



ARTIGO ORIGINAL

Transplantes autólogos de medula óssea em oncologia pediátrica - experiência preliminar do Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR)

Autologous bone marrow transplantation in pediatric oncology - Preliminary results from the ICR

Vicente Odone Filho*

Resumo

Aqui são apresentados os resultados preliminares de 19 transplantes autólogos de medula óssea e de 1 singênico, em crianças portadoras de neuroblastoma (14), linfoma não-Hodgkin (3), sarcoma de Ewing (1), leucemia linfocítica aguda (1) e leucemia não-linfocítica aguda (1), realizados de modo pioneiro no Brasil a partir de Fevereiro de 1987 e, em especial, após a implantação do Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR, em Outubro de 1989. A metodologia empregada, a toxicidade decorrente e a sobrevida verificada são aqui discutidas. Enfatiza-se o esforço de implantação de um serviço que emprega tecnologia avançada em uma instituição pediátrica universitária e pública, com amplo apoio comunitário, e discutem-se suas metas futuras.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(4): 209-214: transplante autólogo de medula óssea, células tronco, condicionamento, hemopoetinas.

Introdução

Os transplantes de medula óssea representam uma modalidade terapêutica que viabiliza a utilização de doses elevadíssimas de agentes quimioterápicos, cuja toxicidade hematológica seria proibitiva, não fosse a possibilidade de ser resgatada através da infusão de células tronco obtidas do próprio indivíduo objeto do transplante (trans-

Abstract

The initial results of 19 autologous and 1 syngeneic bone marrow transplantations, done in children with neuroblastomas (14), non-Hodgkin's lymphomas (3), Ewing sarcoma (1), acute lymphocytic (1) and non-lymphocytic (1) leukemias, pioneeredly started in Brazil in February, 1987, and specially after the beginning of the ICR Marrow Transplantation Program, in October, 1989, are here described. Methodology, toxicity and survival are discussed. The efforts for establishing a high technology program in a public and universitarian institution, deeply supported by the community, are emphasized. Future directions are also discussed.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(4): 209-214: autologous bone marrow transplantation, stem cells, conditioning, hemopoietins.

plante autólogo ou autoclástico) ou de um doador (alógeno, habitualmente a partir de um irmão HLA compatível, ou singênico, a partir de um irmão gêmeo verdadeiro). No caso dos transplantes alogênicos, em certas circunstâncias, como para o tratamento de leucemias não linfocíticas agudas, o procedimento por si só pode ter valor terapêutico, uma vez que a reação enxerto X hospedeiro, que o acompanha, é associada a uma reação enxerto X leucemia, que minimizaria a chance de recidivas leucêmicas posteriores¹. Os transplantes autólogos de medula óssea (TAMO), por serem virtualmente sempre desacompanhados de reações enxerto X hospedeiro, bem como de fenômenos de rejeição, e por independerem da procura de um doador relacionado, têm possibilidades de aplicação mais amplas. Não são indicados em casos de falência primária da medula óssea (aplasias), sendo de utilidade particular em neoplasias malignas que a afetam secundariamente, como os tumores sólidos de idade pediátrica. O interesse

* Prof. Associado do Depto de Pediatria da FMUSP, Chefe da Unidade de Onco-Hematologia do ICR, pelo Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR(**)

** Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR (Composição em Outubro/1989): Antranik Manissadjian, Eduardo Weltman, Heloísa H.S. Marques, João G. Maksoud, José L.B.C. Britto, Lilian M. Cristófani, Maria B.G. Costa, Maria H.T. Etzel, Maria T.A. Almeida, Maria Z. Aquino, Paulo T. Maluf Jr., Pedro T. Sakane, Vicente Odone Filho, Yassuhiko Okay. Consultores: Celina Russo, Frederico L. Dullely, Silvano Wendell. Enfermagem: Maria D.D. dos Reis, Maria I. Ikegami. Estatística: Dália Ballas. Nutrição: Maria A. Vieira. Serviço Social: Cláudia Jacob, Maria S. Eustáquio.

em seu emprego nesta população gerou o Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR, cujos resultados iniciais são aqui apresentados.

Neste artigo, objetivamos também relatar o próprio processo de implantação de um programa pediátrico de transplantes autólogos de medula óssea, inserido em um hospital universitário e público, no qual já funcionava um serviço onco-hematológico solidamente instalado. Não é seu propósito descrever resultados específicos pertinentes a determinadas patologias ou protocolos, atendo-se às características técnico-científicas genéricas do método, aos procedimentos e investigações auxiliares e a sua toxicidade.

Métodos e Casuística

São aqui descritos 20 transplantes de medula óssea, 18 realizados no ICR, a partir de Outubro de 1989, e 2 outros realizados de modo pioneiro pela mesma equipe no Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, em associação com seu Serviço de Hemoterapia (com a participação e supervisão direta do Dr. S. Gulati, do Memorial Sloan Kettering Cancer Center), desde Fevereiro de 1987 até novembro de 1992. As características desta população, quanto a sexo, idade, patologia básica e situação clínica à época do transplante, são apresentadas na tabela 1. 19/20 transplantes foram autólogos e 1/20 (ALR/05) foi o tipo singênico.

Tabela 1 - Crianças submetidas a transplantes de medula óssea (fevereiro/87 - novembro/92)

Crianças	Sexo	Idade	Doença	Estado
JGP/01	M	6a 5m	EWING	1ª REC
LAR/02	F	8a 5m	LLA	2ª RC
KRSA/03	F	8a	NB	RPMB
JPN/04	M	10a 7m	NB	RP
ALR/05	M	8a 5m	NB	FI
KBF/06	F	11a 7m	NB	RPMB
RSRD/07	M	1a 11m	NB	1ª RC
PFBV/08	M	3a 6m	NB	1ª RC
PSSF/09	M	9a	NB	RP
ACP/10	F	14a 11m	LNLA/LLA	FI
VCN/11	F	8a	NB	RPMB
VLA/12	M	2a 8m	NB	2ª RC
CLT/13	F	3a 9m	NB	2ª RC
JFA/14	F	4a 5m	NB	FI
RBN/15	F	3a 1m	NB	1ª RC
CRA/16	M	12a 5m	LNH	2ª RC
ARD/17	M	18a 10m	LNH	3ª RC
MBP/18	M	13a 11m	LNH	1ª REC
KGM/19	F	7a 1m	NB	1ª RC
FAB/20	F	8a	NB	RPMB

EWING: sarcoma de Ewing; LLA: leucemia linfocítica aguda; NB: neuroblastoma; LNLA/LLA: leucemia não linfocítica aguda após tratamento para leucemia linfocítica aguda; LNH: linfoma não-Hodgkin; REC: recidiva; RC: resposta completa; RPMB: resposta parcial muito boa; RP: resposta parcial; FI: falha indutória.

Os pré-requisitos para admissão ao programa de transplantes incluíam inexistência de doença viral ativa, em especial hepatite B, avaliação ecocardiográfica dentro dos limites da normalidade e, exceto para a criança submetida a transplante singênico, inexistência de doença documentada em medula óssea, através de 9 punções aspirativas (2 em cada crista ilíaca, direita e esquerda, anterior e posterior, e uma em esterno) e 2 biópsias de medula óssea com agulha de Jamshidi (em ambas as cristas ilíacas posteriores), realizadas em até 2 semanas antes da coleta de medula óssea. Durante a coleta de medula óssea, novamente se verificava a ausência de infiltração neoplásica residual.

Todas as crianças portavam um cateter semi-implantável permanente de dupla via, inserido usualmente em subclávia direita, já ao diagnóstico ou até no próprio momento da coleta de medula óssea, aproveitando o ato anestésico.

13/20 transplantes, em crianças portadoras de neuroblastoma, utilizaram medula óssea coletada até 36 horas antes da reinfusão (incluindo a criança com transplante singênico), condicionadas exclusivamente com Melfalan endovenoso (180 mg/M²), em 20 minutos. O espaço de tempo decorrido entre o uso de Melfalan e a administração endovenosa, com equipo sem filtro e por gravidade, da medula óssea foi sempre de 25 a 30 horas. A coleta foi sempre realizada em condições estéreis, em centro cirúrgico, sob anestesia geral, a partir das cristas ilíacas posteriores (em uma única criança complementada com punções esternais), com instrumental obtido da Scientific Instruments Division, da University of Washington, Seattle, WA, USA. De um único orifício na pele, pelo qual a agulha de coleta era introduzida, punçionavam-se locais diferentes do território ósseo e, aspirando-se com seringas de vidro de 20 ml, obtinham-se amostras de apenas 3 a 4 ml, com o intuito de diminuir a contaminação sanguínea. A quantidade final mínima de material medular aspirado era de 10 ml/kg de peso da criança a ser transplantada. Essas amostras eram todas colocadas em béquer contendo solução com soro fisiológico mais heparina (150 ml/10.000 U), na proporção de 20 ml da solução/100 ml de medula coletada; as seringas e as agulhas de punção eram lavadas em outros recipientes com a mesma solução. As células nucleadas obtidas eram quantificadas quando metade do volume mínimo desejado era alcançado e quando atingida sua totalização. Foram obtidas pelo menos 1 X 10⁸ células/kg, e todo esse material, após filtração sucessiva em filtros de malhas grossa e fina, era armazenado em bolsas regulares de transfusão e mantido a 4°C.

Os demais, 7/20, utilizaram medula óssea criopreservada a -75°C por até 56 semanas, igualmente condicionados com Melfalan (1/7, portador de neuroblastoma), com Etoposide / Melfalan (1/7, portador de sarcoma de Ewing com recidiva pulmonar, parcialmente responsivo à quimioterapia alternativa), com radioterapia corpórea total / Ciclofosfamida (1/7, portadora de leucemia linfocítica aguda em segunda remissão, na qual a medula foi submetida a tratamento extracorpóreo - "purging" - com o uso de

50 mcg de Etoposide), com BCNU / Etoposide (1/7, portadora de leucemia não linfocítica aguda pós-tratamento para leucemia linfocítica aguda) e com Carboplatina / Etoposide (3/7, portadores de linfoma não-Hodgkin em remissão após, pelo menos, uma recidiva sistêmica). A criopreservação era realizada imediatamente após a obtenção de material medular como acima especificado, o qual era sucessivamente submetido às seguintes etapas: retirada, após a adição de solução de hidróxi-etil-amido a 6%, da camada de células vermelhas dos demais componentes celulares ("buffy-coat") e do plasma, por mecanismo de decantação; centrifugação a 22°C, por 10 minutos, e isolamento da camada do "buffy-coat" em bolsa, com expectativa de recuperação de células de 80% em relação à contagem pré-procedimento; finalmente, adição da solução crioprotetora, contendo albumina humana e DMSO (dimetil-sulfóxido), verificação da contagem celular final, e resfriamento direto do material em freezer a -75°C, com posterior transferência a reservatório com nitrogênio líquido (-120°C) quando a utilização imediata da medula não era prevista. Na única criança (LAR/02) na qual foi realizado tratamento extracorpóreo de medula óssea, a adição de Etoposide foi realizada imediatamente antes da exposição à solução crioprotetora. Não foi realizado controle rotineiro de viabilidade celular. Amostras medulares eram cultivadas para bactérias e fungos ao final de sua filtração, imediatamente antes da adição da solução crioprotetora, e ao momento do descongelamento. O descongelamento foi sempre realizado a 36°C, e a infusão executada sob pressão, tão logo o material se tornava liquefeito, com o auxílio de seringa, com monitorização cardiocirculatória concomitante. Seguiu-se hidratação e diurese forçada com 500 ml/M² de solução contendo SF/SG5% na proporção de 1/1, e 10 g/M² de Manitol e sedação regular com 50 mg/M² de Meperidina endovenosa.

As crianças em processo de transplante eram mantidas sob isolamento reverso, em unidade com ante-sala, dotada de pressão positiva e circulação de ar através de filtros de alta capacidade de retenção de partículas (filtros HEPA: *high efficiency particulate air*), com 1 acompanhante em período integral, via de regra a mãe, devidamente orientada para a aplicação das medidas apropriadas de prevenção de infecções: lavagem cuidadosa das mãos, uso de avental e máscara. Sua dieta excluía alimentos crus e frutas com casca.

A duração das medidas de isolamento compreendia o período no qual a criança se mantinha com taxa fagocítica (neutrófilos mais monócitos) inferior a 500/mm³, índice mínimo de recuperação. O uso de máscara e a proibição dos alimentos acima especificados era mantida por, pelo menos, mais 4 meses.

Nenhum antibiótico profilático contra infecções bacterianas foi utilizado, e o uso profilático de Sulfametoxazol-Trimetoprim contra *Pneumocystis carinii* era suspenso 1 semana antes da obtenção da medula óssea, somente sendo reintroduzido 1 mês após o transplante.

Outras medicações de uso sistemático incluíam: Pentoxifilina, até 100 mg, 2 vezes ao dia, em infusão endovenosa de 3 horas; Gamaglobulina, na dose de 400 mg/kg/semana/por pelo menos 1 mês, por via endovenosa e, a partir do 9º transplante; GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*) (Leucomax®, SANDOZ S.A.), a partir do dia imediato à reinfusão de medula óssea, na dose de 10 mcg/kg/dia, por via endovenosa, em 6 horas.

A hemoglobina era mantida necessariamente acima de 10 g%, às custas de transfusões de concentrado de hemácias, e as plaquetas acima de 10.000/mm³, através de plaquetas obtidas preferencialmente por aferese de doador único. Em situações de infecção documentada, as plaquetas eram mantidas acima de 20.000/mm³. Todos os produtos sanguíneos utilizados eram irradiados e, na única criança (VLA/12) cuja sorologia para Citomegalovírus (CMV) era negativa antes do transplante, utilizaram-se produtos CMV negativos.

Todas as crianças receberam suporte nutricional através de nutrição parenteral, fornecendo-se entre 30 e 80% das necessidades calóricas basais, conforme o esquema rotineiro do ICR².

Os exames rotineiros incluíam o seguinte: 1) pré-transplante - todos os estudos imagenológicos pertinentes à doença básica, mais um estudo eletro e ecocardiográfico, um perfil basal hematológico, bioquímico, sorológico (para hepatite A & B & C, CMV, toxoplasmose, herpes simplex, mononucleose e HIV) e de colonização bacteriana (culturas de superfície, mucosas, urina, fezes e hemo); 2) pós-transplante - diariamente, hemograma completo, eletrólitos, uréia e creatinina séricas, e enzimas hepáticas; 3 vezes por semana, avaliava-se a atividade sérica de amilase; semanalmente, nível sérico de albumina e globulinas, tempo de protrombina, tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio e culturas de controle (superfície, mucosas, urina, fezes e hemo), para bactérias e fungos; punção aspirativa de medula óssea com cultura para bactérias e fungos era obtida no décimo dia pós-transplante; ecocardiograma era obtido no nadir da contagem leucocitária.

A avaliação imunológica protocolada das crianças incluía eletroforese de proteínas plasmáticas e imunoglobulinas, quantificação de anticorpos contra pólio e sarampo, provas de hipersensibilidade tardia, subpopulações linfocitárias, NBT e quimiotaxia, antes da realização do transplante, 1, 3 e 6 meses após a recuperação fagocitária.

Todas as imunizações com toxóides eram mantidas dentro do calendário vacinal habitual e, 1 ano após o transplante, com a constatação da recuperação imunológica pelo menos em nível humoral, processava-se a revacinação contra pólio e sarampo.

Intercorrências clínicas determinavam os exames pertinentes, em especial a ocorrência de febre, que obrigava à pesquisa sistemática de foco, com urocultura e hemoculturas para bactérias e fungos, radiografia simples de torax e demais exames imagenológicos em função da evolução.

Os primeiros antibióticos introduzidos à ocorrência de febre eram Vancomicina, na dose de 1.200 mg/M²/dia/4 doses divididas/por via endovenosa, em pelo menos 20 minutos de infusão, e Ceftazidima, na dose de 125 mg/kg/dia/4 doses divididas, por via endovenosa. A persistência de febre, com foco não identificado, independentemente da demonstração fúngica em culturas, levava à associação de Anfotericina B, na dose de 1 mg/kg/dia, em infusão endovenosa diária de 4 horas.

A curva de sobrevida foi estimada segundo a técnica de Kaplan-Meier³, e os grupos comparados através do teste de Mantel-Cox⁴. Foi adotado o nível de significância de 5% (α : 0,05).

Resultados

Os resultados de 19 transplantes autólogos e 1 singênico de medula óssea, realizados em 10 meninos e 10 meninas, com idade variável entre 1a 11m e 18a 10m (média de $8,25 \pm 4,74$ anos), de fevereiro de 1987 a novembro de 1992, são aqui analisados⁵. A sobrevida total do grupo (figura 1), após 1,4 anos de observação, foi de 31,73 % (Erro Padrão: 13,58), não sendo influenciada pelo tipo de doença apresentado pela criança (crianças com neuroblastoma X outras moléstias, p : 0,0982), por estar em remissão ou não ao momento do transplante (p : 0,1258), por ter sido ou não a medula óssea criopreservada (p : 0,0699) e por ter sido utilizado ou não GM-CSF (p : 0,8886).

O tempo decorrido para as etapas de recuperação hematológica, definidas em função dos parâmetros 500 e 1.000 fagócitos (neutrófilos + monócitos)/mm³ e 50.000 plaquetas/mm³, é apresentado à tabela 2.

O intervalo entre o término do último ciclo de quimioterapia e o transplante variou de 25 a 150 dias ($68,06 \pm 32,33$ dias), não tendo influenciado a recuperação hematológica.

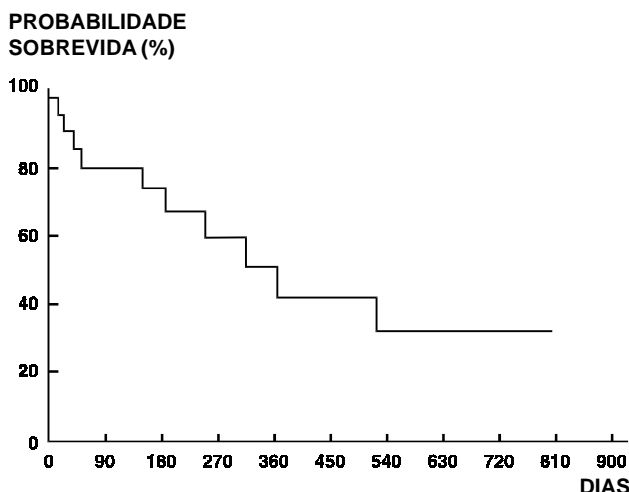


Figura 1 - Sobrevida total da série

Tabela 2 - Tempo de recuperação hematológica em dias

/MM3	Média ± DP	Mín. - Máx.	n
500 Fagóc.	18,83 ± 7,46	12 - 42	13
1.000 Fagóc.	27,88 ± 12,85	13 - 61	16
50.000 Plaq.	77,15 ± 173,26	4 - 652	13

Embora haja uma aparente influência positiva do uso de GM-CSF sobre a recuperação hematológica, não se verificou comprovação estatística desse efeito (tabela 3).

As transfusões de hemácias (10 ml de concentrado de hemácias/kg/transfusão) e de plaquetas (afereze de doador único ou, em 23% das ocasiões, 8 unidades/M² de plaquetas obtidas de vários doadores) recebidas pelas crianças desde o início do condicionamento até a recuperação hematológica totalizaram, respectivamente, 1 a 48 ($10,65 \pm 12,68$) e 1 a 60 ($10,65 \pm 14,10$).

3/20 (15%) crianças faleceram em consequência direta da toxicidade do procedimento, duas (LAR/02 e MBP/18) por septicemia por agentes G- (19 e 12 dias após reinfusão da medula óssea, em ambas criopreservada) e a outra (JPN/04) por septicemia por G-, insuficiência renal aguda, insuficiência cardíaca, doença veno-oclusiva hepática (única criança com este problema caracterizado entre as 20) e ausência de recuperação hematológica (49 dias após a reinfusão de medula óssea não criopreservada). As duas primeiras desenvolveram o quadro infeccioso já na fase de condicionamento, e a terceira havia sido tratada de modo extensíssimo no período pré-transplante, uma vez que fora inicialmente considerada, em seu serviço de origem, como portadora de LNH (diagnóstico definitivo: NB), e submetida a sucessivos esquemas indutórios em função da ausência de resposta terapêutica. LAR/02 foi também a única criança da série a ter recebido medula óssea com tratamento extracorpóreo, havendo igualmente recebido medula de reserva, sem tratamento, no 16º dia após a primeira reinfusão.

Febre foi de ocorrência universal. Em 11/20 (55%) crianças, foram identificados agentes infecciosos, com a seguinte frequência: *Staphylococcus epidermidis* (5/20), *Pseudomonas aeruginosa* (3/20), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Hansenula anomala*, *Rodotorula rubra* e *Candida sp* (1/20).

Tabela 3 - Tempo de recuperação hematológica e uso de GM-CSF

/MM3	Sem GM		Com GM		p
	Média ± DP	n	Média ± DP	n	
500 Fagóc.	18,86±4,45	7	18,82±9,10	11	0,9918
1000 Fagóc.	34,43±13,45	7	22,78±10,34	9	0,0698
50.000 Plaq.	155,20±277,85	5	28,37±16,66	8	0,2124

A ocorrência de grave mucosite foi igualmente universal, sempre associada à paupérrima ingestão oral, obrigando necessariamente ao uso de nutrição parenteral.

Uma única criança (PFBV/08) apresentou grave hemorragia em sistema nervoso central, dependente de plaquetopenia, evoluindo sem seqüelas, apenas com suplementação plaquetária. Duas outras crianças requereram também suplementação plaquetária terapêutica, por enterorragia, com resolução do quadro.

7/20 (35%) crianças apresentaram elevações transitórias de amilase sérica, entre 1,5 e 9 vezes o limite superior da normalidade, sem repercussões clínicas relevantes.

O tempo médio de permanência hospitalar para as 17 crianças que superaram a fase inicial do procedimento variou de 16 a 49 dias ($28,82 \pm 9,22$ dias).

Discussão

O Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR foi instituído a partir de outubro de 1989, com recursos oriundos do próprio Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e, particularmente, da contribuição de vários setores da sociedade os quais, através de suas doações, permitiram não apenas que o ICR se aparelhasse devidamente para a implantação de um programa dessa natureza, como também que seu pessoal das áreas médica e não médica fosse adequadamente treinado para tal. Ele veio preencher uma lacuna nos serviços públicos do país, sendo o primeiro a se dedicar ao uso rotineiro de transplantes autólogos de medula óssea em crianças portadoras de tumores sólidos, atendendo não apenas àquelas acompanhadas desde o diagnóstico no ICR, como também às referidas de outros serviços especificamente com o objetivo de serem transplantadas.

Nesta fase inicial não foi utilizada a coleta de células tronco a partir de células periféricas, obtidas através de leucoafereze. O procedimento, que tem no acesso venoso de crianças pequenas uma das grandes dificuldades técnicas de realização, oferece a vantagem potencial do menor risco de reinfusão de células neoplásicas e, também, de uma recuperação hematológica mais rápida⁶. Esse recurso tem sido utilizado preferencialmente, isolado ou em associação com células coletadas a partir de punções regulares de medula óssea, nos transplantes autólogos efetuados no ICR a partir de 1994, atualmente já equipado para tal (BAXTER, CS 3000 PLUS).

No Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR o congelamento gradativo das amostras obtidas com células tronco não foi e continua não sendo utilizado, em virtude da facilidade, do menor custo e da eficiência demonstrados pela criopreservação conforme especificada em "Métodos e Casuística"⁷.

Existe farta documentação a respeito da interferência positiva dos hemopoetinas (G: granulocyte e GM-CSF, particularmente) sobre o período de leucopenia após transplante, ou após quimioterapia agressiva, assim como sobre suas conseqüências diretas, em especial processos infec-

ciosos⁸. Os dados da presente série, embora não tenham atingido significância estatística, favorecem igualmente a observação anterior e corroboram a informação de que o GM-CSF possa inclusive estimular a recuperação plaquetária. O que não é conhecido é o resultado da interferência dessas vantagens sobre o índice terapêutico de um determinado esquema, quer associado a transplante ou não. Quanto à estimulação, por hemopoetinas como o GM-CSF, do clone leucêmico mielóide, não são conhecidas repercussões clínicas desvantajosas definidas. E com relação a tumores sólidos pediátricos, essa preocupação virtualmente inexistente, uma vez que tais efeitos não foram verificados de modo consistente nestas neoplasias, com nenhuma hemopoetina, clínica e laboratorialmente⁹.

A utilização de GM-CSF após os transplantes é mantida rotineiramente, sendo norma do serviço suspendê-lo de modo gradativo após ser alcançado o índice de 500 fagócitos/mm³ (10 mcg/kg/dia, às segundas, quartas e sextas, por 2 semanas, seguidos por 5 mcg/kg/dia, igualmente às segundas, quartas e sextas, por 2 semanas, por via subcutânea ou endovenosa, em 6 horas).

Eritropoetina não foi utilizada após os transplantes; assim sendo, as necessidades transfusionais de hemácias aqui descritas representam as de uma situação na qual aquela hemopoetina não foi associada.

O uso altamente empírico de Pentoxifilina na prevenção de doença veno-oclusiva hepática foi adotado para este grupo de pacientes e mantido em função da ausência de toxicidade apreciável. Todavia, atualmente não é mais utilizada de modo sistemático, por não ter sido comprovado seu valor profilático.

As normas anteriormente mencionadas quanto ao uso profilático de plaquetas continuam a ser utilizadas. Nesta série, apenas 3 das 20 crianças (15%) requereram suplementação plaquetária terapêutica, em uma delas apenas havendo grave hemorragia. Os doadores não são selecionados de modo rotineiro quanto a sua potencial compatibilidade em relação aos transplantados e, em que pese as dificuldades muitas vezes encontradas quanto à disponibilidade de pessoas para aferese de plaquetas, o uso de plaquetas de múltiplos doadores é reduzido.

As medidas de isolamento utilizadas excedem as que usualmente se recomendam para um programa de transplantes autólogos, nos quais técnicas de prevenção de infecções diferentes da lavagem rigorosa das mãos com soluções degermantes e uso de máscaras são de validade questionável. Todavia, são justificáveis em um serviço ainda incipiente como o do ICR que, além do mais, se localiza em área de grande poluição ambiental e é circundado por construções que maximizam o risco de infecções fúngicas, felizmente só documentadas em 3/20 crianças desta série (15%), nenhuma das quais recebeu medidas profiláticas medicamentosas. O agente infeccioso mais freqüentemente recuperado, assim como em outras séries de transplantes de medula óssea, foi o *S. epidermidis*, o que é compreensível em função da utilização de cateteres de longa permanência¹⁰.

Por sua vez, não é justificável, em transplantes autólogos de medula óssea, a utilização sistemática de agentes antivirais e antibacterianos com finalidade profilática, a não ser em situações reconhecidas de grande risco para o desenvolvimento de complicações dessa natureza, como quando do uso de radioterapia corpórea total. Fluconazol, na dose de 5 mg/kg/dia, por via endovenosa, dose única, para prevenção de infecções fúngicas, passou a ser utilizado de rotina após o 22º transplante; os resultados preliminares sugerem vantagens com a utilização sistemática dessa droga, bem como diminuição da severidade da mucosite. Os grupos que, seqüencialmente, “não receberam” e “receberam” Fluconazol serão analisados de modo retrospectivo com relação aos aspectos acima.

A toxicidade decorrente do procedimento foi similar a de outras séries reportadas na literatura, particularmente em relação ao índice de mortalidade decorrente do procedimento¹¹. Os resultados são alentadores, considerando-se o noviciado do programa e também que a maioria das crianças incluídas não pertencia a programas prospectivos que utilizavam os transplantes autólogos de medula óssea como parte integrada do manuseio terapêutico, sendo admitidas após falhas terapêuticas e extensos tratamentos prévios.

Os protocolos atualmente mantidos no Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR incluem, além dos programas prospectivos para neuroblastomas que alcançam resposta completa inicial, ou com mínima doença residual possível, após exposição a quimioterapia e MIBG (meta-iodobenzilguanidina) terapêutica, e para linfomas não-Hodgkin recidivados, estudos sobre a recuperação imunológica pós-transplante, uso profilático de Fluconazol e ocorrência de infecções fúngicas e caracterização do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca pós-transplante. Em fase de implantação, encontram-se a utilização exclusiva de células tronco periféricas para pacientes com leucemia aguda recidivada sem doador para transplante alogênico, o tratamento extra-corpóreo de medula óssea destes pacientes quando da expressão de genes de múltipla resistência a drogas e a aplicação de transplantes autólogos em crianças portadoras de tumores sólidos sem internação compulsória.

Novos objetivos do programa incluem o seguinte: 1) implantação de métodos laboratoriais de verificação de viabilidade celular, através de culturas; e 2) seleção de células tronco (CD 34⁺) para reinfusão (diminuindo a possibilidade da presença de células neoplásicas residuais), para uso nos protocolos aplicados no ICR, nos quais não é previsto o tratamento extracorpóreo de medula óssea (“*purging*”).

Concluindo, fica claro que é possível, dentro de uma instituição com as características do ICR, se instalar, com amplo apoio comunitário, um serviço terciário como o aqui descrito, sendo fundamental pelo menos o estabelecimento de uma equipe médica e de enfermagem fixas, treinadas e integradas, e sua associação a projetos especí-

ficos de pesquisa, equacionados em função das possibilidades do serviço. As perspectivas futuras do Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR apontam para sua vinculação quase que exclusiva a estudos prospectivos, com máxima utilização da capacidade disponível.

Agradecimentos

A todas as pessoas e instituições que contribuíram decisivamente para a implantação do Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR, em especial ao McDonald's, através da campanha “McDia Feliz”, à SANDOZ S.A., à família de Marcel Bertolucci Lopes, cujo nome designa a unidade central de transplantes, à Escola Morumbi, São Paulo, SP, à Fundação Maksoud para o Desenvolvimento da Cirurgia Pediátrica e à Ação Solidária Contra o Câncer Infantil (ASCCI), tão presente na assistência contínua às crianças com câncer acompanhadas no ICR.

Referências bibliográficas

- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75:555-62.
- Telles Jr M, Tannuri U. Suporte nutricional em Pediatria. 1ª ed. São Paulo: Livraria Atheneu Editora, 1994: 154-87.
- Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation of incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:475-81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50:163-70.
- Odone-Filho V (pelo Programa de Transplantes de Medula Óssea do ICR). Transplantes autólogos de medula óssea (TAMO) em Oncologia Pediátrica - experiência preliminar do ICR. X Congresso da Sociedade Latino Americana & IV Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, Rio de Janeiro, RJ, 1993.
- Sommelet-Olive D. High-dose chemotherapy and stem-cell support: toxicity, morbidity, mortality. The moving state of the art. In: Hartmann O, Pinkerton R, eds. *Autologous Bone Marrow Transplantation in Solid Tumor Symposium. XXVI SIOP Meeting*, 1994:24-8.
- Gulati S, Nath BA, Whitmarsh KG et al. Cryopreserving stem cells without controlled rate freezing. In: Dicke KA, Armitage JO, Dicke-Ewinger MJ, eds. *Autologous Bone Marrow Transplantation - Proceedings of the Fifth International Symposium*. The University of Nebraska Medical Center, 1991:259-65.
- Nemunaitis JJ. RhGM-CSF in bone marrow transplantation: experience in pediatric patients. *Medical and Pediatric Oncology* 1992; 2:31-3.
- Barrett AJ, Gordon MY. Clinical application of haemopoietic growth factors. In: Barrett AJ, Gordon MY, eds. *Bone marrow disorders: the biological basis of treatment*. 2ª ed. Philadelphia: Blackwell Scientific Publications 1993:281-323.
- Lokich JJ, Bothe Jr A, Benotti P et al. Complications and management of implanted venous access catheters. *J Clin Oncol* 1985; 3:710-7.
- Shuster JJ, Cantor AB, McWilliams N et al. The prognostic significance of autologous bone marrow transplantation in advanced neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:1045-9.