), procedência de outros municípios que não o Recife (53,8%), exercício de ocupação como profissional autônomo (42,3%), estado civil casado (46,2%), com escolaridade até ensino médio (42,3%) e renda de até um salário mínimo (65,4%). Quanto à distribuição

etária, observou-se predomínio de acometimento na quarta ou quinta década de vida (53,9%). O tipo de câncer mais frequente foi leucemia (46,2%), sendo o transplante autólogo mais frequentemente adotado (61,5%), com índice de sucesso de 69,3% dos pacientes. A média do tempo de pega foi de 14,17 dias. Na avaliação dos parâmetros laboratoriais, observou-se redução das concentrações de hemoglobina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, com diferença significativa entre os valores pré-transplante e pós-transplante de hemoglobina e alanina aminotransferase. Outro parâmetro laboratorial que apresentou redução com significância estatística foram as determinações de hematócrito.

Conclusão: O transplante de medula óssea é um procedimento com elevado grau de sucesso, mesmo em pacientes com idade acima de 50 anos e com doenças concomitantes.

Palavras-chave: Transplante de Medula Óssea, Perfil Clínico, Desfechos Pós-Transplante.

ABSTRACT

Scenario: The first bone marrow transplant was performed in 1939 and currently is carried out in order to treat benign and malignant hematologic diseases, immunodeficiencies, inborn errors of metabolism and solid tumors.

Objective: To evaluate the main clinical outcomes of patients undergoing bone marrow transplantation at the Institute of Integrative Medicine Prof. Fernando Figueira.

Methods: A cross-sectional study was conducted. Was included patients diagnosed with blood cancer, undergoing chemotherapy who agreed to participate and were older than 18 years. Were excluded from the study: patients unable to undergo the proposed treatment and with diagnosis of other diseases distinct from those associated with cancer. The study variables were: age, gender, marital status, income, occupation, origin, level of education, weight, height, body surface area, concomitant diseases, kind of chemotherapy and blood cancer, anemia, occurrence of bleeding, time the "handle" of transplantation, immune dysfunction, graft rejection, post-transplant relapse, secondary malignancy and the occurrence of opportunistic infections. We used the Fisher exact test and Student t test, both at a significance level of 0.05 for rejecting the null hypothesis of equality between groups.

Results: 26 patients, of whom 19 had showed complete remission of disease and seven died. The transplant had been performed more often in males (57.7%), living of outside areas from Recife (53.8%), autonomous professionals (42.3%), married (46.2 %), with schooling up to high school (42.3%) and income below the poverty level (65.4%). Regarding age distribution, prevalence of disease in the fourth or fifth decade of life (53.9%) was observed. The most common type of cancer was leukemia (46.2%) and the most frequently undergo autologous transplantation (61.5%). The success rate was

69.3%. The average handle time was 14.17 days. In the evaluation of laboratory parameters, there was a reduction of hemoglobin, aspartate aminotransferase and alanine, with a significant difference between pre-transplant and post-transplant values of hemoglobin and alanine aminotransferase.

Conclusion: The bone marrow transplant is a procedure with high degree of success, even in patients older than 50 years and with concomitant diseases.

Keywords: Bone Marrow Transplantation, Clinical Profile, Post Transplant Outcomes

INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas (CPH) com o objetivo de restabelecer quantitativa e qualitativamente a função medular de pacientes com alterações da medula óssea ¹.

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. No entanto o início do desenvolvimento das bases científicas atuais do TMO ocorreu em experiências com roedores que, após serem submetidos à radiação em doses letais, sobreviviam ao receber posterior infusão intravenosa de medula óssea³. Experimentos bem sucedidos com cães aconteceram durante as décadas de 1950 e 1960, 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, três TMO, em que os doadores eram irmãos com tipagem de *human leukocyte antigen* (HLA) idêntica à do receptor, foram realizados em crianças com imunodeficiência, porém estas não receberam radioterapia ou quimioterapia prévias, apenas a infusão de medula óssea⁷⁻⁹. Em março de 1969, foi realizado, em Seattle – EUA, o primeiro TMO alogênico bem sucedido, no modelo utilizado atualmente, em um paciente com leucemia, após doses letais de irradiação corporal total, seguidas da infusão de medula de seu irmão¹⁰.

Nos últimos 30 anos o TMO vem sendo utilizado no tratamento de doenças hematológicas malignas e benignas, imunodeficiências, erros inatos de metabolismo e

de tumores sólidos. As CPH podem ser obtidas a partir de medula óssea, sangue periférico e sangue do cordão umbilical (SCU)¹¹.

São três as modalidades de transplante de medula óssea:

- Transplante alogênico: em que o paciente recebe a medula de outra pessoa, que pode ser algum familiar (doador aparentado ou relacionado) ou não (doador não aparentado ou não relacionado). A fonte de CPH, nesse caso, pode ser medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical.

- Transplante singênico: em que o doador é um irmão gêmeo idêntico. A fonte de CPH, nesse caso, por sua vez, pode ser medula óssea e sangue periférico.

- Transplante autogênico: que utiliza as células do próprio paciente, coletadas previamente. A fonte de CPH é a mesma do transplante singênico. Foi empregado pela primeira vez no final da década de 1970 para tratar pacientes adultos com linfoma¹².

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 está codificado no braço curto do cromossomo 6, sendo ele o responsável pela identidade imunológica¹.

Além desse fator, devem ser levados em consideração alguns fatores na procura de um doador. São eles: 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. Os candidatos a transplante singênico, por pressuposto, têm um irmão gêmeo idêntico como doador, e para candidatos à modalidade autogênica a exigência restringe-se a ter suas células previamente colhidas e congeladas.

As condições básicas à realização de transplante de medula óssea englobam: paciente em condições clínicas adequadas, sem disfunção grave de órgãos ou sistemas; existência de células disponíveis para a realização do procedimento (medula, SCU, células periféricas previamente congeladas ou doador compatível) e o reconhecimento do TMO como o melhor tratamento para a doença de base. No caso de a doença ser neoplásica, deve estar preferencialmente em remissão. Para cumprir esses requisitos, o doador deve ser submetido a exame clínico completo, exame laboratorial, assim como tipagem sanguínea, sendo mais indicado grupo igual ao do receptor, embora diferenças entre grupos sanguíneos não sejam contraindicação à doação. É necessário também avaliar as condições familiares, psicológicas e socioeconômicas, para possibilitar 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 e assistente social. O hospital para realização do TMO deve dispor de: banco de sangue apto a congelar e descongelar células, realizar aféreses e fornecer hemoderivados irradiados e filtrados com rapidez e em quantidade suficiente, assim como 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 e antigenemia para citomegalovírus (CMV).

O condicionamento pré-transplante tem a finalidade de erradicar a doença residual do paciente, assim como de induzir uma imunossupressão que permita a “pega” das células infundidas. A irradiação corporal total é utilizada isoladamente como agente de condicionamento para o TMO, seguida por administração de bussulfano e melfalano.

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 paciente¹³.

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 plasmáférese no receptor, a fim de evitar reações transfusionais severas¹⁴.

Quando o transplante é autogênico ou de SCU, as células são congeladas, utilizando-se crioprotetores como o dimetil-sulfóxido (DMSO). Para ocorrer a infusão, essas células são descongeladas à beira do leito do paciente, em banho-maria, e então administradas. 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 óssea¹⁵.

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 infusão¹⁶.

O dia (D) da infusão da medula óssea é denominado dia 0. Os dias anteriores, quando é realizado o condicionamento, são referidos 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 duas a três semanas. Nesse período, é maior o risco de ocorrerem infecções, anemia e sangramentos.

Usualmente a contagem de leucócitos se reduz a menos 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 se mantêm maiores que 500 células/mm³ por três dias consecutivos, o que ocorre em média entre os dias +15 a +19 após um TMO alogênico relacionado. As contagens de plaquetas também diminuem a menos de 10.000 células/mm³. Considera-se ter havido recuperação quando há contagem maior que 20.000 células/mm³, atingida sem a necessidade de transfusões por mais de sete dias. Isso ocorre em torno dos dias +19 a +25¹⁷.

Todos os pacientes que recebem CPH 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)^{18,19,20-33}. 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, não detectáveis pelos métodos tradicionais de tipagem, pode ser responsável pelo aparecimento da DECH³⁴.

Baseado no exposto, o objetivo deste estudo é traçar um perfil clínico e verificar os principais desfechos em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

MÉTODOS

Foi realizado estudo de corte transversal aninhado a um ensaio clínico, randomizado, duplamente cego, com o objetivo de avaliar a eficácia do uso do laser de baixa potência na prevenção da mucosite oral nesses pacientes.

Participaram 26 adultos, com idade entre 20 e 66 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de câncer hematológico, submetidos ao tratamento quimioterápico para TMO. A amostragem foi aleatória e o número de participantes foi estabelecido de acordo com as admissões no serviço de transplante de medula óssea do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), no período de setembro de 2013 a maio de 2014.

Os critérios de inclusão foram ter diagnóstico de câncer hematológico com indicação de quimioterapia para TMO, aceitar participar da pesquisa e ter idade maior que 18 anos. Admitiram-se como critérios de exclusão presença de condições clínicas inadequadas para ser submetido ao tratamento proposto e diagnóstico de outras enfermidades não associadas ao câncer.

As variáveis do estudo foram: resultados de hemograma, concentração de enzimas hepáticas, mielograma e exame do líquido cefalorraquidiano, bem como presença de anemia, ocorrência de sangramentos, tempo de “pega”, doenças concomitantes, desfecho, terapêutica quimioterápica e tipo de câncer hematológico. Para descrição dos sujeitos da pesquisa, consideraram-se também idade, gênero, estado civil, renda, ocupação, procedência, grau de escolaridade, peso, estatura, área de superfície corpórea e índice de massa corpórea (IMC).

Os dados foram coletados pela autora e pelas colaboradoras de iniciação científica que preencheram o formulário padronizado, pré-codificado para organização de banco de dados empregando o programa Epi-Info 3.5.1. A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for Social Sciences* na versão 20.0. Foram construídas distribuições de frequência absoluta e relativas das variáveis nominais (sexo, estado civil, renda, ocupação, procedência, presença de anemia, ocorrência de sangramentos, doenças concomitantes, desfecho e tipo de câncer hematológico) e ordinais (grau de escolaridade e classificação de adequação do IMC). As variáveis em escala intervalar ou de razões (resultados de hemograma, concentração de enzimas hepáticas, mielograma, liquorograma, tempo de “pega”, peso, estatura e área de superfície corpórea) foram expressas como média e erro padrão da média, assim como mediana. Para análise da diferença entre grupos, empregou-se o teste t de *Student*, para amostras pareadas, admitindo o paciente como sua referência para análise das alterações identificadas pós-transplante. Admitiu-se nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese nula de igualdade entre os grupos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP sob registro CAAE nº 3625-13, conforme determina a Resolução nº. 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, consoante com a Declaração de Helsinque em todas as suas edições. A todos os pacientes foi assegurado o direito de esclarecimento dos objetivos da pesquisa, o dirimir de suas dúvidas, a manutenção do sigilo de sua identidade nesta e em qualquer publicação desses dados, assim como o direito de retirar seu consentimento a qualquer tempo sem qualquer prejuízo pessoal ou para seu tratamento.

RESULTADOS

De todos os pacientes submetidos a transplante de medula óssea (N=26), 19 (73.08%) evoluíram para cura e apenas 7 (26.92%) apresentaram insucesso, evoluindo todos para o óbito ainda durante o internamento. Na Tabela 1, observa-se a caracterização sociodemográfica dos 26 pacientes, identificando-se predomínio do sexo masculino (15; 57,7%), procedência de outros Municípios que não o Recife (14; 53,8%), exercício de ocupação como profissional autônomo (11; 42,3%), estado civil casado (12; 46,2%) ou solteiro (11; 42,3%), com escolaridade até ensino médio (11; 42,3%) e percebendo renda de até um salário mínimo (17; 65,4%).

Quanto à distribuição etária, observou-se predomínio de acometimento na quarta ou quinta década de vida, correspondendo a 53,9% dos pacientes. A média de idade igualou-se a $44,12 \pm 2,52$ anos e a mediana a 45,00 anos. Essa distribuição foi homogênea uma vez que a média equilibrada (excluídos os 5% bicaudais da distribuição) igualou-se a 44,21 anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das variáveis sociodemográficas dos 26 pacientes submetidos a transplante de medula óssea – IMIP, Recife - setembro de 2013-maio de 2014 -

Variáveis sociodemográficas	Categorização	Total	
		n	%
Sexo	Feminino	11	42,3
	Masculino	15	57,7
Procedência	Outros Estados	3	11,5

	Outros Municípios	14	53,8
	Recife	9	34,6
Classes etárias (anos)	20 – 29	5	19,2
	30 – 39	5	19,2
	40 – 49	8	30,8
	50 – 59	6	23,1
	60 – 69	2	7,7
	Ocupação	Aposentado	8
Estudante		3	11,5
Funcionário privado		3	11,5
Funcionário público		1	3,8
Profissional autônomo		11	42,3
Estado civil		Casado	12
	Divorciado	2	7,7
	Solteiro	11	42,3
	Viúvo	1	3,8
Escolaridade	Iletramento funcional	6	23,1
	Ensino fundamental	6	23,1
	Ensino médio	11	42,3
	Ensino superior.	3	11,5
Renda (salário-mínimo)	Até 1	17	65,4
	2 a 3	6	23,1
	4 ou mais	3	11,5

Na Tabela 2, observam-se as informações relativas às avaliações antropométricas e às características relativas ao transplante de medula óssea. O peso corporal antecedendo o transplante mais frequentemente oscilou entre 60 kg e 80kg, porém após o transplante o peso corporal mais frequente ficou no intervalo entre 70 e 80

kg. O peso médio inicial igualou-se a $70,434 \pm 2,26864$ kg, mas o peso após transplante alcançou média igual a $68,426 \pm 1,97554$ kg. Essa diferença alcançou significância estatística ($p=0,036$), correspondendo a uma redução média de $2,006 \pm 0,90444$ kg (IC95% 139,34 – 3872,66) ao comparar as duas avaliações de cada paciente. Ao classificar o estado nutricional com base no índice de massa corpórea, constatou-se que antes do transplante era mais frequente sobrepeso (10/ 38,5%).

Em relação a avaliação clínica na fase investigatória do transplante, foram identificadas doenças concomitantes ao câncer hematológico em 21 (84,0%) pacientes.

Constatou-se que o tipo de câncer mais frequente foi leucemia (12/ 46,2%), sendo o transplante autólogo mais frequentemente adotado (16; 61,5%), com índice de sucesso de 69,3% dos pacientes. A média do tempo de pega foi de $14,17 \pm 0,64$ dias, (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição de frequência do estado nutricional e das características do transplante de medula óssea de 26 pacientes - IMIP, Recife - setembro de 2013-maio de 2014 -

Variáveis antropométricas e relativas ao transplante de medula óssea	Categorização	N	%
Classe de peso inicial (kg)	Até 50	2	7,7
	50,001 - 60	2	7,7
	60,001 - 70	8	30,8
	70,001 - 80	9	34,6
	80,001 ou mais	5	19,2
Classe de peso após transplante (kg)	Até 50	1	4,0
	50,001 - 60	5	20,0
	60,001 - 70	6	24,0
	70,001 - 80	12	48,0
	80,001 ou mais	1	4,0
Estado nutricional	Baixo peso	1	3,8

	Eutrófico	8	30,8
	Sobrepeso	10	38,5
	Obesidade	7	26,9
Tipo de câncer hematológico	Leucemia	12	46,2
	Linfoma	7	26,9
	Mieloma múltiplo	6	23,1
	Outros	1	3,8
Tipo de transplante de medula	Alogênico	10	38,5
	Autólogo	16	61,5
Doenças concomitantes	Ausentes	4	16,0
	Presentes	21	84,0
Pega do transplante	Ausente	8	30,7
	Presente	18	69,3
Classes de tempo de pega (dias)	Até 12	5	27,8
	13 – 15	9	50,0
	16 – 19	3	16,7
	20 ou mais	1	5,5

Na avaliação dos parâmetros laboratoriais, observou-se redução das concentrações de hemoglobina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, com diferença significativa entre os valores pré-transplante e pós-transplante de hemoglobina e alanina aminotransferase. Outro parâmetro laboratorial que apresentou redução com significância estatística foram as determinações de hematócrito (Tabela 3).

Quanto ao conteúdo celular, não encontramos alterações significativas nos valores da leucometria, mas a redução do número de plaquetas e do hematócrito foram estatisticamente significativos (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação das médias de avaliações laboratoriais realizadas antes e após o transplante de medula óssea de 26 pacientes - IMIP, Recife - setembro de 2013-maio de 2014 -

Variáveis laboratoriais	Avaliação pré-transplante	Avaliações pós-transplante	Valor de p
	Média (EPM)	Média (EPM)	
Hemoglobina	15,23 (2,32)	9,84 (0,92)	0,043
Hematócrito	34,70 (1,66)	27,30 (0,77)	<0,001
Leucócitos	4865 (320)	6322 (1987)	0,481
Plaquetas	180929 (19215)	56917 (10820)	<0,001
Aspartato aminotransferase	24,14 (1,87)	20,78 (2,13)	0,260
Alanina aminotransferase	31,48 (3,71)	19,81 (1,90)	0,001
Fosfatase alcalina	86,35 (7,24)	87,59 (11,52)	0,922

A avaliação das características basais entre pacientes com insucesso de transplante aos que tiveram pega, conforme apresentada na Tabela 4, permitiu identificar idade, sexo, tipo de câncer, anemia e níveis de hemoglobina pré-transplante não estavam associados a maior sucesso do transplante.

Tabela 4 – Comparação das características basais entre pacientes com insucesso e sucesso do transplante de medula óssea de 26 pacientes - IMIP, Recife - setembro de 2013-maio de 2014 -

	Pacientes com insucesso do transplante (N = 7)	Pacientes com sucesso de transplante (N=19)	P
Sexo (N/%)			
Mas	2 (7.69)	13 (50)	0.09**
Fem	5 (19.230)	6 (23)	
Idade, Anos (Média/SD)	46.0 (3.3)	43.3 (14.17)	0.65*

Tipo de Câncer (N/%)			
Linfoma	2(7.693)	5(19.23)	
Mieloma	1 (3.85)	6 (23.8)	0.85**
Leucemia	4(15.38)	8 (30.77)	
Anemia Pré (N/%)	3 (11.54)	6 (23.08)	0.66**
Hemoglobina (Média/DP)	11.12(0.96)	12.06 (2.18)	0.29*

* t-student bicaudado ** teste exato de fisher

DISCUSSÃO

No presente estudo constatou-se uma frequência de sucesso do transplante de 73,8 %, entretanto todos os pacientes com insucesso evoluíram para o óbito. Dentre esses pacientes que obtiveram sucesso no transplante, 50% eram do sexo masculino, possuíam idade média de 43,3 anos e 23,08% apresentavam anemia prévia. Encontramos uma predominância, no decorrer da pesquisa, do sexo masculino (57,7%), o mesmo resultado foi encontrado em outro estudo, observando porcentagem de 51,3%³⁵.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é indicado como medida terapêutica para diversas neoplasias hematológicas ou de outros tecidos, insuficiências medulares ou outros distúrbios congênitos da hematopoiese. O melhor manejo do paciente neutropênico, permite hoje a utilização com maior segurança de esquemas quimioterápicos agressivos que resultam em uma sobrevida prolongada³⁶. Corroborando com este conceito, o que observamos em nosso estudo foi uma elevada taxa de sucesso, principalmente devido ao melhor controle clínico desses pacientes.

Analisando a faixa etária dos paciente, encontra-se na literatura uma prevalência de pacientes na quarta década de vida, corroborando com o nosso estudo, no qual, mais da metade se encontrava, no momento do transplante, entre a quarta (30,8%) e quinta (53,9%) décadas de vida³⁷. Quanto a escolaridade e renda salarial, observou-se predominância de pacientes que cursaram até o ensino médio (42,3%) e que recebem até um salário mínimo (65,4%). De acordo com dados estatísticos do INCA³⁸, a incidência de câncer ocorre, predominantemente, em população com baixo nível de escolaridade e baixa renda mensal. Entre os tipos de câncer hematológicos, o mais comum no estudo foi a leucemia (46,2%) e o tempo de "pega" teve uma variação significativa entre 13 a

15 dias (50%), com uma média de 14,17 dias. Corroborando com nosso estudo, foi encontrado na literatura que, pacientes submetidos a transplante de medula óssea tiveram, como doença base predominante, a leucemia^{39,40}. Ao se comparar características basais como idade, sexo, tipo de câncer, anemia e níveis de hemoglobina pré-transplante não encontramos diferença significativa entre os pacientes com sucesso e insucesso do transplante.

Um das limitações do nosso estudo é o tamanho amostral pequeno. Este pequeno número de pacientes se deve ao fato do pequeno número de pacientes submetidos a esta modalidade terapêutica. A verdade é que existem dois fatores muito importantes, limitantes da disseminação deste tipo de tratamento. O primeiro, são os escassos recursos financeiros e o segundo são as questões bioéticas relacionadas. Em relação aos recursos, é importante comentar que o estado apenas recentemente vem assumindo seu papel como órgão responsável pelo acesso a este recurso, pois até bem pouco tempo atrás o transplante encontrava-se limitado aos pacientes com situação sócioeconômica mais favorecida, que podiam pagar por este serviço. Dessa forma, mais recentemente, com a discussão sobre a importância no que diz respeito à análise das responsabilidades do Estado na interpretação social da realidade, bem como na determinação da viabilização dessa forma de intervenção, o transplante de medula óssea vem se estabelecendo como forma terapêutica necessária e possível⁴¹.

Outro ponto que merece discussão é a questão bioética, que permite avaliar as práticas em saúde em todas as suas dimensões, possibilitando o debate de forma conscientizadora sob os vários dilemas morais que afligem os indivíduos. É com certeza uma ferramenta importante na resolução de conflitos morais e sociais, através da reflexão de que a implantação de novas formas de cuidados a saúde levem em consideração principalmente o ser humano acima dos interesses individualistas,

resgatando a solidariedade coletiva ⁴². Dessa forma, o que se vê mais recentemente, é uma legislação mais condizente com a realidade social e com certeza mais preocupada com a saúde como um todo, levando a crer que cada vez mais intensamente esta forma de tratamento tornar-se-á uma realidade.

Por último, é importante dizer que este estudo não tem intenção de fazer uma análise causal, até porque foge do seu preceito, mais sobretudo de mostrar a nossa realidade atual e levantar questões que possam ser posteriormente respondidas em estudos bem desenhados.

CONCLUSÃO

O transplante de medula óssea é um procedimento com elevado grau de sucesso, mesmo em pacientes com idade acima de 50 anos e com doenças concomitantes.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer primeiramente a Deus que tornou possível a realização desse projeto e, em segundo lugar, às nossas famílias, à Dra. Flávia Orange e à Dra. Betânea Ferreira que nos deram todo o apoio e estavam sempre à disposição. A equipe que constitui a Enfermagem de Transplante de Medula Óssea do Instituto de Medicina Integrada de Pernambuco – IMIP, assim como todos os pacientes que aceitaram colaborar com nossa pesquisa, também merecem todo nosso agradecimento, uma vez que foram sempre muito solícitos, educados e não mediram esforços para nos ajudar. O apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) também foi essencial para realização desse trabalho. Entretanto, todo agradecimento será pouco diante do apredizado que adquirimos.

REFERÊNCIAS

1. Armitage JO. Bone Marrow Transplantation. N Engl. J Med 1994; 330: 82738.
2. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. Ann Intern Med 1939; 13:35767.
3. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guineapigs by bone marrow injections. J Natl Cancer Inst. 1951; 12:197201.
4. Thomas ED, Collins JA, Hernan Jr EC, Ferrebee JW. Marrow transplantations in lethally irradiated dogs given methotrexate. Blood 1962; 19: 21728.
5. Epstein RB, Bryant J, Thomas ED. Cytogenetic demonstration of permanent tolerance in adult outbred dogs. Transplantation 1967; 5: 26772.
6. Dausset J. Isoleucoanticorps. Acta Haematol 1958; 20:15666.34
7. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone marrow transplantation in a patient with the WiskottAldrich syndrome. Lancet 1968; 2:136466.
8. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD. Immunological reconstitution of sexlinked Immunological deficiency. Lancet 1968; 2:13669
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; 19:410.
10. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone marrow transplantation. N Engl J Med 1975; 292: 83243.
11. ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo; Hematologia fundamentos e prática; 1º edição.

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; 52:8595.
13. CASTRO JR., Cláudio Galvão de; GREGIANIN, Lauro José; BRUNETTO, Algemir Lunardi; Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria; *Jornal de Pediatria Rio de Janeiro*, v.77, n.5, Porto Alegre set./out. 2001.
14. 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. 497503.
15. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood 35 stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95: 37029.
16. RomanUnferS, 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*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2000. p.33153.
17. 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; 27580.
18. 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; 339:156577.
19. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309:1347.

20. Brochstein JÁ, Kernan NA, Groshan S, Cirrincione C, Shank B, Emanuel D, et al. Allogeneic marrow transplantation after hyper fractionated total body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 161824.
21. Doper R, Henze G, BenderGotze 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: 27804.36
22. 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.62939.
23. Sekhar M, Prentice HG, Popat U, Anderson D, Janmohammed R, Roberts I, Britt RP. Idiopathic myelofibrosis in children. *Br J Haematol* 1996; 93:39497.
24. 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; 27:15562.
25. 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; 25:314.
26. Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O, Patte C, Goldstone T, Philip T. Highdose 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; 90:292130.

27. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of highrisk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13cisretinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341:116573.
28. Hawkins D, Barnett T, Bensinger W, Gooley T, Sanders J. Busulfan, melphalan, and thiotepa with or without total marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poorrisk 37 EwingSarcomaFamily tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34:32837.
29. Pein F, Michon J, ValteauCouanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP, et al. Highdose melphalan, etoposide and carboplatin followed by autologous stem cell rescue in pediatric highrisk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3295301.
30. Morris MJ, Bosl GJ. Highdose chemotherapy as primary treatment for poorrisk Germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering experience (19881999). *Int J Cancer* 1999;83:83438.
31. Papadakis V, Dunkel IJ, Cramer LD, Kramer E, Papadopoulos E, Goldman S, et al. Highdose carmustine, thiotepa and etoposide followed by autologous bone marrow rescue for the treatment of high risk central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:15360.
32. 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: 87174.
33. 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.

34. Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Pediatric Clinics of North America* 1997; 4:100520.
35. Hamerschlak N, Barton D, Pasquini R, Sarquis YN, Ferreira E, Moreira FR et al. Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006; 28(1):11-8.
36. Daniel G, Tabak. Transplante de medula óssea em leucemia mielóides aguda. *Ver. Bras. Hemoter* 2000:22:55-62.
37. ABREU, Mauro Henrique. Análise Sociodemográfica e Clínica de Pacientes Submetidos ao Transplante Alogênico de Células-Troncos Hematopoiéticas. *Rev UEPB* 2012.123.07.
38. Brasil. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer no Brasil [internet]. Rio de Janeiro, 2010 [editado 2011 dez 2014].
39. Castro Júnior CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. *J Pediatria* 2003; 79 (5):413-22.
40. Gouveia RV, Ginani VC, Zecchin VG, Souza MS, Felix OMWO, Lee MLM et al. Recidiva de leucemias agudas em adolescentes e crianças após TMO. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, 11, 2007, Gramado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, suplemento 2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.25.
41. Ministério da Saúde- Brasil. Legislação sobre o sistema nacional de transplantes. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1004 (Acesso em 20/02/2010)
42. KOTTOW M. *Comentários sobre bioética, vulnerabilidade e proteção*. In: Garrafa V, Pessini L. *Bioética, poder e injustiça*. São Paulo: Edições Loyola; 2003b.

