Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS
TRANSFUSÕES DE HEMOCOMPONENTES
EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE
DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO
Estudo de vinte e nove casos

Francisco Augusto Porto Ferreira

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Professor Doutor Sergio Paulo Bydlowski

SÃO PAULO
1994

13479

USP-CQ
615.65
P853a

Avaliação clínica e laboratorial das transfusões de hemocomponentes em pacientes submetidos ao trans

13479-F

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e Documentação
do Conjunto das Químicas da USP.

Porto Ferreira, Francisco Augusto
P853a Avaliação clínica e laboratorial das transfusões de hemocomponentes
em pacientes submetidos ao transplante de medula ossea alogênico.
Estudo de vinte e nove casos / Francisco Augusto Porto Ferreira. ---São
Paulo, 1994.
80p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e
Toxicológicas.

Orientador: Bydlowski, Sergio Paulo

1. Hemoterapia 2. Transfusão de sangue : Terapêutica I.T. II.
Bydlowski, Sergio Paulo, orientador.

615.65 CDD

FRANCISCO AUGUSTO PORTO FERREIRA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS
TRANSFUSÕES DE HEMOCOMPONENTES EM PACIENTES SUBMETIDOS
AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO
Estudo de vinte e nove casos

COMISSÃO JULGADORA
DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE

Prof. Assoc. Sérgio Paulo Bydlowski.
Presidente e Orientador

Prof. Dr. Kimiyuki Tanaka.
1º Examinador

Prof. Assoc. Raul Cavalcante Maranhão.
2º Examinador

São Paulo, 24 de JUNHO. de 1994

Aos meus pais, Francisco e Maria Inês e
à minha irmã Cristina...

...à minha irmã Márcia e meu cunhado Mauro,
presenças constantes no meu desenvolvimento
pessoal e intelectual...

...à minha esposa Carla e à minha filha Ana Luíza,
à quem devo o estímulo e o amor que tornaram possível
a realização deste trabalho e de quem muito tempo
de convívio foi suprimido

A G R A D E C I M E N T O S

Ao Professor Doutor Dalton de Alencar Fischer Chamone, coordenador do grupo de Transplante de Medula Óssea da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seu elevado espírito universitário.

Ao Professor Doutor Sergio Paulo Bydlowski, pela acolhida, apoio incondicional, boa vontade e orientação

Ao Professor Doutor Frederico Luiz Dulley, pelo exemplo de dinamismo e determinação, cujos ensinamentos técnicos e amizade, formaram o esteio deste trabalho.

Ao amigo Major Farmacêutico Idalécio Pereira Sarassol, grande figura humana, responsável, através de seu incentivo ímpar, pela realização deste trabalho.

Aos amigos Doutores José Tajara da Silva, Ana Maria Cavallini Rossi, Roberto Tajara da Silva e José Purini Neto, que tiveram grande influência na minha formação acadêmica e profissional.

Aos amigos Doutores Hélio Alvimar Lotero, Edmilson Zambom e Maurício Ostronoff, com que tive o prazer do convívio no seguimento dos pacientes deste estudo.

Aos amigos Doutores Alfredo Mendrone Jr., Mariza Aparecida Mota, Araci Massami Sakashita e José Mauro Kutner, do Departamento de Aféreses da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, pela dedicação na condução das hemaféreses e apoio nas horas difíceis.

Ao amigo Professor Doutor Celso Missui Massumoto, que deu grande impulso na estruturação deste trabalho.

Ao professor Doutor Pedro Enrique Dorlhiac-Llacer, pela confiança depositada e pelos conselhos sempre oportunos.

Às Enfermeiras Carla Metello Aprile Porto Ferreira e Ana Maria Arrifano, e à Biomédica Silvana Perez Navarro, pelo carinho com que trataram os doadores e pacientes do Programa de Transplante de Medula Óssea.

Aos laboratórios de Pesquisa e Clínico, do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, nas pessoas de seus responsáveis, Professor Doutor Dalton de Alencar Fischer Chamone e Doutora Célia Maria Cássaro Strunz, de seus encarregados Toyoko Yamada e Emília Kazumi Onaka, bem como os demais técnicos, que realizaram de modo eficiente e preciso, os exames laboratoriais imprescindíveis ao seguimento dos pacientes.

Ao Departamento de Triagem e Coleta da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, nas pessoas de seus responsáveis, Doutor Marcelo Gil Cliquet e Enfermeira Laureci Cecília Fiorentin, extensivo ao Quadro de Enfermagem da área, pelo excelente trabalho prestado na seleção dos doadores de plaquetas.

Aos profissionais de enfermagem da Enfermaria da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo empenho, responsabilidade e carinho com que conduziram as transfusões sangüíneas dos pacientes deste estudo.

À Professora Doutora Iracema Alencar da Silva, presença amiga que norteou este trabalho.

Aos então Médicos Residentes Doutores Peter Bohringer, Bettina Luisa Bohringer, Mario Hueb Abdala, Mário Henrique Faria, Mônica Conchon, Yana Augusta Sarkys Novis e Sônia Regina Iantas, pelo esmero, dedicação e desprendimento com que trataram os pacientes do Programa de Transplante de Medula Óssea.

Aos doadores de plaquetas, cuja abnegação, desprendimento e amor, mantiveram vivas as esperanças dos médicos e pacientes do Programa de Transplante de Medula Óssea.

Ao Senhor Marcelo Antonio de Almeida Martins e Senhorita
Luciane Mello Dolezal, pelo excelente trabalho de composição
e revisão deste estudo.

I - INTRODUÇÃO

1. Aspectos Gerais.....	2
2. Modalidades do Transplante de Medula Óssea.....	2
2.1. Alogênico.....	2
2.2. Singênico.....	2
2.3. Autoplástico.....	2
2.4. Não-Relacionado.....	2
3. Indicações Formais para o Transplante Alogênico.....	3
3.1. Leucemias Agudas.....	3
3.2. Leucemia Mielóide Crônica.....	3
3.3. Linfomas.....	4
3.4. Anemia Aplástica	4
3.5. Síndrome Mielodisplásica.....	4
4. Caracterização dos Doadores de Medula Óssea.....	5
5. Antígenos HLA e Não-HLA.....	6
5.1. Antígenos HLA.....	7
5.2. Antígenos Não-HLA.....	8
6. Recuperação Hematopoética	8
7. Rejeição de Enxerto.....	9
8. Doença do Enxerto Versus o Hospedeiro (GVHD).....	10
9. Doenças Virais.....	11
10 Hemoterapia no Transplante de Medula Óssea.....	12
10.1. Transfusões no Período Pré-Transplante.....	12
10.2. Transplantes ABO-Incompatíveis.....	12
10.3. Transfusões no Período Pós-Transplante.....	13
10.4. Suporte Transfusional - Doador de Medula Óssea.	13

11. Medidas Profiláticas.....	14
11.1. Quanto à Aloimunização.....	14
11.2. Quanto ao Aparecimento de Infecções Virais....	14
11.3. Quanto ao GVHD.....	14
<u>II - OBJETIVOS</u>	17
<u>III - CASUÍSTICA E MÉTODOS</u>	
1. Esquemas de Condicionamento.....	21
1.1. Anemia Aplástica Severa.....	21
1.2. Leucemia Linfóide Aguda.....	21
1.3. Leucemia Mielóide Aguda.....	22
1.4. Leucemia Mielóide Crônica.....	22
1.5. Linfoma Linfoblástico.....	22
1.6. Mucopolissacaridose Tipo VII.....	23
1.7. Síndrome Mielodisplásica.....	23
2. Provas de Compatibilidade.....	25
2.1. Tipagem de Antígenos HLA, Tipagem de Antígenos Eritrocitários e Cultura Mista de Linfócitos....	25
2.2. Titulação de Iso-hemaglutininas.....	25
3. Obtenção da Medula Óssea.....	27
4. Rotina da Avaliação Clínica e Laboratorial para a Indicação das Transfusões.....	28
5. Transfusões.....	28
5.1. Medula Óssea.....	28
5.2. Transfusão de Plaquetas.....	30
5.3. Transfusão de Hemácias.....	31
6. Irradiação dos Hemocomponentes.....	31

7. Recuperação Hematopoética.....	32
8. Independência das Transfusões Plaquetárias.....	32

IV - RESULTADOS

1. Compatibilidade Sangüínea.....	34
2. Compatibilidade HLA.....	35
3. Viabilização dos Transplantes ABO-Incompatíveis.....	36
4. Índices Transfusionais e Celulares.....	37
5. Tempo de Independência Plaquetária.....	38
6. Recuperação Hematopoética.....	38
7. Número de Células Nucleadas Infundido.....	39
8. Tempo de Sobrevida Alcançado.....	41
8.1. Causas dos Óbitos.....	42

V - DISCUSSÃO.....44

VI - CONCLUSÕES.....58

VII - RESUMO.....61

VIII - ABSTRACT.....63

IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....65

INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

1. Aspectos Gerais

O uso crescente do Transplante de Medula Óssea (TMO), para o tratamento de doenças malignas e outros distúrbios hematológicos, tem imposto uma maior demanda aos serviços de transfusão sanguínea.

2. Modalidades do Transplante de Medula Óssea

Basicamente, o TMO se divide, de acordo com suas particularidades, nas seguintes modalidades:

2.1. Alogênico:

Quando o doador e o receptor são fenotipicamente compatíveis e pertencentes à mesma família (geralmente entre irmãos).

2.2. Singênico:

Quando o doador e o receptor são irmãos gêmeos idênticos

2.3. Autoplástico:

Quando o receptor da medula é o seu próprio doador

2.4. Não-Relacionado:

Quando não há doador compatível entre os membros da família do receptor, e é realizado a partir da medula óssea de doador fenotipicamente compatível não aparentado.

3. Indicações Formais para o Transplante Alogênico

O transplante de medula óssea alogênico está formalmente indicado⁽⁶³⁻⁷⁰⁾ nas seguintes patologias:

3.1.-Leucemias Agudas:

Grupo heterogêneo de desordens no qual clones celulares malignos resultam das células linfohematopoéticas progenitoras da medula óssea. Ocorre diferenciação anormal resultando em células imaturas que freqüentemente funcionam de maneira inadequada. As células leucêmicas se acumulam no sangue periférico, medula óssea, sistema retículo-endotelial, sistema nervoso central e outros sítios. A infiltração da medula óssea pelas células leucêmicas levam a manifestações de pancitopenia, incluindo anemia, hemorragia e infecção. A proliferação desregulada das células leucêmicas também causa visceromegalia, coagulopatias, anormalidades metabólicas e doença sistêmica.

3.2.-Leucemia Mielóide Crônica:

Doença mieloproliferativa caracterizada por proliferação de células mielóides, que perdem sua capacidade de se diferenciarem. Clinicamente, existe uma fase crônica estável da doença, durante a qual os pacientes estão assintomáticos e não demonstram evidências de envolvimento de um processo leucêmico. Depois de um período de tempo variável na fase crônica, virtualmente todos os pacientes sofrem a transformação da doença para uma leucemia aguda.

3.3.-Linfomas:

A proliferação maligna de componentes celulares normais do tecido linfóide, pode causar a Doença de Hodgkin e os linfomas não-Hodgkin. Ambos os distúrbios, têm similaridades clínicas, tais como o aumento ganglionar e do baço, concomitando com diferenças na distribuição da doença, padrão de propagação e resposta ao tratamento.

3.4.-Anemia Aplástica:

É caracterizada pela pancitopenia em sangue periférico associado à hipocelularidade da medula óssea envolvendo as linhagens celulares granulocítica, eritróide e megacariocítica. As causas de anemia aplástica são variáveis, sendo relacionadas à exposição a determinadas drogas (cloranfenicol, anticonvulsivantes, etc), agentes químicos e físicos (benzeno, tetracloreto de carbono, radiação, etc), infecções (hepatite viral, p.e.) e idiopática, entre outras. Os achados clínicos incluem sangramentos, fraqueza e infecções.

3.5.-Síndrome Mielodisplásica:

Constitui um grupo de desordens proliferativas clonais, que são caracterizadas por alterações da produção medular e citopenias em sangue periférico. Essas desordens, podem progredir para leucemia aguda não-linfocítica, ou causar a morte do paciente por complicações secundárias das citopenias.

Novas indicações⁽⁷¹⁾, tais como doenças hereditárias (p.e.: a Mucopolissacaridose do Grupo VII - Síndrome de Sly), estão sendo exploradas.

4. Caracterização dos Doadores para o Transplante de Medula Óssea Alogênico:

Os doadores para o transplante de medula óssea alogênico, geralmente, são irmãos ou parentes dos pacientes que têm os antígenos de histocompatibilidade humana⁽⁷⁵⁾ (antígenos HLA) compatíveis entre si (antígenos estes relacionados ao Complexo Maior de Histocompatibilidade - Complexo MHC, conforme será descrito adiante), e cujas culturas mistas de seus linfócitos sejam pouco ou não reativas⁽²⁶⁾. Recentemente, o uso de doadores não-relacionados^(1,74) (não-aparentados), vem aumentando em diversos países com os chamados bancos de medula óssea (Unrelated Marrow Donor Programs), para doentes que não tenham doador compatível na família.

Embora havendo compatibilidade entre os antígenos HLA de doador e receptor, e mesmo em face a uma cultura mista de leucócitos pouco ou nada reagente, este par de indivíduos virtualmente apresenta disparidades imunológicas entre si⁽⁷²⁾, que implicam no reconhecimento imune. Por conta disso, surgem intercorrências clínicas, tais como a rejeição ao transplante ou a Doença do Enxerto Versus o Hospedeiro (GVHD), que podem comprometer o sucesso do TMO⁽⁷²⁾. Essas duas ocorrências - rejeição e GVHD - levam à

uma abordagem intensiva no que diz respeito à imunossupressão dos pacientes, representando um papel importante no condicionamento ao TMO. Para prevenção da rejeição da medula, esquemas envolvendo altas doses de ciclofosfamida e irradiação corporal total (Total Body Irradiation-TBI) são utilizados⁽⁷³⁾. No intuito de prevenir ou atenuar o GVHD, os pacientes recebem, após o transplante, imunossupressão com drogas tais como ciclosporina A e o metotrexate. Infelizmente, o regime combinado⁽²⁾ de prevenção da rejeição e do GVHD, impõe uma elevada toxicidade a muitos outros tecidos do organismo.

A maioria dos pacientes desenvolve neutropenia prolongada e febre, e nem sempre a causa da febre é esclarecida, sendo que o seu rastreamento muitas vezes é inconclusivo. Entretanto, vários agentes antibióticos potentes são introduzidos empiricamente para se evitar a morte do paciente.

Com todos esses fatores, a manutenção do paciente no período pós-transplante imediato, torna-se complicada.

5.-Antígenos HLA e Não-HLA:

Tanto os antígenos relacionados ao Complexo Maior de Histocompatibilidade (antígenos HLA), quanto os antígenos relacionados ao Complexo Menor de Histocompatibilidade (antígenos Não-HLA) desempenham papéis importantes na prática da terapia transfusional. Visto que as transfusões de sangue homólogo expõem os pacientes a antígenos HLA e não-

HLA estranhos, muitos deles carregando forte imunogenicidade, torna-se freqüente a aloimunização de receptores de sangue a estes agentes. A consequência deste tipo de aloimunização é importante não apenas em transplantes, mas também pode ser significativa em transfusões futuras as quais o paciente venha se submeter⁽⁷⁷⁾.

5.1. Antígenos HLA

Os antígenos leucocitários humanos (Human Leukocyte Antigens-HLA) são os principais produtos do locus MHC humano, o qual está localizado no cromossomo 6⁽⁷⁵⁾. Vários loci podem ser distinguidos.

Os produtos dos loci HLA A, B e C , ou antígenos da Classe I - são expressos na maioria das células nucleadas e plaquetas, em graus variáveis⁽⁷⁵⁾.

Os produtos dos loci HLA D/Dr ou antígenos da Classe II - são expressos nos linfócitos B, linfócitos T-ativados, monócitos, células dendríticas, células endoteliais e células hematopoéticas progenitoras⁽⁷⁵⁾.

As consequências clínicas da sensibilização HLA para a transfusão sanguínea e para o transplante de medula são inúmeras. Os anticorpos contra os antígenos HLA são responsáveis por reações transfusionais febris e refratariedade às transfusões de plaquetas, além do aumento da taxa de rejeição do transplante⁽⁷⁶⁾.

5.2. Antígenos Não-HLA

A maioria dos antígenos não-HLA são fracamente aloantigênicos e podem servir como autoantígenos⁽¹²⁾.

A refratariedade para transfusões de plaquetas também é uma complicação da presença dos antígenos não-HLA, cuja especificidade não é conhecida⁽¹²⁾. Em pacientes politransfundidos, os antígenos não-HLA podem estar presentes nas células T e B, monócitos e granulócitos⁽⁸³⁾.

6. Recuperação Hematopoética

Logo após o transplante, o paciente experimenta um período de pancitopenia decorrente da destruição da medula óssea doente imposta pela ação dos quimioterápicos utilizados no regime de condicionamento. Esse período varia na maioria dos pacientes, de 3-4 semanas⁽¹²⁾. Considera-se recuperação hematopoética quando a medula transplantada dá sinais de produção dos elementos do sangue, com o aparecimento gradual de leucócitos, plaquetas e reticulócitos no sangue periférico. A partir daí, a função medular tende a restaurar-se.

Vários fatores estão relacionados na pega do transplante, pertinentes tanto ao receptor, quanto ao doador⁽³⁾. Os que dizem respeito ao doador ainda apresentam controvérsias na literatura, e citando-se como exemplo, o número de células precursoras ("stem cels"). O número de "stem cels" infundido pode ter um efeito crítico na reconstituição hematopoética, dependendo da disparidade entre doador e receptor, como

também do regime de condicionamento⁽³⁾. Os fatores que dizem respeito ao receptor da medula, estão, entre outros, relacionados ao tipo e fase da doença de base, idade e sexo.

7. Rejeição do Enxerto

É consenso entre a maioria dos hematologistas, que as transfusões sanguíneas no período que antecede o transplante, devem ser evitadas tanto quanto possível, por causa da eventual sensibilização por antígenos não relacionados ao Complexo de Histocompatibilidade Maior⁽⁷⁷⁾ (antígenos não-HLA).

Por conta desse fato, a transfusão de hemocomponentes obtidos da família do paciente deve ser evitada, sob risco de rejeição da medula.

Em geral as transfusões sanguíneas devem ser evitadas sobretudo nos pacientes com anemia aplástica severa - tanto quanto as suas condições permitirem - uma vez que os pacientes não transfundidos têm uma maior sobrevida após o TMO, quando comparados aos pré-transfundidos⁽⁴⁾.

8. Doença do Enxerto Versus o Hospedeiro (GVHD)

Os pacientes que se submetem ao TMO alogênico têm um risco de desenvolverem GVHD.

O GVHD agudo é uma reação na qual as células T do doador, imunologicamente competentes, proliferam em resposta aos aloantígenos do hospedeiro, resultando na geração de linfócitos citotóxicos que atacam o receptor imunoincompetente⁽⁵⁾.

O GVHD agudo se manifesta primariamente na pele (sob a forma que vai desde rash maculopapular até o desenvolvimento de eritroderma e descamação bolhosa), no fígado (desde moderada elevação das enzimas hepáticas até necrose hepática) e nos intestinos (variando de diarreia secretora até perfuração)⁽⁶⁾. Além disso, o GVHD afeta a medula óssea, linfonodos, árvore traqueobrônquica, mucosa oral e a maioria dos tecidos que teoricamente desempenham algum papel de proteção imune contra organismos estranhos⁽⁶⁾.

Embora o GVHD no paciente de TMO, quando causado pela medula do doador, seja frequentemente transitório e nem sempre fatal, também pode ser causado por células imunocompetentes dos produtos sanguíneos⁽⁷⁾.

Assim sendo, o GVHD fatal pode ocorrer como consequência de uma única transfusão, levando a crer que a quantidade de células inoculadas nesses pacientes que serão suficientes para o desenvolvimento do distúrbio deva ser muito pequena⁽⁷⁸⁾.

9. Doenças Virais

Os pacientes submetidos ao TMO são susceptíveis ao desenvolvimento de infecções por reativações virais⁽⁸⁾. Isso se deve ao regime de condicionamento ao transplante, à imunoprofilaxia pós TMO, e ao GVHD, que provocam uma profunda e prolongada imunodepressão.

Tais infecções podem influenciar no requerimento transfusional, quer pelas manifestações clínicas, quer pelos agentes antivirais utilizados no seu manejo⁽⁷⁹⁾.

As síndromes virais nesses pacientes acarretam aumentos significantes da morbidade e mortalidade. Os microorganismos são, em sua maioria, o citomegalovírus (CMV)⁽⁹⁾, responsável por 40% dos casos das pneumonites intersticiais e o herpes simplex, cujas manifestações clínicas variam desde típicas erupções vesiculares na mucosa labial, ao extenso envolvimento de orofaringe e esôfago, até infecção disseminada acometendo múltiplos órgãos⁽⁸⁰⁾.

Outros agentes virais de relevância⁽¹⁰⁾ são os adenovírus, os rotavírus e os Cocksackie vírus, que também levam à complicações muitas vezes fatais aos pacientes do TMO.

10. Hemoterapia no Transplante de Medula Óssea

Didaticamente, o suporte transfusional para o TMO⁽¹¹⁻¹²⁾ pode ser dividido em: 1- transfusões no período pré-TMO; 2- transplantes ABO-incompatíveis; 3- transfusões no período pós-TMO e 4- suporte transfusional ao doador da medula óssea.

10.1 Transfusões no Período Pré-Transplante

Os hemocomponentes mais utilizados no pré-TMO são: concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas e plasma.

As principais metas no período pré-transplante, no que diz respeito às transfusões, são a prevenção da sensibilização aos antígenos HLA e não-HLA, não só pelo risco do desenvolvimento de refratariedade às transfusões de plaquetas⁽¹³⁾, mas também por causa do risco de rejeição do enxerto⁽¹⁴⁾ e a prevenção da infecção pelo citomegalovírus no par doador/receptor que ainda não tenha sido exposto à este vírus.

10.2. Transplantes ABO-Incompatíveis

O sistema ABO não é uma barreira à realização do TMO^(15,16), por ser governado por mecanismos genéticos independentes do Complexo Maior de Histocompatibilidade (Complexo MHC). Porém, os anticorpos circulantes do receptor podem lisar as células vermelhas do doador no ato da infusão da medula óssea, levando a reações hemolíticas severas⁽¹⁵⁾.

Além disso, as iso-hemaglutininas do receptor podem persistir após o TMO, resultando em hematopoese retardada⁽¹⁶⁾.

10.3. Transfusões no Período Pós-Transplante

Os produtos do sangue utilizados durante o período pós-transplante são basicamente os mesmos que os utilizados no período pré-transplante (ou seja, concentrado de hemácias e concentrado de plaquetas), apenas variando na sua indicação, sendo utilizados para dar suporte hemoterápico durante o período de pancitopenia transitória da nova medula.

10.4. Suporte Transfusional do Doador da Medula

A quantidade de medula óssea coletada do doador é de aproximadamente 10 à 15 ml/Kg/peso corpóreo do receptor. Quando esta retirada ultrapassa 10% da volemia, torna-se necessária uma reposição sangüínea. Sendo o doador da medula um indivíduo sadio, para se evitar os riscos de doenças transmissíveis pela transfusão de sangue homólogo, é pratica comum coletar-se unidade(s) de sangue autólogo⁽¹⁷⁾ cerca de 7 à 10 dias antes do transplante, que fica(m) armazenada(s) sob refrigeração em banco de sangue, e que servirá(ão) de suporte transfusional no ato da doação da medula óssea.

11. Medidas Profiláticas

Tendo em vista a probabilidade da ocorrência de complicações que podem comprometer o sucesso do transplante, entre elas a sensibilização antigênica (aloimunização), desenvolvimento de infecções virais e de GVHD, já visto que todas estão de alguma forma implicadas com as transfusões, abordagens profiláticas se impõem. São elas:

11.1. Quanto à Aloimunização:

Transfusão de hemocomponentes pobre em leucócitos e de concentrado de plaquetas de doadores únicos⁽¹⁸⁾ com o objetivo de diminuir o número de antígenos leucocitários estranhos ao paciente.

11.2 Quanto ao Aparecimento de Infecções Virais:

Como o agente etiológico viral mais envolvido nessas infecções é o citomegalovírus (CMV) com manifestações clínicas severas tais como pneumonia intersticial, a depleção dos leucócitos contaminadores dos produtos sanguíneos através do uso de filtros⁽¹⁹⁾, é de interesse, uma vez já demonstrado que o CMV habita os leucócitos dos indivíduos que são soropositivos⁽⁸¹⁾. Apesar de muitas vezes as manifestações clínicas do CMV representarem uma reativação viral determinada pela severa imunossupressão, estudos comprovam a importância da introdução de novas cargas virais secundárias às transfusões, no desenvolvimento das manifestações clínicas⁽⁸¹⁾. Para os receptores CMV-

negativos com doadores de medula CMV-negativos, os esforços em obter-se hemocomponentes também CMV-negativos são amplamente justificáveis⁽²⁰⁾, apesar dos altos custos e das dificuldades envolvidas, dada a alta prevalência do CMV na população geral⁽⁸²⁾.

11.3. Quanto ao GVHD:

A irradiação de todos os hemocomponentes⁽²¹⁻²²⁾ a serem transfundidos desde o início do programa de transplante, reduz a capacidade mitogênica dos linfócitos contaminadores a níveis extremamente baixos, diminuindo sobremaneira a possibilidade destas células imunocompetentes, se proliferarem e agredirem o paciente, que se encontra extremamente imunodeprimido.

OBJETIVOS

II - OBJETIVOS

O suporte hemoterápico no Transplante de Medula Óssea é importante na manutenção dos pacientes submetidos à esta abordagem terapêutica, sobretudo no período de insuficiência medular transitória que ocorre durante a fase do pós-transplante precoce que dura algumas semanas. Teve-se por objetivo, neste estudo, avaliar o suporte transfusional dos pacientes do programa de Transplante de Medula Óssea da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na tentativa de estabelecer-se quais os fatores envolvidos nas necessidades transfusionais para determinar-se um padrão único de requerimento transfusional. Além disso, objetivamos também antecipar os principais problemas relacionados com a terapêutica transfusional no tratamento global do paciente submetido ao Transplante de Medula Óssea.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

III - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados vinte e nove pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea Alogênico, sendo vinte e três do sexo masculino (79,3%) e seis do sexo feminino (20,7%), com mediana de idade igual a 22,5 anos (1,2 - 47) transplantados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de Abril de 1991 à Julho de 1992. As patologias de base destes pacientes foram: Anemia Aplástica Severa, com 09 casos (31,0%); Leucemia Linfóide Aguda, com 02 casos (6,9%) em 1ª e 3ª recaídas, respectivamente; Leucemia Mielóide Aguda 03 casos (10,3%) - dois casos em 2ª e um caso em 3ª recaídas; Leucemia Mielóide Crônica 10 casos (34,4%), com nove casos na fase crônica e um caso na fase agudizada da doença; Mucopolissacaridose do Tipo VII (Síndrome de Sly - com um caso - 3,4%) e 03 (10,3%) casos com Síndrome Mielodisplásica. As características dos pacientes estão sumarizadas na Tabela I.

TABELA I: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Nº	NOME	IDADE	SEXO	PATOLOGIA	ESTADO DA DOENÇA
01	AGS	10	M	AAS	
02	DCO	09	M	AAS	
03	DGAC	16	M	AAS	
04	IB	21	M	AAS	
05	JLSJJ	16	M	AAS	
06	JRS	33	M	AAS	
07	MCS	14	F	AAS	
08	RT	21	M	AAS	
09	STG	27	F	AAS	
10	PRM	20	M	LLA	3ª RECIDIVA
11	WSBA	08	M	LLA	1ª RECIDIVA
12	AAP	11	F	LMA	3ª RECIDIVA
13	JMRPC	34	M	LMA	2ª RECIDIVA
14	JRRL	34	M	LMA	2ª RECIDIVA
15	AMZ	40	F	LMC	1ª FASE CRÔNICA
16	AVG	25	M	LMC	AGUDIZADA
17	BTA	47	M	LMC	1ª FASE CRÔNICA
18	CVB	46	M	LMC	1ª FASE CRÔNICA
19	JCP	36	M	LMC	1ª FASE CRÔNICA
20	LCS	17	M	LMC	1ª FASE CRÔNICA
21	MHC	34	F	LMC	1ª FASE CRÔNICA
22	RMS	34	F	LMC	1ª FASE CRÔNICA
23	RSS	32	M	LMC	1ª FASE CRÔNICA
24	SSX	30	M	LMC	1ª FASE CRÔNICA
25	WV	33	M	LINF	3ª RECIDIVA
26	FPM	1a6m	M	MPS	
27	MCI	23	M	SMD	
28	CJA	22	M	SMD	
29	GPS	20	M	SMD	

AAS	- Anemia Aplástica Severa	_____	: 09
LLA	- Leucemia Linfóide Aguda	_____	: 02
LMA	- Leucemia Mielóide Aguda	_____	: 03
LMC	- Leucemia Mielóide Crônica	_____	: 10
LINF	- Linfoma	_____	: 02
MPS	- Mucopolissacaridose Grupo VII	_____	: 01
SMD	- Síndrome Mielodisplásica	_____	: 03
			TOTAL: 29 pacientes

Mediana da idade dos pacientes: 22,5 anos	
Variação: 1a6m - 47 anos	

1. Esquemas de Condicionamento:

Como condicionamento ao Transplante de Medula Óssea (TMO), para prevenção da rejeição ao enxerto, os pacientes receberam os seguintes esquemas⁽⁷³⁾:

1.1 Anemia Aplástica Severa

Os nove pacientes com esta patologia estudados, receberam Bussulfan, na dose de 1 mg/Kg, em quatro doses, num único dia por via oral, e Ciclofosfamida, na dose de 50 mg/Kg/dia durante quatro dias.

Em cinco destes pacientes, além destas drogas, Metilprednisolona foi introduzida, na dose de 20 mg/Kg/dia, durante seis dias.

1.2. Leucemia Linfóide Aguda

Foram estudados dois pacientes com esta patologia, sendo que receberam Irradiação Corporal Total (Total Body Irradiation - TBI) na dose de 400 rads/dia durante três dias, Ciclofosfamida na dose de 120 mg/Kg por dois dias e Metilprednisolona na dose de 20/mg/Kg/dia por seis dias.

1.3. Leucemia Mielóide Aguda

Foram estudados dois pacientes, que receberam esquemas diferentes de condicionamento: um, por apresentar incompatibilidade HLA nos loci Dq e Dr, recebeu Irradiação Corporal Total na dose de 400 rads/dia durante três dias, Ciclofosfamida 60mg/Kg/dia por dois dias e Metilprednisolona 20 mg/Kg/dia durante seis dias; o outro, compatível totalmente com seu doador, recebeu Bussulfan na dose de 4mg/Kg/dia por quatro dias e Ciclofosfamida 60 mg/mg/dia em dois dias.

1.4. Leucemia Mielóide Crônica

Os dez pacientes estudados foram condicionados conforme o seguinte protocolo: oito receberam Bussulfan na dose de 4mg/Kg/dia por quatro dias e Ciclofosfamida na dose de 60mg/Kg/dia, em dois dias; um recebeu Ciclofosfamida na dose de 60 mg/Kg/dia por dois dias + Irradiação Corporal Total na dose de 400 rads/dia por três dias; e um recebeu Bussulfan na dose de 4 mg/Kg/dia por quatro dias + Melfalan na dose de 180 mg/m².

1.5. Linfoma Linfoblástico

Apenas um paciente com linfoma linfoblástico fez parte do estudo, recebendo Irradiação Corporal Total na dose de 400 rads/dia por três dias, com intensificação de 400 rads nos testículos, em dose única, juntamente com Ciclofosfamida

120 mg/Kg por dois dias e MetilPrednisolona 20 mg/Kg/dia por seis dias.

1.6. Mucopolissacaridose do Tipo VII (Síndrome de Sly)

Apenas um paciente com Mucopolissacaridose do Tipo VII foi estudado, e recebeu Irradiação Corporal Total 200 rads durante cinco dias e Ciclofosfamida 120mg/Kg/dia durante dois dias.

1.7. Síndrome Mielodisplásica

Três pacientes fizeram parte do estudo, sendo condicionados com Bussulfan na dose de 4mg/Kg/dia durante quatro dias e Ciclofosfamida na dose de 60 mg/Kg/dia em dois dias.

Os esquemas de condicionamento encontram-se sumarizados na Tabela II.

TABELA II: ESQUEMAS DE CONDICIONAMENTO

Nº	NOME	PATOLOGIA	CONDICIONAMENTO
01	AGS	AAS	Bu + Cic
02	DCO	AAS	Bu + Cic + MPrd
03	DGAC	AAS	Bu + Cic + MPrd
04	IB	AAS	Bu + Cic + MPrd
05	JLSJJ	AAS	Bu + Cic + MPrd
06	JRS	AAS	Bu + Cic
07	MCS	AAS	Bu + Cic + MPrd
08	RT	AAS	Bu + Cic
09	STG	AAS	Bu + Cic
10	PRM	LLA	TBI + Cic + MPrd
11	WSBA	LLA	TBI + Cic + MPrd
12	AAP	LMA	TBI + Cic
13	JMRPC	LMA	Bu + Cic + MTX
14	JRRL	LMA	TBI + MTX + Cic + MPrd
15	AMZ	LMC	Bu + Cic
16	AVG	LMC	Bu + Cic
17	BTA	LMC	Bu + Melf
18	CVB	LMC	Bu + Cic
19	JCP	LMC	Bu + Cic
20	LCS	LMC	Bu + Cic
21	MHC	LMC	TBI + Cic
22	RMS	LMC	Bu + Cic
23	RSS	LMC	Bu + Cic
24	SSX	LMC	Bu + Cic
25	WV	LINF	TBI + Cic + MPrd
26	FPM	MPS	TBI + Cic
27	CJA	SMD	Bu + Cic
28	GPJ	SMD	Bu + Cic
29	MCI	SMD	Bu + Cic

Bu___: Bussulfan
Cic___: Ciclofosfamida
Melf___: Melfalan
MPrd___: Metilprednisolona
MTX___: Metotrexate
TBI___: Irradiação Corporal Total

2. Provas de Compatibilidade:

2.1. Tipagem de antígenos HLA, Tipagem de Antígenos

Eritrocitários e Cultura Mista de Linfócitos :

Tanto no receptor, bem como no doador, foram realizadas tipagens para os antígenos HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA Dr e HLA Dq⁽²⁵⁾ (antígenos classe I e II), para determinação de pares totalmente compatíveis, cultura mista de seus linfócitos⁽²⁶⁾ para determinar a menor resposta reativa entre receptor e possíveis doadores, e tipagens dos sistemas sanguíneos ABO e Rh do par. As técnicas empregadas nos procedimentos descritos foi padronizada pela Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB)⁽⁷⁷⁾.

2.2. Titulação de Iso-hemaglutininas

Os títulos de iso-hemaglutininas anti-A e/ou anti-B (classe IgM) dos pares doador/receptor da medula foram determinados, segundo técnica preconizada pela Associação Americana de Bancos de Sangue⁽⁷⁷⁾, para subsidiarem o estabelecimento da conduta adequada quanto à infusão da medula óssea nos transplantes ABO-incompatíveis^(15,16), a fim de evitar ou diminuir o risco de hemólise de seus eritrócitos maduros (vide tabela III)

**TABELA III: TIPAGEM SANGÜÍNEA E COMPATIBILIDADE HLA
DOADOR X RECEPTOR**

Nº	NOME	TIPO SANGÜÍNEO RECEPTOR	TIPO SANGÜÍNEO DOADOR	COMPATIBILIDADE HLA TOTAL
01	AGS	A+	O+	S
02	DCO	O+	O+	S
03	DGCA	B+	B+	S
04	IB	O+	B+	S
05	JLSJJ	B+	B+	S
06	JRS	A+	O+	S
07	MCS	A+	A+	S
08	RT	A+	A+	S
09	STG	B-	A+	S
10	PRM	B+	B+	S
11	WSBA	A+	AB-	S
12	AAP	A+	B+	N
13	JMRPC	O+	O+	S
14	JRRL	B-	B-	N
15	AMZ	O+	O+	S
16	AVG	O+	O+	S
17	BTA	A+	A+	S
18	CVB	O+	O+	S
19	JCP	A+	O-	S
20	LCS	O+	O+	S
21	MHC	A+	A+	S
22	RMS	A-	O-	S
23	RSS	O+	O+	S
24	SSX	O+	A+	S
25	WV	A+	A-	S
26	FPM	O+	O+	S
27	CJA	O+	A+	S
28	GPS	O+	O+	S
29	MCI	A+	A+	S

PACIENTE Nº 12: Incompatibilidade nos loci B e C
PACIENTE Nº 14: Incompatibilidade nos loci Dr e Dq
S.....: Sim
N.....: Não
A+.....: Tipo Sanguíneo A Positivo
A-.....: Tipo Sanguíneo A Negativo
AB-.....: Tipo Sanguíneo AB Negativo
B+.....: Tipo Sanguíneo B Positivo
B-.....: Tipo Sanguíneo B Negativo
O+.....: Tipo Sanguíneo O Positivo
O-.....: Tipo Sanguíneo O Negativo

3. Obtenção da Medula Óssea

A medula Óssea foi obtida⁽²³⁾ de doador submetido a anestesia geral, coletada da crista ilíaca posterior através de múltiplas punções com agulhas especiais e recolhida em becker contendo heparina (5.000-10.000 UI, conforme o volume coletado) para anticoagulação e soro fisiológico (150-300ml) para diluição.

Posteriormente essa medula foi filtrada em filtro de 170 micrômetros para retirada de coágulos, gorduras e espículas ósseas.

O volume de medula óssea retirado foi calculado de acordo com o peso do receptor (ou seja, retirados 10 a 15 ml de medula óssea do doador, por quilograma de peso do receptor).

Após a filtração, a medula óssea era acondicionada em bolsas de transferência, integrantes de sistema de coleta de doações sanguíneas utilizado em bancos de sangue. Estas bolsas eram plásticas, sem qualquer tipo de solução preservante ou anticoagulante e tinham a capacidade de 300 ml cada uma (Terumo Blood Collect System, Japão). Em média, por transplante, eram necessárias de 3 a 4 destas bolsas para acondicionar a medula coletada. Amostras para contagens de células por método automatizado²⁴ (Coulter Counter, USA) e para realização de cultura bacteriana foram obtidas .

4. Rotina da Avaliação Clínica e Laboratorial para a Indicação das Transfusões

Os pacientes foram submetidos a coletas diárias (pela manhã) de amostras de sangue periférico (oriundo de veia central, cateterizada) e nelas foram realizadas dosagens de hemoglobina, determinação do hematócrito, contagem global de leucócitos e de plaquetas por método automatizado⁽²⁴⁾ (Coulter Counter, USA), além de contagem diferencial de leucócitos em lâmina de extensão sangüínea corada por corante de Leishmann, bem como contagem adicional de plaquetas em câmara de Neubauer, ambas as últimas realizadas através de microscopia óptica.

Concomitantemente à análise dos dados laboratoriais, uma avaliação diária das condições clínicas do paciente com base no seu exame físico, era realizada no período da manhã.

Com estes dois critérios, dados laboratoriais e achados clínicos, é que indicavam-se as transfusões.

5. Transfusões

5.1. Medula Óssea

A medula óssea foi infundida logo após a sua coleta⁽²³⁾, na maioria das vezes sem nenhum tratamento adicional. A única exceção da nossa casuística foi o caso do paciente número 28, tipo sanguíneo O fator Rh positivo, que apresentara título de iso-hemaglutinina anti-A de 1/2048, e cujo doador era do tipo sanguíneo A fator Rh positivo. Esta condição

determinava incompatibilidade ABO-Maior entre doador e receptor, ou seja, as hemácias do doador (com aglutinógenos do tipo A) eram incompatíveis com o soro do receptor (com aglutininas anti-A), estabelecendo risco importante de hemólise intravascular à infusão da medula doada, no receptor. Diante de uma abordagem inicial através de trocas plasmáticas no receptor (paciente número 28) por plasmaférese para redução do título de iso-hemaglutininas⁽¹⁵⁾, sem êxito, optou-se pela deseritrocitação (precipitação e retirada dos eritrócitos maduros) da medula óssea com hidroxietilstarch⁽²⁷⁾, agente precipitante eritrocitário. Após este tratamento da medula, sua infusão foi precedida de corticóide (hidrocortisona) e diurético (furosemida), transcorrendo sem quaisquer sinais de hemólise. Os demais casos de transplantes ABO-Incompatíveis, com incompatibilidade ABO-Maior e títulos de hemaglutininas acima de 1/16, só necessitaram das trocas plasmáticas por plasmaférese⁽¹⁵⁾ e das medidas de suporte à infusão da medula óssea (corticóides, diuréticos e hidratação).

5.2. Transfusões de Plaquetas

Os pacientes receberam, predominantemente, transfusões de plaquetas obtidas por plaquetaférese, oriundas de grupos de doadores da família ou da comunidade⁽²⁸⁾.

Cada concentrado de plaqueta por aférese foi obtido por centrifugação em equipamento de fluxo contínuo (Viva BT798, Dideco, Itália e Vivacell BT798 CE - A, Dideco, Itália), com processamento de volume sanguíneo do doador que variou de 4.000 a 5.000 ml, à velocidade média de 70 a 90 ml/min de retirada com reposição equívolumétrica com soro fisiológico. A anticoagulação foi realizada com solução ACD (Adenina, Citrato e Dextrose) e o tempo do procedimento variou de 50 a 90 minutos, sendo realizado segundo técnica preconizada pelo fabricante do equipamento (User's Manual Dideco).

Com essa técnica, os concentrados de plaquetas obtidos continham uma média de $4,0 \times 10^{11}$ a $6,0 \times 10^{11}$ plaquetas/mm³ (equivalente a 6-10 unidades de concentrado de plaquetas de pool de doadores de banco de sangue).

A estratégia utilizada para transfusão de plaquetas objetivou a manutenção dos níveis plaquetários acima de 30.000/mm³ para garantir um nível hemostático adequado.

Mesmo com níveis plaquetários endógenos acima de 30.000/mm³, os pacientes que apresentaram complicações hemorrágicas ou foram submetidos a procedimentos considerados invasivos, recebiam transfusões profiláticas de plaquetas.

5.3. Transfusão de Hemácias

Os pacientes recebiam concentrados de hemácias obtidos por centrifugação do sangue total (de pool de doadores voluntários do banco de sangue), coletado em sistema de bolsas múltiplas (Terumo Blood Collect System, Japão), conforme técnica preconizada pela Associação Americana de Bancos de Sangue (American Association of Blood Banks-AABB), para manter o hematócrito acima de 30% com objetivo de assegurar adequada oxigenação dos tecidos e manter um padrão hemodinâmico satisfatório.

6. Irradiação dos Hemocomponentes

Todos os concentrados de hemácias e de plaquetas foram irradiados⁽²¹⁾ antes das transfusões, por uma fonte de ^{137}Ce (IBL 437 C, CIS Bio Internacional, França), com liberação de uma dose média de 1.500 rads durante 139 segundos. Com este procedimento, nesta dosagem, promovia-se a perda da capacidade mitótica dos linfócitos imunocompetentes eventualmente presentes nos hemocomponentes a serem transfundidos, evitando-se a agressão destas células ao hospedeiro imunodeprimido, estabelecendo-se, desta forma, profilaxia ao GVHD transfusional.

7. Recuperação Hematopoética

O dia da infusão da medula foi considerado como dia 0.

A reconstituição hematopoética⁽²⁹⁻³¹⁾, ou "pega" da medula, foi considerada como o 1º de 3 dias consecutivos em que a contagem dos granulócitos do sangue periférico fosse maior ou igual a 500/mm³ (Banaji, 1989⁽⁵⁰⁾).

8. Independência das Transfusões Plaquetárias

Os pacientes foram considerados independentes das transfusões de plaquetas⁽³¹⁾ quando apresentavam uma contagem plaquetária maior ou igual a 30.000 / mm³ por 2 dias consecutivos num intervalo mínimo de uma semana sem transfusões de plaquetas (Banaji, 1989⁽⁵⁰⁾).

RESULTADOS

IV - RESULTADOS

1. Compatibilidade Sanguínea

A compatibilidade sanguínea ABO, entre doadores e receptores da medula óssea, apresentou o seguinte aspecto:

- dezoito doadores (62%) tinham os sistemas sanguíneos ABO e Rh compatíveis com seus respectivos receptores.

- onze doadores (38%) apresentavam alguma diferença nos sistemas ABO e Rh com seus respectivos receptores, como se segue:

a) quatro receptores (13,4%) tinham incompatibilidade ABO menor com seus respectivos doadores, ou seja, o plasma do doador era incompatível com as hemácias do receptor. Esses pacientes receberam a medula óssea sem qualquer tratamento, não apresentando quaisquer intercorrências.

b) sete receptores (24,1%) tinham incompatibilidade ABO maior com seus respectivos doadores, ou seja, as hemácias do doador eram incompatíveis com o plasma do receptor .

A tabela IV demonstra a distribuição dos transplantes ABO-incompatíveis entre doadores e receptores, relacionando a titulação das iso-hemaglutininas realizada em amostras de sangue dos pacientes pré e pós as sessões de plasmáfereze e/ou deseritrocitação da medula óssea.

TABELA IV: TRANSPLANTES COM INCOMPATIBILIDADE SANGUÍNEA ABO

Nº	NOME	INCOMPATIBILIDADE ABO-MAIOR		PLASMAFÉRESE		OUTROS
		R	D	TIT PRÉ	PÓS	
01	AGS	A+	B+	16	N	-
12	AAP	A+	B+	64	32	-
27	CJA	O+	A+	2048	1024	DESERITR
04	IB	O+	B+	256	16	-
24	SSX	O+	A+	128	16	-
09	STG	B-	A+	1024	512	1º PROC
				512	128	2º PROC
				128	64	3º PROC
11	WSBA	A+	AB-	8	N	
D.....:Doador R.....:Receptor DESERIT.....:Deseritrocitação da Medula Óssea PROC.....:Procedimento TIT.....:Título de Anticorpo N.....:Não Realizado						

2. Compatibilidade HLA

A maioria dos pacientes apresentou compatibilidade HLA total nos loci A, B, C, Dr e Dq em relação aos seus doadores de medula, com exceção aos pacientes AAP e JRRL, que tinham disparidades nos loci B e C, e Dr e Dq, respectivamente.

3. Viabilização dos Transplantes ABO-Incompatíveis pelas Trocas Plasmáticas

Os níveis de anticorpos circulantes, abaixo dos quais, não há reação transfusional hemolítica, não são precisamente conhecidos. Estudos demonstram^(16,84) que o título 1/16 de iso-hemaglutininas no receptor (incompatíveis com as hemácias do doador), é seguro em transplantes ABO-Incompatíveis, embora mesmo com este título possa haver desde hemólise moderada à severa em alguns casos⁽¹⁶⁾. Na nossa casuística tivemos um paciente (número 09), onde as trocas plasmáticas realizadas baixaram o título inicial de 1/1024 para o título final de 1/64 e diante de seu quadro clínico complicado, após ponderação dos riscos/benefícios, optou-se pela infusão da medula mesmo com o título de iso-hemaglutininas elevado (1/64). Apesar de todas as medidas de suporte (administração de corticóide, diurético e hidratação) houve hemólise importante, contudo, sem maiores consequências, havendo posterior sucesso do transplante.

O paciente número 24 apresentou uma queda significativa do título de anti-A com uma única sessão de plasmaférese (título pré procedimento de 1/128 e pós procedimento 1/16), sendo então transplantado.

Os pacientes números 01 e 11 não foram submetidos à qualquer tipo de procedimento de redução das iso-hemaglutininas circulantes, pois apresentavam títulos de anticorpos menores ou iguais a 1/16 (tabela IV).

4. Índices Transfusionais e Celulares

Os índices transfusionais e celulares apresentaram os seguintes resultados:

- contagem basal de plaquetas do paciente (obtida no período pré-transplante imediato): mediana de 72.000 plaquetas/mm³, variando de 4.000 à 859.000/mm³.
- o nº de unidades de concentrados de hemácias transfundidos: mediana de 05 unidades, variando de 0 à 22 unidades.
- o nº de unidades de concentrados de plaquetas transfundidos:
 - * concentrados de plaquetas obtidos por aférese: mediana de 9 unidades, variando de 03 a 55 unidades.
 - * concentrados de plaquetas oriundos do "pool" de doadores do banco de sangue: mediana de 30 unidades, variando de 10 a 102 unidades.

Observação: Todos os pacientes estudados (100%) receberam transfusões de concentrados de plaquetas obtidos por aférese. Entretanto, apenas 24,1% desta casuística recebeu adicionalmente, concentrados de plaquetas obtido do pool de doadores do banco de sangue. A diferença nas medianas e as variações entre as diferentes fontes de obtenção das plaquetas é explicada pelo fato de que uma unidade de concentrado de plaquetas obtido por aférese equivale à cerca de 10-12 unidades de concentrado de plaquetas obtidas do pool de doadores.

5. Tempo de Independência Plaquetária

- tempo de independência das transfusões plaquetárias (quando os pacientes efetivamente não recebiam mais transfusões de concentrados de plaquetas): mediana de 21 dias, variando de 08 à 83 dias.

6. Recuperação Hematopoética

- tempo necessário para se obter a contagem maior ou igual à $500 \text{ granulócitos/mm}^3$ em sangue periférico: mediana de 17 dias, variando de 08 à 33 dias, a partir do dia 0 (infusão da medula).
- tempo necessário para se alcançar $1000/\text{mm}^3$ ou mais granulócitos em sangue periférico: mediana de 18 dias,

variando de 14 à 38 dias, a partir do dia 0 (infusão da medula).

7. Número de Células Nucleadas Infundido

- o número de células nucleadas infundido nos receptores teve uma mediana de $3,0 \times 10^8$ cels/mm³, variando de $1,5$ à $6,4 \times 10^8$ cels/mm³, proporcionalmente ao peso dos pacientes.

A Tabela V sumariza os índices transfusionais e celulares.

TABELA V: ÍNDICES TRANSFUSIONAIS E CELULARES

Nº	NOME	CONTAGEM PTsBASAL (mm ³)	NºUN PT	NºUN HEM	TEMPO IND PT (d)	TEMPO G 500 (mm ³)	TEMPO G 1000 (mm ³)	Nº CELS M.O.INF (x10 ⁸)
01	AGS	5000	06AF	03	21	14	15	1,7
02	DCO	11000	09AF	04	24	15	16	5,9
03	DGCA	5000	55AF	22	N.A.	17	21	3,0
04	IB	6000	27AF					
			60PT	10	27	15	18	5,6
05	JLJJ	6000	14AF	05	19	13	23	4,2
06	JRS	10000	05AF					
			10PT	03	20	17	18	2,7
07	MCS	7000	08AF					
			23PT	03	23	16	18	2,0
08	RT	9000	08AF	02	21	17	18	6,4
09	STG	17000	08AF					
			102PT	10	15	14	18	4,3
10	PRM	290000	10AF	00	23	17	18	4,0
11	WSBA	135000	28AF	11	83	17	18	4,0
12	AAP	230000	14AF	05	N.A.	N.A.	N.A.	3,8
13	JMPC	66000	48AF	11	20	17	18	2,8
14	JRRL	26000	40AF	21	N.A.	N.A.	N.A.	2,6
15	AMZ	746000	06AF	03	22	19	20	4,4
16	AVG	113000	06AF	01	27	16	21	3,0
17	BTA	427000	03AF	00	08	08	14	3,5
18	CVB	101000	06AF	06	22	20	20	2,6
19	JCP	72000	35AF	14	23	21	24	2,1
20	LCS	859000	14AF	02	70	20	23	4,8
21	MHC	201000	48AF	14	N.A.	33	38	2,3
22	RMS	269000	03AF	02	21	19	20	2,9
23	RSS	160000	07AF	00	22	15	17	2,5
24	SSX	236000	14AF	13	24	17	23	5,7
25	WV	329000	04AF	05	26	19	23	2,8
26	FPM	198000	09AF	04	33	28	36	5,4
27	CJA	6000	14AF	13	19	13	14	1,9
28	GPS	4000	05AF					
			10PT	10	17	14	15	1,5
29	MCI	10000	12AF					
			37PT	18	N.A.	23	24	2,4

AF.....:Concentrado de Plaquetas Obtido por Aférese

G.....:Granulócito

HEM.....:Concentrado de Hemácias

IND.....:Independência de Transfusões

INF.....:Infundidas

M.O.....:Medula Óssea

N.A.....:Não Alcançada

PT.....:Concentrado de Plaquetas de Pool de Doadores

PTs.....:Plaquetas

8. Tempo de Sobrevida Alcançado

A tabela número VI demonstra a evolução dos pacientes:

TABELA VI: EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS

Nº	NOME	GVHD AGUDO	GVHD CRÔNICO	EVOLUÇÃO CLÍNICA
01	AGS	S	S	SOBREVIDA + 06 MESES DO TMO
02	DCO	S	S	SOBREVIDA + 08 MESES DO TMO
03	DGAC	S	S	ÓBITO-HEMORRAGIA CEREBRAL
04	IB	S	N.A.	SOBREVIDA + 04 MESES DO TMO
05	JLSJJ	N	S	SOBREVIDA + 20 MESES DO TMO
06	JRS	N	S	ÓBITO-TOXOPLASMOSE DISSEM
07	MCS	N	S	SOBREVIDA + 15 MESES DO TMO
08	RT	S	S	ÓBITO-SEPTICEMIA
09	STG	N	N	SOBREVIDA + 11 MESES DO TMO
10	PRM	S	N.A.	ÓBITO-PNEUMONITE POR CMV
11	WSBA	S	S	SOBREVIDA + 09 MESES DO TMO
12	AAP	N.A.	N.A.	ÓBITO-EDEMA AGUDO DO PULMÃO
13	JMRPC	S	S	SOBREVIDA + 12 MESES DO TMO
14	JRRL	S	N.A.	ÓBITO-BRONCOPNEUMONIA
15	AMZ	S	S	SOBREVIDA + 09 MESES DO TMO
16	AVG	S	S	SOBREVIDA + 08 MESES DO TMO
17	BTA	S	N.A.	SOBREVIDA + 04 MESES DO TMO
18	CVB	S	S	SOBREVIDA + 16 MESES DO TMO
19	JCP	S	N	ÓBITO-PCR NA PASSAGEM C.H.
20	LCS	S	S	ÓBITO-BRONCOPNEUMONIA
21	MHC	S	N.A.	ÓBITO-PNEUMONITE POR CMV
22	RMS	N	S	SOBREVIDA + 17 MESES DO TMO
23	RSS	N	N	SOBREVIDA + 06 MESES DO TMO
24	SSX	N	S	SOBREVIDA + 15 MESES DO TMO
25	WV	S	S	SOBREVIDA + 13 MESES DO TMO
26	FPM	S	N.A.	ÓBITO-PNEUMONITE IDIOPÁTICA
27	CJA	N	N	REJEIÇÃO DO TMO
28	GPS	N	N	ÓBITO-SEPTICEMIA
29	MCI	S	N.A.	ÓBITO-PNEUMONITE P.CARINII

C.H.....:Catéter de Hickman				
CMV.....:Citomégalo vírus				
DISSEM.....:Disseminada				
GVHD.....:Doença do Enxerto Versus o Hospedeiro				
N.....:Não				
N.A.....:Não Avaliável				
PCR.....:Parada Cárdio-Respiratória				
P.CARINII.....:Pneumocysti Carinii				

Observação: Dos vinte e nove pacientes observados, dezessete (58,6%) permaneciam vivos no momento da análise dos dados (Outubro de 1992), numa mediana de sobrevida livre de doença de 09 meses. Doze pacientes (41,4%) faleceram.

8.1. Causa dos Óbitos:

- infecção/septicemia - 06/12 : 50%
- pneumonia intersticial por citomegalovírus - 02/12 : 16,7%
- pneumonia por **Pneumocysti carinii** - 01/12 : 8,3%
- hemorragia cerebral - 01/12 : 8,3%
- cardíaca - 02/12 : 16,7%

Observação: A avaliação da sobrevida dos pacientes teve por base o período compreendido entre o dia do transplante (dia 0), até o momento da realização da análise dos dados (outubro/92)

DISCUSSÃO

V - DISCUSSÃO

Os pacientes da nossa casuística tinham indicação formal para o Transplante de Medula Óssea (TMO), devido ao mau prognóstico da evolução de suas doenças.

Todos os pacientes portadores de Anemia Aplástica Severa (AAS) e a maioria dos demais pacientes com outras patologias, já haviam recebido grande quantidade de transfusões de hemocomponentes ao longo do curso da doença de base.

Nos pacientes com AAS, sobretudo, este fato representa risco adicional na rejeição da medula transplantada e na refratariedade às transfusões de concentrados de plaquetas⁽³³⁾, presumivelmente pela imunização aos antígenos do Complexo de Histocompatibilidade Menor (antígenos não HLA). Os pacientes, nesta situação, apresentam uma capacidade relativamente intacta de responder ao estímulo imunológico⁽³⁴⁾ e, mesmo com o regime de condicionamento, preservam alguma responsividade imune endógena ou não são intensivamente imunossuprimidos.

Os antígenos do Complexo de Histocompatibilidade Menor (antígenos não HLA), apesar de herdados geneticamente, não estão localizados no mesmo locus dos antígenos de Histocompatibilidade Maior (antígenos HLA, implicados na compatibilidade entre doador e receptor) e estão associados, basicamente na AAS, à uma alta probabilidade de imunização

pelos hemocomponentes doados por membros familiares previamente ao TMO.

Tivemos, portanto, a preocupação de não transfundirmos componentes sanguíneos oriundos de doadores de grau de parentesco próximo (pais, irmãos) dos pacientes portadores de AAS, para evitarmos a sensibilização aos antígenos do Complexo de Histocompatibilidade Menor (antígenos não-HLA) e também aos antígenos do Complexo de Histocompatibilidade Maior (antígenos HLA). Uma situação onde estivemos autorizados a proceder transfusões com componentes do sangue derivados da família do paciente antes do transplante (basicamente concentrado de plaquetas obtidos por aférese) foi diante de sangramentos que potencialmente ameaçavam a vida do paciente; neste caso, havia refratariedade às transfusões de concentrados de plaquetas de doadores não-relacionados, ou seja, não havia incremento da contagem plaquetária após essas transfusões.

Sabe-se que, no período pós-TMO, os requerimentos transfusionais são limitados às primeiras semanas antes da recuperação da função medular hematopoética.

Estabelecemos, portanto, para todos os pacientes da casuística, uma estratégia que consistiu em transfusões profiláticas de concentrados de plaquetas para manter níveis plaquetários acima de 30.000 mm^3 , ou transfusões terapêuticas mesmo quando a contagem de plaquetas circulantes do paciente estivesse acima de 30.000 mm^3 e este apresentasse manifestações hemorrágicas ou fosse submetido a

procedimentos invasivos (biópsias, endoscopias, punções líquóricas, etc).

Esta abordagem, foi diferente da relatada na literatura⁽⁴⁹⁾, que considera níveis plaquetários abaixo de 20.000 mm^3 para a indicação de transfusão profilática de plaquetas.

Todavia, devido à tendência hemorrágica aumentada que os pacientes do TMO apresentam, atribuída por exemplo, à alta incidência de mucosite severa no trato gastrintestinal, secundária ao regime de condicionamento⁽⁷³⁾, adotou-se tal estratégia.

Observamos a presença de sangramento em três indivíduos com contagens plaquetárias acima de 30.000 mm^3 . Estes pacientes desenvolveram cistite hemorrágica secundária a ciclofosfamida, o que tem sido relatado na literatura⁽⁷³⁾.

Adotamos também as transfusões de concentrados de hemácias com o objetivo de mantermos o teor de hemoglobina dos pacientes acima de 10 g/dl, para um adequado aporte de oxigenação dos tecidos, sobretudo nos pacientes que desenvolveram infecções pulmonares.

Além disso, por mecanismo não muito bem estabelecido, estudos mostram que pacientes plaquetopênicos apresentam uma menor tendência às hemorragias quando os níveis de hemoglobina estão maiores ou iguais a 10 g/dl.

Com base nesta estratégia, utilizamos preferencialmente concentrado de plaquetas obtidos por aférese nas transfusões de plaquetas, pelas vantagens adicionais que o procedimento representa devido ao menor número de doadores necessários para atingir níveis terapêuticos e à menor exposição aos diferentes antígenos, o que pode ser útil particularmente na prevenção da aloimunização aos anticorpos antiplaquetários relacionados ou não, ao Complexo de Histocompatibilidade Maior e na prevenção de doenças infecciosas transmitidas através da transfusão do sangue e hemoderivados⁽¹²⁾.

Em média, obtivemos cerca de seis a dez unidades de concentrado de plaquetas dos doadores, o que na maioria dos casos permitiu um ritmo de transfusão de uma unidade de concentrado de plaquetas por aférese/dia, num período médio de vinte e dois dias.

Este score é bem menor do que foi atingido pelo grupo de Seattle⁽⁵⁰⁾, o que está relacionado ao uso quase exclusivo de concentrados de plaquetas obtidos por aférese..

Em três casos pudemos observar um aumento da média de transfusão de uma unidade de concentrado de plaquetas por aférese/dia para duas unidades/dia.

O primeiro caso foi do paciente número 16, cuja doença de base era uma leucemia mielóide crônica agudizada, que desenvolveu um quadro de Doença do Enxerto Versus o Hospedeiro (GVHD) de grau acentuado, a nível de estômago. Passou a receber duas unidades de concentrados de plaquetas por aférese/dia até que o GVHD fora controlado, o que

representou, diante da regressão do distúrbio, um retorno às necessidades de transfusões de uma unidade de plaquetas obtidas por aférese/dia.

O segundo caso foi do paciente número 03, portador de Anemia Aplástica Severa, que teve um incremento das suas necessidades transfusionais para duas unidades de concentrado de plaquetas por aférese/dia, devido ao desenvolvimento de pneumonite intersticial por fungos, apresentando, posteriormente, hemorragia em Sistema Nervoso Central, com êxito letal.

O terceiro caso de aumento do ritmo das transfusões para duas unidades de concentrado de plaquetas por aférese/dia, foi do paciente número 14, cujo diagnóstico era de leucemia mielóide aguda, que apresentava compatibilidade parcial com seu doador dentro do Complexo de Histocompatibilidade Maior, o que condicionou o desenvolvimento de GVHD intenso e conseqüente septicemia fúngica e óbito.

Observamos, em dois pacientes (números 06 e 07), portadores de Anemia Aplástica Severa, um requerimento transfusional de uma unidade de concentrado de plaquetas por aférese a cada dois a três dias (menor se comparado com outros pacientes da casuística), fato este relacionado aos seus reduzidos tamanhos, já que o incremento plaquetário é função da superfície corporal e a inexistência de demais fatores consumidores de plaquetas (tais como febre, infecções, sangramentos, etc).

Para estimar a recuperação de plaquetas transfundidas no paciente, contagens plaquetárias podem ser comparadas antes e depois da transfusão. Entretanto, complicações variáveis relacionadas à doença do paciente ou à terapia⁽⁵²⁾ podem limitar a interpretação destes testes.

A refratariedade às transfusões de plaquetas pode acontecer em pacientes submetidos à esta terapêutica adjuvante⁽⁴²⁾.

Embora a taxa exata da incidência deste fenômeno seja de difícil determinação devido aos vários critérios utilizados pelos investigadores para documentar a refratariedade plaquetária, estudos demonstram ser de consenso geral que 30% a 70% dos pacientes cronicamente plaquetopênicos politransfundidos se tornam refratários à transfusões de concentrados de plaquetas obtidos de "pool" doadores voluntários^(13,48). Esses pacientes geralmente são seriamente doentes e se tornam refratários por causa da aloimunização contra antígenos associados ao Complexo de Histocompatibilidade Maior (MHC) - antígenos HLA - associados às plaquetas⁽⁴³⁾.

Os pacientes encaminhados ao programa de TMO, na sua grande maioria, já haviam sido previamente transfundidos por diversas vezes.

Documentamos a refratariedade plaquetária pelo estudo das contagens de plaquetas circulantes em sangue periférico de um paciente da nossa casuística (número 13), que inicialmente apresentava-se afebril, sem infecções subjacentes, sem hepatoesplenomegalia, sem sangramentos e sem coagulação intravascular disseminada (situações aonde há grande consumo plaquetário), cujas transfusões de plaquetas não demonstravam rendimento esperado. As contagens foram realizadas imediatamente antes e após uma hora^(39,46) da transfusão de concentrado de plaquetas por aférese.

Diante dos baixos índices do incremento plaquetário⁽⁵¹⁾ apontados pela avaliação realizada e afastando as variáveis clínicas(já citadas) e terapêuticas (como o uso determinados antimicrobianos tais como a anfotericina B), caracterizamos a refratariedade às transfusões de plaquetas, atribuída à aloimunização aos antígenos HLA

A abordagem inicial foi a introdução de gamaglobulina intravenosa em altas doses, pela sua conhecida ação benéfica em alguns pacientes com púrpura trombocitopênica imune⁽⁵⁹⁾, apesar do mecanismo exato não ser conhecido, acreditando-se que esteja associado à um bloqueio no sistema reticuloendotelial⁽⁴⁰⁾. Contudo, não obtivemos resultados satisfatórios com essa medida, fato concordante com a literatura⁽⁴¹⁾.

Optamos então pela transfusão de plaquetas de doadores com o sistema HLA compatível com o paciente^(42,47), recrutados entre os membros familiares, obtendo-se então significativo incremento plaquetário.

A profilaxia da aloimunização plaqueta-específica está bem estabelecida⁽⁴²⁾. A redução da exposição do paciente aos antígenos dos doadores de plaquetas pela limitação do número desses doadores, a limitação do número de transfusões e a utilização de hemocomponentes pobres em leucócitos são talvez as mais factíveis no nosso meio, devido à fatores econômicos.

Adotamos a redução da exposição aos antígenos dos doadores de plaquetas pela utilização preferencial de concentrados de plaquetas obtidos por aférese.

A depleção de leucócitos dos hemocomponentes a serem transfundidos não foi praticada, já que, pelo método convencional de centrifugação/sedimentação, a remoção dos leucócitos não é totalmente eficaz, apresentando uma taxa remanescente de 10 a 15% dos leucócitos⁽⁴⁴⁾, impondo uma perda de plaquetas e eritrócitos significativa.

Outra alternativa para a obtenção de hemocomponentes pobres em leucócitos é o uso de filtros de depleção leucocitária⁽⁷⁵⁾, embora uma questão prática ainda restrinja o seu emprego e está associada ao número de leucócitos que deva ser depletado e, ainda, se este número pode ser efetivamente alcançado por estes filtros⁽⁴⁵⁾. Além disso, os elevados custos inviabilizaram a sua utilização. Entretanto,

estudos em desenvolvimento prometem grandes avanços nesta área.

As vantagens com a adoção dessas medidas profiláticas não só residem na profilaxia da aloimunização aos antígenos do sistema HLA, como também, na profilaxia de infecções transmissíveis pela transfusão sanguínea (como a infecção pelo citomegalovírus), sendo particularmente interessante, a depleção de leucócitos dos hemocomponentes⁽⁵³⁾, já que estas células estão intimamente implicadas como vetores destas infecções.

Sabe-se que a maioria das infecções pelo CMV desenvolvida pelos pacientes submetidos ao TMO, está relacionada com reativações virais devido à severa imunossupressão à que estão sujeitos⁽⁷³⁾.

Contudo, naqueles pacientes CMV-negativos com doadores de medula também CMV-negativos, a infecção primária por este agente pode ser satisfatoriamente prevenida, com a utilização de concentrado de plaquetas pobre em leucócitos e transfusão de concentrado de hemácias de doadores CMV-negativos⁽⁵⁴⁾.

Os linfócitos imunocompetentes existentes nos derivados do sangue são capazes de iniciar reações imunológicas contra os antígenos teciduais dos receptores de transfusões sanguíneas que se encontram severamente imussuprimidos, sendo particularmente severa a Doença do Enxerto Versus o Hospedeiro (GVHD) ^(55,56).

A irradiação gama dos produtos sanguíneos está indicada para prevenir o GVHD induzido pelas transfusões em pacientes susceptíveis, tais como receptores de TMO⁽⁵⁷⁾.

Irradiamos todos os hemocomponentes a serem transfundidos nos nossos pacientes, a partir da internação hospitalar desses indivíduos para o programa de transplante.

A dose média de 1500 rads por 139 segundos⁽⁵⁸⁾, fornecida por fonte de ^{137}Ce , utilizada em cada hemocomponente a ser transfundido, foi suficiente para abolir a capacidade mitótica dos linfócitos contaminadores não sendo observado nenhum caso de GVHD pós-transfusional em nossos pacientes

Dos pacientes da casuística que apresentaram incompatibilidade sanguínea com seus respectivos doadores de medula óssea, sete deles tinham incompatibilidade ABO-maior, numa frequência compatível com a da literatura, ou seja, de 15 a 25% dos transplantes realizados.

A incompatibilidade maior é definida pela presença de iso-hemaglutininas no receptor contra antígenos do doador⁽⁸⁵⁾.

O TMO, a despeito da incompatibilidade sanguínea ABO-maior, pode ser realizado. Para isso, são empregadas técnicas tais como as trocas de volumes plasmáticos por plasmaférese⁽³⁵⁾, deseritrocitação com hidroxietilstarch⁽²⁷⁾ e depleção eritocitária⁽³⁶⁾.

Quando o receptor demonstrava títulos de hemaglutininas da classe IgM acima de 1:32, era submetido à plasmaférese para diminuir ou evitar o risco de hemólise⁽³⁵⁾.

Um paciente (número 2710), portador de Síndrome mielodisplásica do tipo sanguíneo O, com título de anti-B de 1:2048 e cujo doador de medula era do tipo sanguíneo B, foi submetido à plasmaférese com resultados insatisfatórios para garantir uma infusão segura da medula óssea.

Optamos então pela deseritrocitação, com o uso de hidroxietilstarch como precipitante das hemácias maduras da medula óssea⁽²⁷⁾ retirando-as, e, conservando as células precursoras hematopoéticas.

Essa alternativa foi adotada pelo fato de que há ausência de antígenos ABH das células pluripotentes da medula óssea⁽³⁷⁾, não oferecendo portanto, risco de hemólise no ato de sua infusão.

A recuperação de células nucleadas obtidas com esta técnica foi da ordem de 82%, semelhante à descrita pelo grupo de TMO da Universidade de Minnesota⁽²⁷⁾.

Não observamos, neste paciente, qualquer sinal clinicamente significante de hemólise.

Tivemos um caso de hemólise importante, mas não fatal, em um paciente (número 09) portador de Anemia Aplástica Severa, do tipo sanguíneo B Rh negativo, com título anti-A IgM de 1:1024 e cujo doador da medula era do tipo sanguíneo A Rh positivo, apesar de termos obtido a redução das

hemaglutininas anti-A deste paciente para o título de 1:64 após três sessões de plasmaférese.

Os demais pacientes com incompatibilidade ABO-maior que foram submetidos à plasmaférese tiveram seus títulos de iso-hemaglutininas da classe IgM reduzidos para 1:16 e não apresentaram sinais de hemólise, com exceção do paciente número 12 cujo título de aglutinina pós-plasmaférese, de 1:32 foi transplantada e também não apresentou sinais clínicos ou laboratoriais de hemólise.

A viabilização dos transplantes com incompatibilidade ABO-maior foi realizada preferencialmente através das trocas plasmáticas por plasmaférese, pois neste tipo de procedimento não há perda de células nucleadas como a perda imposta pela manipulação da medula com o hidoxietilstarch⁽²⁷⁾.

Nos transplantes ABO-incompatíveis pode haver a persistência no receptor, de anticorpos que agriam os eritrócitos do tipo sanguíneo do doador da medula, prolongando o estabelecimento da auto-suficiência na manutenção dos níveis eritrocitários, o que resulta numa necessidade prolongada de transfusões de hemácias⁽³⁸⁾.

Não observamos esta complicação em nossos pacientes, o que em parte pode ser atribuído à administração de sangue compatível simultaneamente com os tipos sanguíneos do receptor e do doador da medula óssea⁽⁶⁰⁾. Além disso, a recuperação da função hematopoética medular atingida pelos

pacientes não foi significativamente diferente da apontada pela literatura^(61,62).

O impacto do Transplante de Medula Óssea na medicina transfusional é substancial; mais ainda, é fundamental antecipar-se à todos os problemas possíveis para integrar a hemoterapia ao plano total de tratamento, de modo a promover uma evolução do paciente o mais tranqüila possível, para que o sucesso do transplante não seja prejudicado por erros facilmente previsíveis.

CONCLUSÕES

VI - CONCLUSÕES

- 1- Não foi possível estabelecer um padrão único de perfil transfusional dos pacientes transplantados devido a múltiplos fatores, dos quais os mais evidentes foram: o tipo de doença de base, a presença de intercorrências clínicas (febre, hemorragias, visceromegalias, grau e tipo de acometimento do GVHD), utilização de drogas antimicrobianas tais como o DHPG e a anfotericina B e o tempo para a recuperação da função da medula transplantada.
- 2- As técnicas e parâmetros laboratoriais foram adequados para o seguimento do paciente, fornecendo subsídios importantes para a indicação das transfusões.
- 3- O suporte transfusional dos pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea foi de grande importância para assegurar a sobrevivência dos mesmos durante a fase de insuficiência medular transitória, quer na prevenção de sangramentos, pelas transfusões profiláticas de concentrados de plaquetas, quer na manutenção de níveis satisfatórios de hemoglobina supridos pelas transfusões de concentrados de hemácias.

- 4- A refratariedade às transfusões plaquetárias pode ocorrer nos pacientes submetidos ao TMO, estando associada à presença de anticorpos anti-HLA, e as transfusões de concentrados de plaquetas obtidos de doadores HLA-compatíveis (membros da família do paciente) melhoraram o rendimento transfusional deste hemocomponente nesta situação.
- 5- Os pacientes que não apresentaram compatibilidade HLA nos loci A, B, C, Dr e Dq, além de desenvolverem grau intenso de GVHD, tiveram necessidade aumentada de transfusões sobretudo de concentrado de plaquetas.
- 6- A formação de grupo de doadores de plaquetas por aférese relacionado ao paciente em programa de TMO foi fundamental no processo de transfusões de concentrados de plaquetas.
- 7- Os transplantes ABO-Incompatíveis foram viáveis devido ao emprego de técnicas de trocas plasmáticas para diminuição dos níveis de iso-hemaglutininas do receptor da medula ou de deseritrocitação da medula óssea do doador, sendo que a hemólise, quando existiu, não prejudicou o sucesso do transplante, nem esteve relacionada com a causa de óbitos.

RESUMO

VII - RESUMO

Vinte e nove pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea Alogênico foram analisados num estudo dirigido às transfusões de hemocomponentes, desde o período pré-transplante até o momento da alta hospitalar, que na maioria das vezes coincidiu com a independência às transfusões. Não houve um padrão único de requerimento transfusional e os fatores que determinaram este fato foram múltiplos. O tipo de doença de base, intercorrências clínicas e a presença da Doença do Enxerto Versus o Hospedeiro estiveram relacionados. As técnicas laboratoriais empregadas na rotina de avaliação dos pacientes ofereceram subsídio adequado, para em conjunto com o exame clínico, proporcionarem parâmetros decisivos na indicação das transfusões sangüíneas. Alguns pacientes apresentaram incompatibilidade ao sistema de grupo sangüíneo ABO com os seus respectivos doadores de medula, fato que não impediu a realização do transplante, devido ao emprego de métodos que permitiram superar esta dificuldade. Foi observada refratariedade às transfusões de concentrados de plaquetas em poucos pacientes da casuística, atribuída à presença de anticorpos contra antígenos do sistema de histocompatibilidade leucocitária humana (HLA). As transfusões de plaquetas obtidas de doadores com o sistema HLA compatível, membros familiares, foram eficazes nestes casos. O tempo de recuperação da função hematopoética da medula transplantada foi similar ao descrito na literatura.

ABSTRACT

VIII - ABSTRACT

29 patients who underwent Allogeneic Bone Marrow Transplantation (Allo BMT) were analyzed regarding the need for transfusion of blood components from admission the date of discharge. Most of the time the discharge coincided with blood components transfusion independence. There was no specific pattern of blood products transfusion among these patients. The need for transfusion could be ascribed to the presence of several factors like baseline disease, clinical complications and graft versus host disease. Routine clinical parameters and laboratory techniques were adequate to indicate the need for transfusion of blood components. Some of the patients were ABO incompatible with their respective marrow donors. We observed no adverse consequence for the outcome of these BMT procedures after the use of routine techniques to overcome this incompatibility. Few patients were refractory to platelet transfusions that was ascribed to HLA directed antibodies. The use of HLA compatible platelet donors (family members) provided adequate platelet support in these cases. The time to hematopoietic recovery was compatible to the found in the international literature.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - HANSEN, J.A.; CLIFT, R.A.; THOMAS, E.D.; BUCKNER, C.D.; STORB, R.; GIBLETT, E.R.: Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia **N Engl J Med** 1980, 303 565-7

- 2 - GLUKMAN, E.; HOROWITZ, M.M.; CHAMPLIN, R.; HOWS, J.M.; BACIGALUPO, A.; BIGGS, J.C.; CAMITTA, B.M.; GALE, R.P.; GORDON-SMITH, E.C.; MARMONT, A.M.; RAMSAY, N.K.C.; RIMM, A.A.; ROZMAN, C.; SPECK, B.; BORTIN, M.M.: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. **Blood** 1982, 72:1 269-75

- 3 - MARTIN, P.J.: Determinants of engraftment after allogeneic marrow transplantation (Editorial). **Blood** 1992, 79:7 1647-50

- 4 - ANASETTI, C.; DONEY, K.; STORB, R.; MEYERS, J.; BUCKNER, C.D.; APPELBAUM, F.; SULLIVAN, K.; CLIFT, R.; DEEG, J.; FEFER, A.; MARTIN, P.; SINGER, J.; WITHERSPOON, R.; THOMAS, E.D.: Marrow transplantation for severe aplastic anemia. Long-term outcome of fifty "untransfused" patients. **Ann Int Med** 1986, 104:4 461-662

- 5 - SULLIVAN,K.M.: Acute and chronic graft-versus-host disease in man. **Int J Cell Cloning** 1986,4 42-93 Suppl 1 (1986)
- 6 - GLUCKESBERG,H.; STORB,R.; FEFER,A.;THOMAS,E.D.:Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recepients of marrow from HLA-matched sibling donor. **Transplantation** 1974,18 295-304
- 7 - CAPON,S.M.; DePOND,W.D.;TYAN,D.B. et al: Transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent patient. **Ann Intern Med** 1991,114 1025-6
- 8 - WINSTON,D.J.; GALE,R.P.; MEYER,D.V.; YOUNG,L.S.: Infectious complications of bone marrow transplantation. **Medicine** 1979,58:1 1-31
- 9 - MEYERS,J.D.; SPENCER,H.C.Jr.; WATTS,J.C.,et al: Cytomegalovirus pneumonia after human marrow transplantation. **Ann Intern Med** 1975,82 181-8
- 10 - BUSCH,P.A.; KARP,J.E.; MERZ,W.G. et al: Favorable outcome of invasive aspergillosis in patients in acute leukemia. **J Clin Oncol**:5 1985-87

- 11 - ROSSI,E.C.; SIMON,T.L.; MOSS,G.S. (EDS.) WILLIAMS E WILKINS, BALTIMORE: Principles of Transfusion Medicine 1990 511-19

- 12 - BRAND,A.; CLAAS,F.H.; FALKENBURG,J.H.F.; VAN ROOD,J.J.; EERNISSE,J.G.: Blood component therapy in bone marrow transplantation. **Seminars in Hematology** 1984,21:2 141-155

- 13 - SLICHTER,S.J.Prevention of platelet alloimmunization. In: Murawski K,Peeton F (eds).Transfusion medicine: Recent technological advances New York: Alan R Liss, Inc. 1986:83-116

- 14 - DEEG,H.G.; SELF,S.; STORB,R., et al. Decreasead incidence of marrow graft rejection in patients with severe aplastic anemia:Changing impact of risk factors. **Blood** 1986,68 1363-68

- 15 - BERKMAN, E.M.; CAPLAN,S.; KIM,C.S.: ABO-incompatible bone marrow transplantation: preparation by plasma exchange and in vivo antibody absorpition. **Transfusion** 1978,18 504-8

- 16 - BECKNER,C.D.; CLIFT,R.A.; SANDERS,J.E.; WILLIAMS,B.; GRAY,M.; STORB,R and THOMAS,E.D.: ABO-incompatibile marrow transplants. **Transplantation** 1978,26:4 233-38

- 17 - MINTZ,P.D.: Autologous transfusion endorsed. **JAMA** 1985,254 507-8
- 18 - SCHIFFER,C.A.; SLICHTER,S.J.: Platelet concentrates from single donors. **N Engl J Med** 1982,307:4 245-48
- 19 - BOCK,M.; HEIM,M.U.; WEINDLER,R.; BILAS,A.; GREITHER,L.;SALAT,C.; MEMPEL,W.: White cell depletion of single-donor platelet preparations by a new adsorption filter. **Transfusion** 1991,31:4 333-39.
- 20 - VERDONCK,L.F.; DEGRAANH,Y.C.; DEKKER,A.W.,et al: Cytomegalovirus seronegative platelets and leukocyte poor red blood cells from random donors can prevent primary cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant** 1987,2 73-8
- 21 - MOROFF,G.; LUBAN,N.L.C.: Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Transfusion** 1992,32:2 102-3
- 22 - ANDERSON,K.C.; GOODNOUGH,L.T.; SAYERS,M.; PISCIOTTO,P.; KURT,S.R.; LANE,T.A.; ANDERSON,C.S.; SILBERSTEIN,L.E.: Variation in blood component irradiation practice:Implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood** 1991,77:10 2096-2102

- 23 - THOMAS,E.D.; STORB,R.; CLIFT,R.A.; FEFER,A.;
JOHNSON,L.F.; NEIMAN,P.E.; LERNER,K.G.; GLUCKESBERG,H.;
BUCKNER,C.D.: Bone marrow transplantation. **N Engl J Med**
1975,292:6 832-43
- 24 - BULL,B.S.; SCHNEIDERMAN,M.A.; BRECHER,G.: Platelet
counts with the coulter counter. **Am J Clin Pathol**
1965,44:6 678-88
- 25 - HLA Class I (ABC) Antigen Typing:RAY JG Jr ed. NIAID
manual of Tissue Typing Techniques, 1979-1980. NIH
Publication № 83-545.Bethesda: US Department of Health
and Human Services, Public Health Service, National
Institutes of Public Health, 1982
- 26 - Mixed Leukocyte Culture (MLC) Test: Mickelson EM,
Hansen JA. The Mixed Lymphocyte Culture (MLC) Reaction.
A Standard Assay for Direct (one way) MLC Testing and
for HLA-D Typing. In: Zachary AA, Braun WE, eds The
AASHT Laboratory Manual. New York: American Society for
Clinical Histocompatibility Testing. 1981:IV; 2-1-38
- 27 - WARKENTIN,P.I.; HILDEN,M.J.; KERSEY,J.H.; RAMSAY,K.C.;
McCULLOUGH,J.: Transplantation of major ABO-
incompatible bone marrow depleted of red cells by
hydroxyethyl starch. **Vox Sang** 1985,48 89-104

- 28 - SCHIFFER,C.A.: Platelet transfusions from single donors. **N Engl J Med** 1982,307:4 245-247
- 29 - HENON,R.; LIANG,H.; BECK-WIRTH,G.; EISENMANN,J.C.; LEPERS,M.; WUNDER,E.; KANDEL,G.: Comparison of hematopoietic and immune recovery after autologous bone marrow or blood stem cell transplants. **Bone Marrow Transplantation** 1992,9 285-91
- 30 - TO,L.B.; ROBERTS,M.M.; HAYLOCK,D.N.; DYSON,P.G.; BRANFORD,A.L.; THORP,D.; HO,J.Q.K.; DART,G.W.; HOVAF,N.; DAVY, M.L.J.; OLWENY,C.L.M.; ABDI,E.; JUTTNER,C.A.: Comparsion of haematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. **Bone Marrow Transplantation** 1992,9 277-84
- 31 - HILL,R.S.; MAZZA,P.; AMOS,D.; BUCNER,C.D.; APPELBAUM,F.R.; MARTIN,P.; STILL,B.J.; SICA,S.; BERENSON,R.; BENSINGER,W.; CLIFT,R.A.; STEWART,P.; DONEY,K.; SANDERS,J.; SINGER,J.; SULLIVAN,K.M.; WHITERSPOON,R.P.; STORB,R.; LIVINGSTON,R.; CHARD,R.; THOMAS,E.D.: Engraftment in 86 patients with lymphoid malignancy after autologous marrow transplantation.

- 32 - BANAJI,M.; BEARMAN,S.I.; BUCKNER,C.D.; CLIFT,R.A.;
BENSINGER,W.I.; PETERSEN,F.B.; SLCHTER,S.;
McGUFFIN,R.W.; SANDER,J.E.; STEWART,P.S.; HILL,R.S.;
DEEG,H.J.; STORB,R.; THOMAS,E.D.: The efcects of
splenectomy on engraftment and platelet transfusion
requirements in patients with chronic myelogenous
leukemia undergoing marrow transplantation. **Am J**
Hematol 1986,22 275-83
- 33 - STORB,R.; THOMAS,E.D.; BUCKNER,D.; CLIFT,R.A.;
DOEG,H.J.; FEFER,A.; GOODEL,B.W.; SALE,G.E.;
SANDERS,J.E.; SINGER, J.; STEWART,P.; WEIDEN,P.L.;
Marrow Transplantation in Thirty "Untransfused"
Patients with Severe Aplastic Anemia. **An Int Med** 1980;
92:30-36
- 34 - WARREN,R.P.; STORB,R.;THOMAS,E.D.; SU,P.J.;
MICKELSON,E.M.; WEIDEN,P.L. Autoimmune and Aloimune
Phenomena in Patients with Aplastic Anemia:Cytotoxicity
against Autologous Lymphocytes from HLA Identical
Sibling. **Blood** 1980; 56:683-9
- 35 - BUSSEL,A.; REVIROU,J.; SCHENMETZLER,C.; DEVERGIE,A.;
GLUCKMAN,E.: Use of Hemapheresis Techiniques in the
Management of Major ABO Incompatible Bone Marrow
Transplantation. **Apheresis** 1990 pages 107-113 Alan
R.Liss, Inc

- 36 - BRAINE,H.G.; SEUSENBRENNER,L.L.; WRIGHT,S.K.;
TUTSCHKA,P.J.; SAVA,R.; SANTOS,G.W. Bone Marrow
Transplantation with Major ABO Blood Group Incompatible
Using Erithrocyte Depletion of Marrow Prior to
Infusion.**Blood** 1982.60:2,420-25
- 37 - HERSHKO,C.; GALE,R.P.; HO,W.; FITCHEN,J.:ABH Antigens
and Bone Marrow Transplantation. **Br J Haemat**
1980;44:65-73
- 38 - HOWS,J.; BEDDOW,K.: GORDON-SMITH,E.;
BRANCH,D.R.; SPRUCE,W; SNIECINSKI,I.; KRAUCE,R.A.;
PETZ,L.D. Donor-Derived Red Blood Cell Antibodies and
Immune Hemolysis after Allogeneic Bone Marrow
Transplantation.**Blood** 1986:67;1,177-181
- 39 - HOGGE,D.E.; DUTCHER,J.P.; AISNER,J.;
SCHIFFER,C.A.:Lymphocytotoxic Antibody is a Predictor
of Response to Random Donor Platelet Transfusion. **Am J**
Hematol 1983;14:363
- 40 - IMBACH,P.; BARANDUM,S.; d'APUZZO,V.; BAUMGARTNER,C.;
HIRT,A.; ROSSI,E.; SCHORRI,M.; VEST,M.;
WAGNER,H.P.:High-Dose Intravenous Gammaglobulin for
Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood. **Lancet**
1981 1:1228-1231

- 41 - SCHIFER,C.A.; HOGGE,D.E.; AISNER,J.; DUTCHER,J.P.;
LEE,E.J.; PAPENBERG,D.:High Dose Intravenous
Gammaglobulin in Alloimmunized Platelet Transfusion
Recipients. **Blood** 1984;64:4;937-940
- 42 - YANKEE,R.A.; GRAMET,F.C.; ROGENTINE,G.N.: Platelet
Transfusion Therapy - The Selection of Compatible
Donors for Refractory Patients by Lymphocyte HLA
Typing. **N Engl J Med** 1969; 281:1208
- 43 - SLICHTER, S.J.: Mechanisms and Management of Platelet
Refractoriness In: Nance,S.J.; eds Transfusion Medicine
in the 1990's, **American Association of Blood Banks**,
Arlington VA:1990
- 44 - HUGES, A.; MIJOVIC,V.; BROZONIC,B.; DAVIES,T.D.:
Leukocyte-Depleted Blood: A Comparison of Cell-Washing
Techniques. **Vox Sang** 1982: 42:145-50.
- 45 - SYNDER,E.L.: Clinical Use of White Cell-Poor Blood
Components (editorial). **Transfusion** 1989; 29:568-71.
- 46 - DALY,P.A.;SCHIFFER,C.A.; AISNER,J.; WIERNICK,P.A.:
Platelet Transfusion Therapy - One-Hour Posttransfusion
Increments are Valuable in Predicting the Need for HLA-
Matched Preparations. **JAMA** 1980; 243:435-8.

- 47 - O'CONNEL,B.A.; LEE,E.J.; ROTHOKO,K.; HUSSEIN,M.A.; SCHIFFER,C.A.: Selection of Histocompatible Aphereris Platelet Donors by Crossmatching Random Donor Platelet Concentrates. **Blood** 1992; 79:527-31.
- 48 - DUTCHER,J.; SCHIFFER,C.A.; AINER,J.; WIERNIK,P.H.: Aloimmunization Following Platelet Transfusion: The Absence of a Dose-Reponse Relationship. **Blood** 1981;57:395-8.
- 49 - Platelet Transfusion Therapy - Consensus Conference. **JAMA** 1987,257:1777-80.
- 50 - HOWS,J.M.; KAFFAE,S; PALMER,S.; HARRIS,D.S.; FAIRHEAD,S.; GORDON-SMITH,E.C.: Regeneration of Peripheral Blood Cells Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia. **Br J Haematol** 1982, 52: 551-558
- 51- SCHIFFER,C.A.; LEE,L.J.; NESS,P.M.; REILLY,J.: Clinical Evaluation of Platelets Concentrates Stored for One to Five Days.**Blood** 1986:67,1591-4.
- 52 - HARKER,L.A.; SHECHTER,S.J.: Platelet and Fibrinogen Consumption in Man. **N Engl J Med** 1972:287;999-1005.
- 53 - WITTE,T.; SCHATTEBERG,A.; VAN DIJK,B.A.; GALAMA,J.; OLTHUIS,H.; VAN DER MEER,J.W.W.; KUNST,V.A.J.M.:

Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection After
Allogeneic Bone Marrow Transplantation by Using
Leukocyte-Poor Random Blood Products from
Cytomegalovirus-Unscreened Blood Bank Donors.
Transplantation 1990;50:964-968 №6.

- 54 - BOWDEN,R.A.; SLICHTER,S.J.; SAYERS,M.H.; MORI,M.;
CAYS,M.J.; MEYERS,J.D.: Use of Leucocyte-Depleted
Platelets and Cytomegalovirus-Seronegative Red Blood
Cells for Prevention of Primary Cytomegalovirus
Infection After Marrow Transplants. **Blood** 78:1;246-
250;1991.
- 55 - ANDERSON,K.C.; WEINSTEIN,H.C.: Transfusion-Associated
Graft-Versus-Host Disease. **N Engl J Med** 1990 323:315
- 56 - VON FLEIDNER,V.; HIGBY,D.J.; KIM,U.: Graft-Versus-Host
Reaction Following Blood Product Transfusion. **Am J Med**
1982; 72:951-61.
- 57 - LEITMAN,S.F.; HOLLAND,P.V.: Irradiation of Blood
Products.Indications and Guidelines. **Transfusion**
1985;25:293-300.
- 58 - FEARON,T.C.; LUBAN,N.L.C.; Practical Dosimetric Aspects
of Blood and Blood Product Irradiation. **Transfusion**
1986;26:457-9.

- 59 - NEWLAND,A.C.; TRELEAVEN,J.G.; MINCHINTON,R.M.,
WATERS,A.H.: High-Dose Intravenous IgG in Adults with
Autoimmune Thrombocytopenia. **Lancet** 1983;1:84.
- 60 - LASKI,L.C.; WARKENTIN,P.I.; KERSEY,J.H.; RAMSAY,N.K.C.;
McGLAVE,P.B.; McCULLOUGH,J.: Hemotherapy in Patients
Undergoing Blood Group Incompatible Bone Marrow
Transplantation. **Transfusion** 1983 23:277-285.
- 61 - ATIKINSON,K.: Reconstruction of the Haematopoietic and
Immune Systems After Marrow Transplantation. **Bone
Marrow Transplantation** 1990 V5, p 209-26.
- 62 - BENSINGER,W.; PETERSEN,F.B.; BANAJI,M.; BUCKNER,C.D.;
CLIFT,R.; SLICHTER,S.J.; STORB,R.; THOMAS,E.D.:
Engraftment and Requirements After Allogeneic Marrow
Transplantation for Patients with Acute Non-Lymphocytic
Leukemia in First Complete Remission. **Bone Marrow
Transplantation** 1989:4;409-14.

- 63 - GATTI,R.A.; MEUWISSEN,H.J.; ALLEN,H.D.; HONG,R.;
GOOD,R.A.: Immunological Reconstitution of Sex Linked
Lymphopenic Immunologic Deficiency. **Lancet** 1968; 2
:1366.
- 64 - CAMITTA,B.M.; THOMAS, E.D.; NATHAN,D.G. ET AL.: A
Prospective Study of Androgeous and Bone Marrow
Transplantation for Treatment of Severe Aplastic
Anemia. **Blood** 1979; 53:504-514.
- 65 - MAZZA,J.J. in: Manual of Clinical Hematology, ed
Little, Brown and Company, Boston, 1990.
- 66 - THOMAS,E.D.; BUCKNER ,C.D.; BANAJI,M. ET AL: 100
Patients with Acute Leukemia Treated by Chemoterapy,
Total Body Irradiation and Allogeneic Marrow
Transplantation. **Blood** 1977; 49:511-533.
- 67 - CHAMPLIN,R.; HO,W.; ARENSON,E.; GALE,R.P.: Allogeneic
Bone Marrow Transplantation for ChronicMyelogenous
Leukemia in Chronic or Accelerated Phase. **Blood** 1982;
60:1038-41.
- 68 - KERSEY,J.; RAMSAY,N.; KIM,T. ET AL.: Allogeneic Bone
Marrow Transplantation in Acute Non-Lymphocytic
Leukemia. **Blood** 1982; 60:400-4.

- 69 - JOHNSON,F.L.; THOMAS,E.D.; CLARK,B.S.; CHAIN,R.L.;
HARMANN,J.R.; STORB,R.A.: A Comparison of Marrow
Transplantation with Chemoterapy for Children with
Acute Lymphoblastic Leukemia in Second or Subsequent
Remission. **N.Engl J Med** 1981; 305:846-51.
- 70 - THOMAS,E.D.: Karnofsky Memorial Lecture.Marrow
Transplantation for Malignant Diseases. **J Clin Oncol**,1:
517-31.
- 71 - O'LEARY,M.; RAMSAY,N.; NESBIT,M. ET AL: Bone Marrow
Transplantation for Non-Hodgkin's Lymphoma in Children
and Young Adults: A Pilot Study. **Am J Med** 1983; 74:497-
501.
- 72 - GREB,S.C.; STREILEN,J.W.: Graft-Versus-Host Reactions:A
Review. **Adv Immunol** 1976, 23:119-221.
- 73 - DULLEY,F.L.: Complicações Precoces no Transplante de
Medula Óssea Alogênico:Análise de 44 Pacientes. Tese
(Doutorado) Fac Med Univ S.Paulo, 1992.
- 74 - McCULLOUGH,J.; ROGERS,G.; DAHL,R. ET AL.: Development
and Operation of a Program to Obtain Volunteer Bone
Marrow Donors Unrelated to the Patient. **Transfusion**
1986:26;309-14.

- 75 - LEIVESTAD, T.: Production of Leucocyte-Poor Blood-Experience with New Disposable Filters. Correspondência Pessoal, Transplantation Immunology Laboratory - Rikshospitalet (State Hospital), Oslo, Noruega, 1982.
- 76 - STORB,R.; PRENTICE,R.L.; THOMAS,E.D.: Marrow Transplantation for the Treatment of Aplastic Anemia:An Analysis of Factors Associated with Graft Rejection. **N Engl J Med** 1977;296:61-6.
- 77 - Technical Manual of the American Association of Blood Banks-Ed: Richard H. Walker 10th Edition 1990 VA - Arlington
- 78 - VON FLIEDNER,V.; HIGBY,D.J.; KIM,U.: Graft-Versus-Host Reaction Following Blood Product Transfusion. **Am J Med** 1982;72:951-961.
- 79 - GLUCKMAN,E.; DEVERGIE,A.; MELO,R. ET AL: Prophylaxis of Herpes Infections After Bone Marrow transplantation by Oral Acyclovir - **Lancet** 1983; 2:706
- 80 - WADE,J.C.; NEWTON,B.; McLAREN,C.; FLUORNOY,N.; KEENEY,R.E.; MEYERS,J.D.: Intravenous Acyclovir to Treat Mucocutaneous Herpes Simplex Virus Infection After Bone Marrow Transplantation. **Ann Intern Med** 1982; 96:265-9.

- 81 - EINHORN,L.; OST,A.: Cytomegalovirus infection of Human Blood Cells. **J Infect Dis** 1984; 149:207
- 82 - WITTE,T.; SCHATTENBERG,A.; VAN DIJK, B.A ET AL: Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Bone Marrow Transplantation by Using Leukocyte-Poor Random Blood Products from Cytomegalovirus-Unscreened Blood-Bank Donors. **Transplantation** 1990; 50:6 964-968
- 83 - DÉCARY,F.; VERHEUT, F.W.A.; VAN HELDEN-HENNINGHEIM,I.: Recognition of a non-HLA-ABC Antigen Present on B and T Lymphocytes and Monocytes only Detectable with the Indirect Immunofluorescence Test. **Vox Sang** 36:150-158, 1979
- 84 - BESSINGER,I.; BUCKNER,C.D.; THOMAS,E.D.; CLIFT,R.A.: ABO-Incompatible Marrow Transplants. **Transplantation** 33:4 427-29, 1982
- 85 - MOLLINSON,P.L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine, 8th Edition, 1987 - Blackwell Scientific Publications - England