

JOSÉ EDUARDO NICOLAU

**O transplante de medula óssea alogênico de
curto período de internação**

Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Hematologia

Orientador: Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley

São Paulo
2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nicolau, José Eduardo

O transplante de medula óssea alogênico de curto período de internação /
José Eduardo Nicolau. -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Hematologia.

Orientador: Frederico Luiz Dulle.

Descritores: 1.TEMPO DE INTERNAÇÃO 2.ASSISTÊNCIA AMBULATORIAL
3.I.EUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA/terapia 4.TRANSPLANTE DE MEDULA
ÓSSEA/métodos 5.TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA/mortalidade
6.MORBIDADE 7.ESTUDOS RETROSPECTIVOS

USP/FM/SBD-129/04

À minha esposa, Mariluci.

Aos meus filhos, Eduardo, Marcelo e Carolina.

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley, pela confiança em mim depositada, abrindo as portas do Serviço de Transplante de Medula Óssea, permitindo a realização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Dalton de Alencar Fisher Chamone e aos professores da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos colegas e amigos Hélio Alvimar Lotério, Rosaura Saboya, Maria Cristina Martins de Almeida Macedo, Roberto da Silva e José Ulisses Amigo Filho pela inestimável ajuda.

Ao Prof. Dr. Pedro Henrique Dorlhiac-Llhacer, Diretor Técnico Científico da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo, pelo apoio à realização desse trabalho.

À Dra Maria Aparecida Zanichelli e aos colegas do Serviço de Hematologia do Hospital Brigadeiro-SP.

À Prof. Dra Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre pela ajuda na estruturação do trabalho e orientação nas análises estatísticas.

Às amigas Terezinha dos Anjos de Oliveira, Nilda Rodrigues da Silva e Ana Carolina Rebecca Balbino Bezerra, pela constante colaboração.

À Isamara Flores da Rocha, Maria Fernanda Moraes, Lélia Teixeira Silva, Andréa Barban, Edilene Nascimento Nogueira e toda a equipe de enfermagem do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Aos amigos Daniel Sturaro e Célia Roseli Duarte Redó, pela ajuda e dedicação aos pacientes.

Aos pacientes, verdadeiro motivo de nossas pesquisas, pelo exemplo de perseverança.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

<u>1 – INTRODUÇÃO</u>	1
<u>1.1 - O Transplante de medula óssea (TMO)</u>	2
<u>1.2 - Complicações do TMO</u>	5
<u>1.2.1 Efeitos tóxicos do regime de condicionamento</u>	6
<u>1.2.2 Infecções</u>	6
<u>1.2.3 Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)</u>	8
<u>1.3 - O TMO na leucemia mielóide crônica</u>	8
<u>1.3.1 A indicação do TMO na leucemia mielóide crônica (LMC)</u> ..	10
<u>1.3.2 Fatores que influenciam os resultados do TMO na LMC</u>	12
<u>1.4 - O transplante de células-tronco hematopoiéticas ambulatorial</u>	15
<u>2 - OBJETIVOS</u>	28
<u>3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS</u>	30
<u>3.1 - Casuística</u>	31
<u>3.2 - Variáveis estudadas</u>	32
<u>3.3 - Dados dos pacientes e doadores</u>	33
<u>3.4 - Critérios de alta hospitalar e de reinternação</u>	35
<u>3.5 - Regimes de condicionamento</u>	36
<u>3.6 - A técnica de coleta da medula óssea</u>	36
<u>3.7 - Pega medular</u>	38
<u>3.8 - Complicações relacionadas ao TMO</u>	38
<u>3.8.1 Mucosite, náusea e vômitos, diarreia</u>	38
<u>3.8.2 A doença veno-oclusiva hepática (DVOH)</u>	39
<u>3.8.3 A doença enxerto contra o hospedeiro aguda: diagnóstico, profilaxia e tratamento</u>	39
<u>3.8.4 Infecções: profilaxia e abordagem terapêutica</u>	41
<u>3.8.5 Transfusões de hemocomponentes</u>	43
<u>3.9 - Análises estatísticas</u>	43
<u>4 - RESULTADOS</u>	45
<u>4.1 - Características dos pacientes e doadores e análises comparativas entre grupos de alta</u>	46
<u>4.1.1 Características demográficas dos pacientes e doadores</u>	47
<u>4.1.2 Comparação entre grupos de alta quanto aos fatores de risco para TMO</u>	48

4.1.3	<u>Comparação entre grupos de alta quanto ao tratamento anterior ao TMO</u>	49
4.1.4	<u>Comparação entre grupos de alta quanto à compatibilidade ABO entre pacientes e doadores</u>	51
4.1.5	<u>Comparação entre grupos de alta quanto ao número de células infundidas, tempo TMO-pega medular e número de dias com neutrófilos menor do que 500/mm³</u>	51
4.2	<u>Comparação entre grupos de alta quanto às intercorrências clínicas e infecciosas</u>	52
4.2.1	<u>Comparação entre grupos de alta quanto à frequência de DECH aguda</u>	52
4.2.2	<u>Comparação entre os grupos de alta quanto à incidência da doença veno-oclusiva hepática</u>	53
4.2.3	<u>Comparação entre os grupos de alta quanto à frequência de mucosite, diarreia, náusea e vômitos</u>	54
4.2.4	<u>Comparação entre grupos de alta quanto à antigenemia para citomegalovírus (CMV)</u>	55
4.2.5	<u>Comparação entre os grupos de alta quanto aos locais infecções</u>	55
4.2.6	<u>Comparação entre os grupos de alta quanto aos resultados das culturas bacteriológicas</u>	57
4.3	<u>Comparação entre grupos de alta quanto à profilaxia e tratamentos das intercorrências infecciosas e hemorrágicas</u>	58
4.3.1	<u>Comparação entre grupos de alta quanto ao uso terapêutico de antibióticos</u>	58
4.3.2	<u>Comparação entre grupos de alta quanto ao uso profilático e terapêutico de transfusões de hemocomponentes</u>	60
4.4	<u>Comparação entre os grupos de alta quanto ao número de dias de ocupação de leitos hospitalares e reinternações</u>	61
4.4.1	<u>Número de dias de internação hospitalar</u>	61
4.4.2	<u>Análise das reinternações</u>	63
4.4.3	<u>Análise do local de permanência após a alta hospitalar</u>	66
4.5	<u>Comparação entre grupos de alta em relação à mortalidade</u>	67
4.5.1	<u>Análise da sobrevida</u>	67
4.5.2	<u>Análise das causas dos óbitos</u>	71
5	<u>DISCUSSÃO</u>	73
6	<u>CONCLUSÕES</u>	87
7	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	91

LISTA DE ABREVIATURAS

AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
CHI	Concentrados de hemácias irradiadas.
CMV	Citomegalovirus.
CPAI	Concentrado de plaquetas por aférese irradiadas
CTH	Células-tronco hematopoiéticas
DECH	Doença enxerto contra o hospedeiro.
DECHa	Doença enxerto contra o hospedeiro aguda
DVOH	Doença veno-oclusiva hepática.
EBMTR	European group for blood and bone marrow transplantation.
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da da Universidade de São Paulo
HEPA	Filtro de ar de alta eficiência
HHV-6	Herpes vírus humano tipo 6
HLA	Antígenos leucocitários humanos.
IBMTR	International bone marrow transplantation registry.
INCOR	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
LMC	Leucemia mielóide crônica.
LNH	Linfomas Não Hodgkin.
TBI	Irradiação corporal total
TMO	Transplante de medula óssea.
VSR	Vírus sincicial respiratório.

LISTA DE TABELAS

<u>TABELA 1 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes e doadores segundo características demográficas e grupos de alta.</u>	47
<u>TABELA 2 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes segundo classificação de risco de tmo para LMC</u>	48
<u>TABELA 3 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo tratamento anterior ao TMO</u>	49
<u>TABELA 4 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo a distribuição da compatibilidade ABO entre receptores e doadores</u>	51
<u>TABELA 5 -</u>	<u>número e porcentagem de pacientes, segundo graduação clínica da DECHa</u>	53
<u>TABELA 6 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo presença de mucosite, diarreia, náusea e vômitos</u>	54
<u>TABELA 7 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo positividade da antigenemia para CMV</u>	55
<u>TABELA 8 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo locais de infecções</u>	56
<u>TABELA 9 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo resultados das hemoculturas</u>	57
<u>TABELA 10 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo grupos de alta e tipos de antibióticos utilizados</u>	59
<u>TABELA 11 -</u>	<u>Estatística descritiva dos CHI e CPAI transfundidos, segundo grupos de alta</u>	60
<u>TABELA 12 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo causas da primeira reinternação do grupo I</u>	64
<u>TABELA 13 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo causas da primeira reinternação do grupo II</u>	65
<u>TABELA 14 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo causas da segunda reinternação do grupo II</u>	65
<u>TABELA 15 -</u>	<u>Número e porcentagem de pacientes, segundo permanência em casa de apoio</u>	66
<u>TABELA 16 -</u>	<u>Causas de óbito dos pacientes do grupo I</u>	71
<u>TABELA 17 -</u>	<u>Causas de obito dos pacientes do grupo II</u>	72

RESUMO

NICOLAU, J.E. **O transplante de medula óssea alogênico de curto período de internação.** São Paulo, 2004. 112p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O transplante alogênico de medula óssea é considerado tratamento curativo para diversas doenças, incluindo a Leucemia Mielóide Crônica. A demanda crescente por esta modalidade terapêutica, aliada aos altos custos do procedimento, tem levado alguns centros a realizarem o transplante, tanto autogênico como alogênico, em regime totalmente ambulatorial ou a adotarem a alta precoce, antes da pega medular. Neste trabalho de coorte, retrospectivo, 100 pacientes, submetidos ao transplante alogênico de medula óssea para Leucemia Mielóide Crônica foram analisados e comparados os resultados entre dois grupos, até o dia 100 pós-transplante, de acordo com os critérios de alta hospitalar: Grupo I, com 49 pacientes transplantados entre outubro de 1997 e outubro de 2000, período em que os pacientes foram mantidos em regime de internação hospitalar até a pega medular, e grupo II, constituído por 51 pacientes, transplantados entre outubro de 2000 e outubro de 2002, período em que os pacientes receberam alta hospitalar precoce, antes da pega medular, para acompanhamento ambulatorial. Os dois grupos não diferiram quanto ao sexo, raça e à mediana de idade dos pacientes e doadores, tratamento anterior ao transplante e aos fatores de risco para o transplante. Não houve diferença entre os grupos quanto à incidência da Doença Enxerto Contra o Hospedeiro, Doença Venooclusiva Hepática, antigenemia para Citomegalovirus e episódios de febre. O número mediano de antibióticos para fins terapêuticos, utilizados nos dois grupos, não foi significativamente diferente ($p = 0,635$), assim como as quantidades de concentrados de glóbulos vermelhos ($p = 0,748$) e de plaquetas irradiadas transfundidas ($p = 0,777$). A mediana da alta hospitalar dos pacientes do grupo I foi no dia 26 e dos pacientes do grupo II, no dia 6 ($p < 0,001$). Os pacientes do grupo II ocuparam menos dias de leitos hospitalares até o dia 100 ($p = 0,004$), apresentaram menor frequência de culturas positivas para *Pseudomonas* sp ($p = 0,006$) e menos casos de náusea e vômitos grau 2-3 ($p < 0,001$). Ocorreram 12 óbitos (24,4%) entre os pacientes do grupo I, e 12 (23,5%) entre os do grupo II até o D 100 ($p = 0,910$). Não ocorreu nenhum óbito, nos primeiros 48 dias após o transplante, entre os pacientes que receberam alta precoce. O programa de transplante de medula óssea de curto período de internação, implantado em nossa instituição, permitiu aumentar o número anual de transplantes em LMC, com redução do número de dias de ocupação de leitos hospitalares, sem aumento da morbidade e da mortalidade.

SUMMARY

NICOLAU, J.E. **Outpatient allogeneic bone marrow transplantation** . São Paulo, 2004. 112p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Allogeneic bone marrow transplantation is a curative therapy for many diseases, including CML. The increasing frequency of this therapeutic modality and its high costs has led many centers to perform partial or totally outpatient-based autologous or allogeneic BMT. In this nonrandomized retrospective cohort study we compared clinical outcomes, within 100 days after BMT, for two groups of patients who received allogeneic bone marrow transplantation for CML from related donors: Group I (49 patients) received in-patient based BMT from October/1997 to October 2000, while group II (51 patients) received a partial outpatient-based BMT, with early discharge to the outpatient clinic, from October 2000 to October 2002. There were no significant differences between groups in patients and donors median ages, patients sex, previous treatment to transplantation and risk factor for BTM in CML. The two groups had similar grades of Graft versus Host Disease, Venous Occlusive Disease of the liver, CMV antigenemia and episodes of fever. There was no significant difference in the median number of therapeutic antibiotics ($p = 0,635$) and median number of red blood cells ($p = 0,748$) and platelets concentrates transfused ($p = 0,777$). The median day of discharge from hospital after BMT was 26 days for the patients of group I, and 6 days for the patients of group II ($p < 0,001$). There were significant less days of hospitalization ($p = 0,004$), *Pseudomonas* isolates ($p = 0,006$) and nausea and vomiting degree 2-3 ($p < 0,001$) in the outpatient group. There were 12 (24,2 %) deaths in group I and 12 (23,5 %) in group II ($p = 0,910$). No death occurred at home or within the first 48 days of the BMT in the outpatient group. The partial outpatient BMT program permitted the increase of the number of this therapeutic modality in CML in our institution, with reduction in the median hospital length of stay, without increasing morbidity and mortality.

1 – INTRODUÇÃO

1.1 - O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

A descrição do sistema HLA no final da década de 50 por DAUSSET (1958), permitiu melhor compreensão dos fenômenos imunológicos associados ao TMO, iniciando a era de transplantes para leucemias, em Seattle, quando o grupo liderado pelo Dr THOMAS realizou, com sucesso, o primeiro TMO alogênico de doador HLA compatível, em um paciente com Leucemia Mielóide Crônica (LMC), na fase blástica. (BUCKNER et al., 1970). Já em 1959, o Dr THOMAS já havia obtido bom resultado ao realizar transplante entre gêmeos idênticos.

A partir dos anos 70, esse procedimento passou a fazer parte da estratégia de tratamento das leucemias, embora utilizado inicialmente para doença avançada, o que dificultava a interpretação dos resultados. Mesmo assim, a descrição de alguns pacientes com doença avançada, que conseguiram sobrevida longa após o TMO, levou a sua indicação para leucemias em primeira remissão ou precocemente na recidiva, com melhora evidente na sobrevida global (THOMAS, 1999).

Os resultados obtidos com o TMO alogênico em doenças malignas levaram os pesquisadores a utilizá-lo em doenças não malignas, como Anemia Aplástica (THOMAS et al., 1972), Talassemia major (THOMAS et al., 1982; LUCARELLI et al., 1984) e Anemia Falciforme (JOHNSON et al., 1984).

Ainda na década de 70, o TMO autogênico foi utilizado com sucesso para o tratamento de Linfoma e, na década de 80, passou a ser utilizado em larga escala também em outras doenças (APPELBAUM, 1996). Atualmente, o número de transplantes autogênicos tem aumentado em neoplasias hematológicas, como Linfomas e Mieloma Múltiplo (GRATWHOL et al., 2002a), assim como em doenças autoimunes (TYNDALL et al., 2001).

Dados do “European Group for Blood and Marrow Transplantation”, referentes à última década, demonstram que as Leucemias continuam a ser a maior indicação de transplante na Europa, seguida das Doenças Linfoproliferativas e doenças não neoplásicas, principalmente, a Anemia Aplástica. Por outro lado, o transplante autogênico para o Câncer de Mama sofreu queda acentuada a partir de 1997, assim como o TMO alogênico para LMC a partir de 1999 (GRATWOHL et al., 2002b; 2003a).

Embora a maior parte dos sobreviventes tenha vida normal, os recipientes de medula óssea apresentam riscos de complicações tardias como DECH crônica, cataratas, distúrbios do crescimento, alterações da tireóide, doença pulmonar crônica e necrose óssea avascular (GOLDMAN; HOROWITZ, 2002).

O restabelecimento de hematopoiese depende da infusão de células-tronco hematopoiéticas (CTH) que podem ser obtidas da própria medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical. Estas células podem ser coletadas:

- a) do próprio paciente (transplante autogênico), ou
- b) de doador HLA idêntico, aparentado ou não, (TMO alogênico) ou
- c) de gêmeo univitelino (transplante singênico).

Com menor frequência, são utilizadas células de doadores (aparentados ou não) que não sejam HLA idênticos em um ou dois loci (“mismatch”).

Mais recentemente, nos transplantes alogênicos, observa-se uma crescente utilização de doadores não aparentados, assim como células-tronco colhidas de sangue periférico ao invés de medula óssea. (GRATWOHL et al., 2002a).

Dois fatos tornam possível esse restabelecimento da hematopoiese: a grande capacidade regenerativa da medula óssea e a capacidade das CTH migrarem para a medula óssea após infusão venosa das mesmas. Uma outra característica dessas células, que tornam o transplante autogênico viável, é a sua capacidade de sobreviver à criopreservação, com mínimo dano celular (APPELBAUM, 1996).

O condicionamento que antecede a infusão das CTH consiste de quimioterapia, radioterapia ou associação de ambas, o qual tem como função combater a doença, provocar a mieloablação e, ao mesmo tempo, imunossupressão, de maneira a permitir a enxertia das células transplantadas. Em algumas doenças, há associação de outras drogas no regime de condicionamento, como soro anti-linfócito. Mais recentemente, nos chamados mini-transplantes, esse regime de condicionamento não é mieloablativo, mas somente imunossupressor, utilizando-se drogas como a fludarabina.

Após um período de pancitopenia, que se segue ao regime de condicionamento, há a chamada pega medular, que é mais rápida quando utilizamos CTH colhidas do sangue periférico (em torno do dia 12 pós transplante). Quando as CTH são obtidas da medula óssea, observamos a pega em torno do dia 22 pós transplante. O uso de fator estimulador de granulócitos pode acelerar esta pega, tanto em transplantes autogênicos, como em alogênicos (NEMUNAITES et al., 1991; OLIVIERI et al., 2003).

1.2 - COMPLICAÇÕES DO TMO

As complicações precoces relacionadas ao TMO podem ser decorrentes do efeito tóxico do regime de condicionamento, das infecções que ocorrem no período de acentuada granulocitopenia até a pega medular e, no TMO alogênico, da Doença Enxerto contra o Hospedeiro aguda (DECHa).

1.2.1 EFEITOS TÓXICOS DO REGIME DE CONDICIONAMENTO

Dentre as complicações mais freqüentemente relacionadas com o regime de condicionamento, temos náusea e vômitos e a mucosite que ocorrem na quase totalidade dos pacientes, necessitando de potentes analgésicos na maioria das vezes. A gravidade da mucosite está relacionada ao maior risco de infecções, dias de hospitalização, custos hospitalares e mortalidade (SONIS et al., 2001).

A Doença Venoso-oclusiva Hepática (DVOH), síndrome caracterizada por hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa e retenção de líquidos (McDONALD et al., 1984), em geral, manifesta-se até o vigésimo dia pós-transplante e tem como um dos fatores predisponentes as altas doses de quimioterápicos do regime de condicionamento (McDONALD et al., 1993). Outra complicação não infecciosa, relacionada ao condicionamento, é a pneumonia Intersticial Idiopática.

Ocasionalmente, pode ocorrer falha na pega medular ou haver rejeição do enxerto após pega inicial, nesse caso como conseqüência da ação imunológica de células residuais do receptor (APPELBAUM, 1996).

1.2.2 INFECÇÕES

O período de acentuada granulocitopenia, que acontece entre o condicionamento e a pega medular, com duração de cerca de três semanas, predispõe ao aparecimento de infecções bacterianas e fúngicas. Nessa fase,

a maioria dos pacientes apresenta febre e cerca de um terço apresenta hemocultura positiva (APPELBAUM, 1996). O aparecimento de febre já é suficiente para a introdução de antibioticoterapia de largo espectro. No período de granulocitopenia, muitos serviços introduzem antibióticos profiláticos. Também o uso profilático de antifúngicos, em pacientes transplantados utilizando a anfotericina B, é descrito por alguns autores (ROUSEY et al., 1991; O`DONNEL et al., 1994), assim como o uso de itraconazol é relacionado com menor incidência de infecções fúngicas em pacientes neutropênicos, portadores de neoplasias hematológicas (GLASMACHER et al., 2003).

Após a recuperação da contagem de granulócitos, o risco de infecção bacteriana ou fúngica persiste naqueles casos que desenvolvem DECHa, quando há necessidade de adicionar tratamento imunossupressor. O quadro infeccioso, provocado pelo *Pneumocistis carinii*, não é mais causa de complicação nos pacientes transplantados que recebem profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim, o que é feito no pré-transplante até a data da infusão das células-tronco hematopoiéticas e reiniciada após a recuperação dos granulócitos.

Infecções virais também podem ocorrer nessa fase inicial pós-transplante. Para a prevenção de infecções pelo Herpesvirus é rotina a profilaxia com aciclovir. No caso específico do Citomegalovirus (CMV), a prevenção é feita através da pesquisa periódica da antigenemia e, quando esta for positiva, é introduzido tratamento com ganciclovir.

Outro grupo de vírus que pode se manifestar nesta fase são aqueles que acometem o sistema respiratório como o Influenza, Parainfluenza e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Desse grupo é de particular interesse a infecção pelo VSR, cujo diagnóstico precoce da infecção é essencial devido à alta mortalidade associada à pneumonia causada por esse vírus (UZUN et al., 2000) estando indicada a terapêutica com ribavirina inalatória.

1.2.3 DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH)

A DECH aguda, geralmente, manifesta-se dentro de 2 meses do transplante e, na maioria das vezes, é precedida por evidências de pega medular com manifestações em pele, fígado e gastrointestinal (RINGDÉN; DEEG, 1997). A DECH está associada à imunodeficiência e o seu tratamento agrava esse estado, motivo pelo qual as infecções (bacterianas, fúngicas e virais) são freqüentes e, muitas vezes, graves. A DECH aguda, nos graus mais avançados, está associada à alta mortalidade, freqüentemente provocada por infecção, hemorragia e falência hepática (THOMAS et al., 1975).

1.3 - O TMO NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A Leucemia Mielóide Crônica é uma doença que se desenvolve quando uma única célula tronco hematopoiética adquire a translocação

(9;22), chamada cromossoma Philadelphia ou Ph, que expressa o gene de fusão BCR-ABL, gerando atividade de tirosino-quinase, conferindo a esse clone celular uma vantagem proliferativa sobre as células normais (SAWYERS, 1999; GOLDMAN & MELO, 2003). A análise citogenética demonstra o cromossoma Ph em 90% dos pacientes e, naqueles em que a translocação não é detectada, a análise molecular revela o gene BCR-ABL em cerca de metade dos casos (FADERL et al., 1999).

A doença possui uma fase crônica, estável, que, após alguns anos, evolui para uma fase acelerada e, finalmente, uma fase blástica. Os resultados do transplante de medula óssea de doadores aparentados compatíveis são melhores quando o paciente é transplantado na fase crônica, dentro de 2 anos do diagnóstico.

Somente 25 a 30% dos pacientes com o diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica têm doadores aparentados HLA idênticos, o que limita a aplicação desse tratamento. Aqueles que não possuem doadores HLA compatíveis têm como opção o tratamento com interferon alfa, associado ou não à citarabina, que pode levar a uma resposta citogenética parcial ou completa e aumento da sobrevida, quando comparado ao tratamento com hidroxiuréia isoladamente (SILVER et al., 2003) e, mais recentemente, o mesilato de imatinib (GOLDMAN; DRUKER, 2001).

Os resultados do TMO alogênico, utilizando-se doadores HLA idênticos não aparentados, são comparáveis, em alguns centros, aos obtidos com doadores aparentados (HANSEN et al., 1998).

1.3.1 A INDICAÇÃO DO TMO NA LMC

O TMO alogênico, na atualidade, é considerado a única modalidade terapêutica curativa na LMC (O'DWYER, 2003; MAZIARZ et al., 2003), sendo a doença com a principal indicação isolada de TMO alogênico até o final da década de 90. Cerca de metade dos pacientes transplantados sobrevive a longo prazo, e a maioria dos sobreviventes não apresenta evidências de doença residual, quando estudados por técnicas de biologia molecular (van RHEE, et al., 1997). No entanto, o controle periódico do paciente por um longo período se faz necessário, devido à possibilidade de recidiva tardia (Kiss, T. et al., 2002).

A partir da introdução do mesilato de imatinib no tratamento da LMC, o número de transplantes tem diminuído (GRATWOHL et al., 2003a), embora não se tenha demonstrado ainda que essa droga possa induzir à remissão citogenética ou molecular prolongada e, em última análise, à cura definitiva da doença. Avaliações mais recentes do uso desta nova droga revelam que níveis mínimos do gene BCR-ABL ainda são detectados em pacientes com resposta citogenética completa, ao contrário do que acontece após o TMO alogênico, em que a maioria dos pacientes tem níveis indetectáveis. Um período maior de observação é necessário para determinar se a nova droga pode eventualmente erradicar o clone leucêmico (HUGHES et al., 2003).

O TMO alogênico na LMC está associado à alta mortalidade inicial, na sua maioria por complicações relacionadas ao transplante, ou

seja, toxicidade relacionada ao condicionamento, DECHa e infecção (PASSWEG et al., 1998a). Dessa forma, os riscos relacionados ao procedimento devem ser bem pesados, particularmente, na era de novas drogas que podem ser utilizadas antes da indicação do TMO. Pacientes jovens com doadores aparentados HLA compatíveis são aqueles que claramente podem se beneficiar do transplante (SILVER et al., 1999; HEHLMANN, 2003). Alguns autores sugerem que, como nem os resultados a longo prazo do uso de inibidor da tirosino-quinase (isoladamente ou em combinação), nem os resultados do TMO podem ser previstos de maneira acurada, uma possibilidade seria iniciar tratamento com mesilato de imatinib e oferecer o TMO para aqueles com doadores identificados, que não conseguissem resposta citogenética completa após um período de 6 a 9 meses de tratamento (GOLDMAN; MELO, 2003). Outros sugerem que um período de 3 meses de tratamento com a nova droga seria suficiente para definir uma população de risco, à qual poderia ser oferecida outra modalidade de tratamento, inclusive o TMO (MARIN et al., 2003).

Como se pode observar, no presente momento, não há consenso na literatura médica sobre o momento da indicação do TMO na LMC, especialmente, quanto aos pacientes com doadores HLA idênticos (aparentados ou não) já identificados, havendo necessidade de maior tempo de observação até se definirem fatores prognósticos definitivos.

1.3.2 FATORES QUE INFLUENCIAM OS RESULTADOS DO TMO NA LMC

Os fatores que determinam os resultados do TMO na LMC são, segundo GRATWOHL (2003b), divididos em:

1 - Fatores pré-transplantes:

1a - Relacionados à doença:

1b – Relacionados ao paciente

1c – Relacionados ao doador.

2 – Fatores Peritransplantes:

2a - Regime de condicionamento

2b – Prevenção da DECH

2c – Quantidade de células infundidas.

3- Fatores pós transplante

3a - DECH aguda

3b – DECH crônica.

Dentre os fatores pré-transplantes, a fase da doença é um dos principais determinantes da sobrevida. Os pacientes transplantados na fase crônica, dentro do período de um ano do diagnóstico, apresentam maior sobrevida e menor risco de recidiva (ENRIGHT et al., 1996; FANG et al., 2003).

O tratamento prévio com o interferon alfa foi relacionado com piores resultados após o transplante por alguns autores (BEELEN et al., 1995), sendo que outros não confirmaram esses dados (ZUFFA et al., 1998; HEHLMANN et al., 1999; LEE et al., 2001; BEKSAC et al., 2002). Dados de 153 centros participantes do IBMTR comparando resultados do TMO entre pacientes que receberam somente hidroxiuréia e aqueles que receberam interferon alfa antes do TMO mostraram que o uso dessa droga, antes do transplante, por um período curto de tempo, não teve influência na sobrevida de pacientes transplantados na fase crônica (GIRALT et al., 2000). Com a tendência do uso do mesilato de imatinib como tratamento de primeira linha, o possível efeito do interferon nos resultados dos transplantes na LMC deixará de ter importância no futuro (BARRET, 2003).

Aspectos psicossociais freqüentemente não são valorizados e podem influenciar os resultados do transplante, como a mortalidade e o risco de recidiva (KISS, A. et al., 2002).

Dentre os aspectos relacionados ao doador, a incompatibilidade HLA em um ou mais *loci*, assim como doadores não aparentados HLA compatíveis, aumentam a chance de mortalidade relacionada ao transplante (GRATWOHL, 2003a). Em relação ao sexo, doador do sexo feminino para receptor do sexo masculino constitui fator de risco e implica maior mortalidade relacionada ao transplante no escore de risco para LMC (GRATWOHL et al., 1998). O quadro 1 mostra o sistema de classificação de risco do TMO para LMC, desenvolvido pelo “European Group for Blood and

“Marrow Transplantation” (EBMTR), baseado em 5 fatores de risco pré-transplante identificados previamente (GRATWOHL et al., 1998).

Nesse sistema, o escore mais baixo possível (que corresponde ao menor risco) é 0, enquanto que o mais alto é 7.

QUADRO 1: SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE RISCO PARA TMO EM LMC

Tipo de Doador	SCORE
HLA idêntico aparentado	0
HLA não aparentado/ “Mismatch”	1
Fase da Doença	
Primeira fase crônica	0
Fase acelerada	1
Fase blástica/ > 1ª fase crônica	2
Idade do receptor	
< 20 anos	0
20 – 40 anos	1
> 40 anos	2
Combinação de Sexo	
Receptor masc/doador femin.	1
Demais combinações	0
Intervalo diagnóstico/TMO	
< 12 meses	0
> 12 meses	1

Quanto ao período peri-transplante, a maior quantidade de células CD 34 infundidas está associada à recuperação hematológica mais rápida e menor mortalidade relacionada ao transplante. Outros fatores que

influenciam os resultados nessa fase são o regime de condicionamento utilizado e a prevenção da DECH.

A sobrevida nos primeiros 100 dias do transplante é fortemente influenciada pelo grau da DECH aguda nos pacientes portadores de LMC, sendo que pacientes mais jovens e o TMO realizado antes dos 12 meses do diagnóstico apresentam a doença nas suas formas menos graves. (GRATWOHL et al., 2002c).

1.4 - O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AMBULATORIAL

O transplante de células-tronco hematopoiéticas tem o potencial de curar ou de aumentar a sobrevida em muitas doenças. No entanto, é um procedimento de alto custo, associado ao risco de morbidade e mortalidade precoces (SERNA et al., 2003).

Os tipos de custos relacionados ao TMO podem ser divididos em: diretos (custo da estadia no hospital, honorários e salários de médicos e outros profissionais de saúde, medicamentos, exames laboratoriais etc); indiretos (não envolve transação monetária e representa a perda da capacidade da pessoa de viver de maneira produtiva devido à doença), e intangíveis (custo do “sofrimento”, usualmente não incluídos em análises econômicas) (WEEKS et al., 1997).

Os altos custos do procedimento e a escassez de recursos são fatores que, muitas vezes, impedem que mais transplantes sejam realizados, levando alguns serviços a adotar novas formas que possam reduzir custos. Entre esses, temos o TMO realizado de maneira total ou parcialmente ambulatorial. Existe relação direta entre o período de internação hospitalar e os custos relacionados ao transplante (FREEMAN et al., 1999; MISHRA et al., 2003), e alguns centros demonstraram que o transplante ambulatorial tem custo inferior, quando comparado ao realizado com o paciente internado, sem aumento da mortalidade, toxicidade ou de infecções (JAGANNATH et al., 1997; MEISENBERG et al., 1998; RIZZO et al., 1999; WESTERMANN et al., 1999; GONZALEZ-RYAN, 2001; FREY et al., 2002).

Esses fatos têm levado os diversos centros a procurar formas de oferecer esse tratamento a um número maior de pacientes, com redução de custos, mas sem comprometer os resultados. Esse procedimento é de particular importância em países como o Brasil, onde, com frequência, nos deparamos com recursos escassos para a área de saúde.

Se de um lado há redução de custos, é necessário que o transplante realizado em regime total ou parcialmente ambulatorial não exponha os pacientes a riscos que possam aumentar a morbidade relacionada a esse procedimento. Tampouco pode ocorrer a simples transferência dos custos da internação para o ambulatório (BARR, 2002).

No transplante realizado em condições ambulatoriais, a garantia de atendimento aos pacientes no próprio domicílio ou em Hospital-dia é indispensável para a viabilidade desse tipo de programa.

Também é de grande importância a necessidade de pessoas treinadas para cuidar do paciente em tempo integral. Esse fato é citado por alguns autores como essencial para desenvolver programas de tratamento ambulatorial de episódios de neutropenia febril em pacientes submetidos à quimioterapia para câncer (MULLEN et al., 1999a; SEATON et al., 1999; FELD, et al., 2002). Outros descrevem a falta do acompanhante como o principal fator limitante do transplante de células-tronco hematopoiéticas em regime ambulatorial, levando a exclusão de até 50% dos pacientes elegíveis para o programa (FREY et al., 2002).

A análise de GRIMM et al. (2000), comparando as reações e necessidades dos acompanhantes de pacientes transplantados mantidos ambulatorialmente com os de pacientes internados, mostra que os primeiros eram psicologicamente mais satisfeitos. Acompanhantes de pacientes internados experimentaram um certo grau de isolamento, devido às muitas horas que permaneceram no hospital, longe de suas atividades habituais.

São descritos 3 modelos de transplantes ambulatoriais (DIX; GELLER, 2000):

A – **Alta precoce**: o paciente recebe a quimioterapia de condicionamento e a infusão da medula óssea ou das células-tronco periféricas internado e é encaminhado ao hospital dia. Em caso de complicação, é reinternado.

- B – **Admissão tardia:** o condicionamento é realizado com o paciente em atendimento ambulatorial e posteriormente é internado para tratamento de suporte.
- C – **Totalmente ambulatorial:** tanto o condicionamento, como o tratamento de suporte, é feito de maneira totalmente ambulatorial. O paciente é internado somente em casos de complicações.

Alguns autores já demonstraram viabilidade de tratar episódios de neutropenia febril ambulatorialmente em pacientes que haviam recebido quimioterapia para câncer, tanto em adultos como em crianças (MEROPOL et al., 1994; AQUINO et al., 1997; SEATON et al., 1999; MINOTTI et al., 1999; AQUINO et al., 2000; KARTHAUS et al., 2000; BODEY & ROLSTON, 2001; MULLEN, 2001; FELD et al., 2002).

CASTAGNOLA et al., em 2000, após revisão da literatura, relatam 27 publicações sobre o tratamento de episódios de neutropenia febril ambulatorialmente entre 1988 e 1999. Nessa revisão, são relatados 5208 episódios de neutropenia febril, tanto em adultos, como em crianças, e, após a análise dos casos estabeleceram alguns critérios de classificação de risco de pacientes. Entre esses se destacam a duração da neutropenia, idade, condições clínicas gerais e situação social, em que, novamente, é ressaltada a necessidade de uma pessoa para cuidar do paciente em tempo integral.

As vantagens do tratamento ambulatorial dos episódios de neutropenia febril incluem melhor qualidade de vida para o paciente, redução

de custos e possível redução em infecções hospitalares por germes multiresistentes (MULLEN et al., 1999b). No entanto, as conseqüências desses programas de tratamento devem ser estudadas cuidadosamente, assim como a sua segurança e o impacto na qualidade de vida devem ser documentados e não presumidos (TALCOTT, 2000). O tratamento ambulatorial de pacientes submetidos à quimioterapia mielossupressora apresenta potenciais desvantagens como a demora em reconhecer e tratar episódios infecciosos, demora no tratamento de sangramentos, aumento das complicações associadas com cateteres, falta de controle em período integral e distância e tempo para alcançar atendimento de emergência (ROLSTON; TALCOTT, 2000; ALLAN et al., 2001).

Em relação ao transplante de medula óssea, as principais causas de complicações e de possíveis reinternações são, além dos episódios de infecções e sangramentos, as complicações metabólicas, decorrentes de vômitos e diarreia, quadros de desnutrição, decorrente de mucosite severa, e a DVOH.

O uso profilático de antibióticos reduz a incidência de episódios de febre e de infecções bacterianas documentadas em pacientes submetidos ao transplante autogênico de CTH, permitindo o tratamento ambulatorial dos pacientes na fase de neutropenia. (GILBERT et al., 1994; MEISENBERG et al., 1996; AVERY et al., 2002). Mesmo assim, grande parte dos pacientes apresenta quadro de neutropenia febril, levando à necessidade de introduzir antibioticoterapia de amplo espectro e, muitas vezes, de reinternações quando ocorrem complicações clínicas associadas.

Os primeiros transplantes ambulatoriais, descritos na literatura, são os autogênicos (PETERS et al., 1994), quando ficou evidenciado que o uso de células-tronco periféricas (ao invés de medula óssea) encurta o período de neutropenia e plaquetopenia. Da mesma forma, o uso de fator estimulador de granulócitos passou a contribuir para encurtar o período de pega medular e, assim, diminuir os riscos infecciosos, associados a neutropenia que ocorre nesse período, ao mesmo tempo em que novos esquemas antibióticos profiláticos, transfusões de hemocomponentes ambulatorialmente e medicamentos antieméticos tornaram possível a manutenção desses pacientes fora do ambiente hospitalar.(DIX; GELLER, 2000).

Procedimentos relacionados ao transplante, que anteriormente só eram realizados com os pacientes internados, passaram a ser ambulatoriais. Entre esses podemos citar a quimioterapia (tanto para mobilização de células-tronco como relacionadas ao regime de condicionamento), radioterapia (TBI), coleta de células-tronco periféricas, coleta de medula óssea, medicação endovenosa (incluindo antibióticos, antifúngicos, antivirais), esquemas de hidratação, controle de náusea e vômitos, nutrição parenteral, transfusão de hemocomponentes, controle da dor, cuidados com o cateter central e controle clínico (THORNE et al., 1996; FIDLER et al., 1997; CHARUHAS et al., 1997; FARAH et al., 1998; RUIZ-ARGUELLES et al., 1998, 1999; DIX et al., 1999; GENRE et al., 2000).

Ao fazer o estudo comparativo entre 2 grupos de pacientes que receberam transplante autogênico para Mieloma Múltiplo, MORABITTO et al. (2002) demonstraram que o grupo de pacientes ambulatoriais

apresentou, significativamente, menor incidência de febre do que o grupo de pacientes internados. Também os episódios de bacteremia foram menos freqüentes no grupo de pacientes externos. Os autores concluem que quartos com isolamento reverso e pressão positiva não são obrigatórios durante a fase de neutropenia.

SEROPIAN et al. (1999) também descrevem menos episódios de bacteremia e de infecções microbiologicamente documentadas quando comparam grupos de pacientes com Linfoma (Hodgkin e Não Hodgkin) transplantados ambulatorialmente ou internados. Outros serviços relatam a mesma incidência de neutropenia febril entre grupos de pacientes transplantados ambulatorialmente e aqueles mantidos internados (JAGANNATH et al., 1997; HERRMAN et al., 1999; COLEMAN et al., 2002).

Quanto ao uso de antibióticos, os dados da literatura não são uniformes. Enquanto alguns grupos mostram que não houve diferença entre os pacientes internados e externos (JAGANNATH et al., 1997), outros mostram que os pacientes ambulatoriais utilizaram menos antibióticos durante a fase de neutropenia (FREY et al., 2002).

Ao avaliar o programa de autotransplante ambulatorial em pacientes portadoras de câncer de mama, LAWRENCE et al. (1996) puderam observar que a anorexia, a náusea, a fadiga, a insônia e os problemas intestinais foram os sintomas que mais afligiram as pacientes. A ansiedade, gerada pelo fato de estar fora do ambiente hospitalar, foi facilmente contornada com medicamentos, e tanto as pacientes como os acompanhantes consideraram o programa benéfico e relataram que preferiam o tratamento ambulatorial à

internação. Nessa análise, 44% das pacientes responderam que o que mais aprovavam nesse programa era a liberdade de poder deixar o hospital e a oportunidade de viver num ambiente mais saudável.

A análise dos aspectos físicos, psicológicos, sociais e financeiros revela resultados iguais ou melhores no grupo de pacientes que receberam autotransplante ambulatorialmente, quando comparados com pacientes internados (SUMMERS et al., 2000; MIANO et al., 2003).

O trabalho pioneiro do grupo do Instituto Karolinska demonstrou que era possível adotar o TMO alogênico totalmente ambulatorial, sem que isso implicasse maior mortalidade (SVAHN et al., 2000). Nesse programa, os pacientes receberam a quimioterapia de condicionamento internados e, após a infusão da medula óssea, passaram a ser tratados em casa, recebendo a visita de enfermeira treinada duas vezes por dia. A coleta de exames, transfusões de hemocomponentes e a medicação endovenosa eram todas feitas em casa. Quando comparados com o grupo transplantado em regime de internação, os 11 pacientes mantidos em casa tiveram menos episódios de bacteremia, necessitaram de menos nutrição parenteral, menos transfusões de concentrados de glóbulos vermelhos, menos dias de antibióticos e analgésicos. Não houve diferença quanto ao número de dias com febre entre os dois grupos e não foi observada maior incidência de aspergilose. Houve necessidade de reinternações em 7 de 11 pacientes, na maioria das vezes devido à febre.

Os autores concluem, nessa análise preliminar, que o tratamento domiciliar após o TMO alogênico é seguro.

Em 2002, o mesmo grupo (SVAHN et al., 2002) descreve os resultados do TMO alogênico (incluindo transplantes realizados com doadores não-aparentados) em 36 pacientes que concordaram em permanecer em casa após a infusão da medula óssea internados, comparando com pacientes que permaneceram internados durante a fase de neutropenia. Os pacientes, nos dois grupos, eram portadores de diversas neoplasias hematológicas. Os autores puderam observar que no grupo de pacientes em tratamento domiciliar houve, significativamente, menor probabilidade de desenvolver GVHD aguda graus II-IV, menos dias em nutrição parenteral, menor mortalidade relacionada ao transplante, maior sobrevida em 2 anos, menos transfusões de glóbulos vermelhos e menor custo. A análise de outros fatores não mostrou diferença significativa, como o número de dias com febre, número de dias em antibioticoterapia, intervalo entre o TMO e a pega medular e quantidade de transfusão de concentrado de plaquetas.

Embora tenha havido necessidade de internação de 62% dos pacientes, na maioria das vezes, devido ao quadro de febre, o número de dias de ocupação de leitos hospitalares foi significativamente menor no grupo domiciliar.

GONZALES-RYAN et al. (2001) descrevem resultados favoráveis em pacientes pediátricos submetidos tanto a transplantes autogênicos, como alogênicos não-mieloablativos, tratados em regime ambulatorial. Não foram detectadas diferenças quanto à morbidade e mortalidade em relação aos pacientes internados. Na verdade, houve redução significativa do isolamento

de bactérias e menos uso empírico de anfotericina B no grupo ambulatorial. O número de dias de internação e os custos do procedimento foram significativamente menores. Os autores concluem que o TMO ambulatorial em pediatria é viável, economicamente vantajoso e, acima de tudo, seguro para o paciente.

No México, RUIZ-ARGUELLES et al. (2000, 2001) desenvolveram um programa de transplante alogênico não-mieloablativo realizado de maneira totalmente ambulatorial, destacando, além dos bons resultados, a redução de custos, que é de importância para países em desenvolvimento, e a possibilidade de oferecer o transplante a um maior número de pacientes.

Ao analisarem os resultados de 288 transplantes alogênicos em pacientes com síndrome mielodisplásica, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda e LMC que não permaneceram em isolamento protetor durante a fase de neutropenia e que tinham a liberdade de sair do hospital em qualquer momento, RUSSEL et al. (2000) concluem que o TMO alogênico pode ser realizado de maneira segura sem o isolamento do paciente em hospital. Os pacientes receberam antibiótico profilático (sulfametoxazol/trimetoprim e ciprofloxacino) e nenhuma profilaxia antifúngica. Os autores analisaram o padrão das infecções e a mortalidade relacionadas ao transplante nos 100 primeiros dias, e os resultados foram comparados de forma favorável com os dados do "International Bone Marrow Transplantation Registry". No total, 57% apresentaram febre e em 44% a sua causa não foi identificada. Em 24% dos pacientes a hemocultura foi positiva, sendo que a maioria apresentou crescimento de bactérias gram

positivas. Nesse grupo de pacientes, quatro (1%) morreram com evidência de infecção por *Aspergillus*. A conclusão do grupo foi que o TMO alogênico pode ser realizado com segurança sem a necessidade de confinar o paciente continuamente em ambiente hospitalar.

Mesmo com os cuidados domiciliares e com atendimento em Hospital-dia, os diversos centros que implantaram esse programa relatam a necessidade de reinternações de pacientes em porcentagens variadas (quadro 2). As causas mais freqüentes para essas reinternações foram: a neutropenia febril, a mucosite severa (necessitando de analgesia ou para nutrição parenteral), náusea e vômitos, diarréia e, menos freqüentemente, hemorragia.

Quadro 2 – Porcentagem de pacientes reinternados de acordo com diferentes autores

Autores	Ano	Tipo de transplante	Reinternações%
PETERS et al.	1994	Autogênico	56
MEISENBERG et al.	1997	Autogênico	30
GLUCK et al.	1997	Autogênico	45
JAGANNATH et al.	1997	Autogênico	21
YEE et al.	1998	Autogênico	30
McGUIRE et al.	1998	Autogênico	35
HERMANN et al.	1998	Autogênico	60
HERMANN et al.	1999	Autogênico	30
SEROPIAN et al.	1999	Autogênico	72
SUMMERS et al.	2000	Autogênico	52
EGERER et al.	2000	Autogênico	28
SVAHN et al.	2000	Alogênico	63
FREY et al.	2002	Autogênico	57
SVAHN et al.	2002	Alogênico	61
MORABITO et al.	2002	Autogênico	50
COLEMAN et al.	2002	Autogênico	16
MIANO et al.	2003	Auto/Alogênico	20
WILSON et al.	2003	Mini –alo	52

NOTA: Dados da literatura

Os dados da literatura mostram que é viável o transplante de células-tronco hematopoéticas, tanto autogênico, como alogênico, em regime total ou parcialmente ambulatorial. A partir do momento que se verificou que a morbidade e a mortalidade não foram maiores, que os pacientes manifestaram sua satisfação pelo fato de não permanecerem internados e que houve redução dos custos, diversos centros têm procurado meios de reduzir o período de internação nos pacientes transplantados.

Desde setembro de 2000, o Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) passou a adotar a alta precoce em pacientes que apresentavam condições clínicas para tal, garantindo atendimento diário em Hospital-dia, de maneira a assegurar todo o atendimento necessário ao paciente no pós-TMO, particularmente no período de neutropenia e plaquetopenia que precedem a pega medular. Esse programa foi implantado de maneira a agilizar a fila de pacientes, com indicação de transplante, que eram obrigados a aguardar vaga para o tratamento. Essa espera, em alguns casos, era prejudicial ao paciente por retardar o procedimento, permitindo o avanço da doença ou o agravamento das condições clínicas, com possível influência negativa sobre os resultados.

Nesse estudo, foram escolhidos somente pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica pelos seguintes motivos:

- 1 – é uma doença que apresenta, na sua fase crônica, uma alteração molecular e citogenética única e bem caracterizada;
- 2 – o mesmo regime de condicionamento (Bu-Mel) foi utilizado em mais de 90 % dos pacientes desse grupo;

- 3 – as opções de tratamento da LMC, na fase crônica antes do TMO, não são muito variadas (em geral, Hidroxiuréia e Interferon alfa associado ou não à citarabina);
- 4 – o TMO é realizado, na grande maioria das vezes, na fase crônica, dentro de 2 anos do diagnóstico;
- 5 – a indicação de TMO era, até então, aceita universalmente como o tratamento de escolha para aqueles que tinham doadores compatíveis;
- 6 – é a doença com maior número de transplantes alogênicos no Serviço, dentro do período do estudo.

2 - OBJETIVOS

Comparar os pacientes portadores de leucemia mielóide crônica submetidos ao transplante alogênico de medula óssea, entre outubro de 1997 e outubro de 2002, de acordo com grupos de critérios de alta, em relação à:

1. Características demográficas dos pacientes e doadores.
2. Fatores de risco para TMO em LMC e tratamento anterior ao TMO
3. Intervalo entre o TMO e a pega medular e número de dias com leucócitos abaixo de $500/\text{mm}^3$.
4. Intercorrências clínicas e infecciosas.
5. Dados laboratoriais.
6. Número de dias de ocupação de leitos hospitalares e reinternações.
7. Causas de óbito e probabilidade de sobrevivência.

3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 – CASUÍSTICA

Esse foi um estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva.

Foram analisados, nesse trabalho, todos os pacientes com o diagnóstico de LMC, submetidos ao transplante alogênico de medula óssea, no Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HC-FMUSP, entre o período de outubro de 1997 e outubro de 2002. Nesse período foram atendidos 103 pacientes, submetidos a 105 transplantes.

Foram incluídos no estudo 100 pacientes que receberam, como fonte de CTH, medula óssea de doadores aparentados. Desses pacientes, 56 foram transplantados no HC-FMUSP e 44 no Instituto do Coração (INCOR).

Foram excluídos 2 casos que receberam um segundo TMO, um paciente que recebeu medula óssea de doador não aparentado, um paciente transplantado em fase blástica da doença, após tratamento prévio com o mesilato de imatinib e um paciente que recebeu transplante de células-tronco hematopoiéticas colhidas de sangue periférico.

3.2 – VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis estudadas, segundo análise dos grupos de alta hospitalar, foram:

- 1 - Características demográficas dos pacientes e doadores: sexo, idade, cor da pele.
- 2 - Características clínicas dos pacientes: fatores de risco para TMO em LMC e tratamento anterior ao TMO.
- 3 - Intervalo entre o TMO e a pega medular e número de dias com neutrófilos abaixo de $500/\text{mm}^3$.
- 4 - Intercorrências infecciosas e clínicas: análise das infecções, DECH aguda, DVOH, mucosite, diarreia, náusea e vômitos, número de transfusões de hemocomponentes e antibióticos utilizados.
- 5 - Dados laboratoriais: resultados de culturas bacteriológicas, número de células mononucleares infundidas, compatibilidade ABO entre pacientes e doadores.
- 6 - Ocupação de leitos hospitalares: intervalo entre o TMO e alta hospitalar; número de dias de ocupação de leitos hospitalares, número e causas de reinternações e permanência em casa de apoio.
- 7 - Análise da mortalidade: número e causas de óbitos, intervalo entre o TMO e o óbito.

3.3 – Dados dos pacientes e doadores

Os dados dos pacientes e doadores foram obtidos através, da consulta aos prontuários de internação, no Serviço de Arquivo Médico do HC-FMUSP e do INCOR. Os dados relacionados ao período pré-transplante e ao atendimento ambulatorial pós-transplante foram consultados nos prontuários do Hospital-dia e das fichas e anotações do Serviço de TMO. Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos através da consulta computadorizada ao banco de dados do Laboratório de Análises do HC-FMUSP ou dos prontuários médicos. Os valores referentes às transfusões foram retirados da consulta aos prontuários e dados do Setor de Informática da Fundação Hemocentro de São Paulo.

Os laudos de biópsias e necrópsias foram obtidos dos prontuários e do arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do INCOR e HC-FMUSP e do Serviço de Verificação de Óbitos.

O diagnóstico de LMC foi confirmado pela revisão das lâminas de hemograma, mielograma e biópsia de medula óssea. Todos os casos foram submetidos ao exame citogenético para a confirmação da presença do cromossomo Philadelphia ou reação da cadeia da polimerase (PCR) para detecção do gen BCR-ABL.

Os pacientes e doadores foram submetidos a tipagem HLA para antígenos da classe I (A e B) pela técnica sorológica e classe II (antígenos Dq e Dr) pela técnica de PCR. Os exames foram realizados pelo Laboratório de Imunologia dos Transplantes do INCOR.

Os doadores foram selecionados de acordo com a identidade com o receptor em relação aos antígenos do sistema HLA. Também foram submetidos a avaliações clínicas e laboratoriais para identificar possíveis fatores prejudiciais à sua saúde ou identificação de doenças transmissíveis pela doação. Quando necessário, outros fatores foram considerados, como a compatibilidade sanguínea do sistema ABO, peso e sexo.

Todos os pacientes foram avaliados pelo Serviço Social, sendo que aqueles oriundos de outras cidades e que não tinham alojamento em São Paulo, ou que residiam em local distante, ou que tinham dificuldade de transporte até o Hospital, foram alojados em casas de apoio após a alta hospitalar. Em todos os casos, houve a exigência de uma ou mais pessoas para acompanhar o paciente durante a internação e todo o período de tratamento ambulatorial, assim como para cuidar do paciente em casa.

Antes do transplante, todos os pacientes e acompanhantes receberam instruções da enfermagem quanto aos cuidados de higiene pessoal, higiene do ambiente em casa, cuidados no preparo de alimentos e de como evitar contato com animais domésticos. Todos receberam uma apostila contendo estas instruções.

Os pacientes e doadores receberam informações detalhadas sobre os procedimentos relacionados com o transplante de medula óssea, e assinaram um consentimento informado, de acordo com os preceitos da ética médica (BRASIL, 1975).

O atendimento ambulatorial foi feito no ambulatório de transplante de medula óssea da Fundação Hemocentro de São Paulo

3.4 – Critérios de alta hospitalar e de reinternação

A programação para os pacientes transplantados entre outubro de 1997 e outubro de 2000, que denominamos grupo I, foi a de receberam alta hospitalar, para acompanhamento ambulatorial, após a pega medular e se não apresentavam: febre e/ou outras manifestações de infecção ativa, mucosite severa, vômitos ou diarreia grau 3, DECH aguda graus III ou IV, sinais e sintomas sugestivos de DVOH, sangramentos ou instabilidade hemodinâmica.

Para os pacientes submetidos ao TMO entre outubro de 2000 e outubro de 2002, que denominamos grupo II, o programa do Serviço de TMO passou a ser o da alta precoce, antes da pega medular. Os pacientes receberiam alta hospitalar tão logo completassem o período mínimo de 15 dias de internação, exigidos pelo Ministério da Saúde para transplantes alogênicos (BRASIL, 2001), obedecendo aos mesmos critérios de alta, descritos acima, exceto pela pega medular. Este período de internação incluiu todo o necessário para a instalação de cateter, condicionamento e infusão da medula óssea.

Os pacientes foram readmitidos na enfermaria, quando apresentavam quadro de febre que não cedia com antibióticoterapia de amplo espectro, quadros infecciosos associados à instabilidade hemodinâmica ou insuficiência respiratória, vômitos e/ou diarreia grau 3, sintomas sugestivos de DVOH, sangramentos que não respondiam à transfusão de concentrado de plaquetas, manifestações de DECH aguda graus III-IV, manifestação de

mucosite severa, necessitando nutrição parenteral e sempre que, a critério do médico do Serviço, fosse considerado necessário.

3.5 – REGIMES DE CONDICIONAMENTO

Dos 100 pacientes, 94 foram condicionados com o regime Bu-Mel (Bussulfan 4 mg/Kg/dia nos dias -5, -4, -3 e -2 e Melfalan 140 mg/Kg no dia -1 do TMO), 3 com o regime TBI-Mel (Irradiação corporal total 1200 cGy e Melfalan 140 mg/Kg), 2 com TBI-Ciclofosfamida (irradiação corporal total 1200 cGy fracionados por 3 dias, em 6 doses diárias e Ciclofosfamida 60 mg/Kg/dia nos dias -2 e -1), e um paciente com o regime Bu-Cy (Bussulfan 4 mg/Kg/dia nos dias -6, -5, -4 e -3 e Ciclofosfamida 60 mg/Kg/dia, nos dias -2 e -1).

3.6 – A TÉCNICA DE COLETA DA MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea foi realizado de acordo com técnica padrão. Resumidamente, a medula óssea foi colhida do doador sob anestesia geral ou epidural, com múltiplas punções em crista ilíaca posterior bilateral, com volume de cerca de 5 ml por punção até um total de 10 a 15 ml de medula por Kg de peso do paciente, utilizando-se heparina como anticoagulante. Após dupla filtragem, a medula óssea foi colocada em bolsa própria para o procedimento e infundida imediatamente após a coleta,

utilizando-se cateter central de duplo lúmen. No caso de incompatibilidade ABO, o paciente foi submetido a plasmaférese até que o nível de Anti-A ou anti-B caísse a 1/16 ou menos, ou recebiam previamente transfusão de plasma A (em pacientes B), ou plasma B (em pacientes A), com determinação dos níveis de hemaglutininas no dia da infusão: caso estivesse acima de 1/16, o paciente era submetido à plasmaférese. Na incompatibilidade ABO menor, o plasma foi retirado da medula por centrifugação, se o título de hemaglutininas estivesse acima de 1/128.

Os pacientes transplantados no Instituto Central do HC-FMUSP, permaneceram em quartos com filtro HEPA, enquanto os pacientes transplantados no INCOR ficaram em quartos de isolamento, sem filtro HEPA.

Após a alta hospitalar, os pacientes sem pega medular passaram a ser acompanhados diariamente no hospital-dia do Serviço de Transplante de Medula Óssea, que atende no horário das 7:00 às 19:00 horas, todos os dias da semana, onde recebiam atendimento médico, em período integral, cuidados de enfermagem, medicação (imunossupressores, antibióticos, hidratação venosa etc), transfusões de hemocomponentes, além da coleta de exames, curativos etc. Sempre que necessário os pacientes poderiam entrar em contato telefônico com o médico do ambulatório para tirar dúvidas e, no período noturno, no caso de qualquer intercorrência, com a enfermagem do TMO do HC-FMUSP, recebendo orientação do médico de plantão.

Os pacientes que receberam alta somente após a pega medular foram encaminhados para acompanhamento ambulatorial no Hospital dia, 3 vezes por semana ou diariamente, quando necessário.

3.7 – PEGA MEDULAR

A pega medular foi considerada o primeiro de três dias consecutivos de neutrófilos igual ou maior do que $500/\text{mm}^3$ (HANSEN, 1998).

3.8 – COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO TMO

3.8.1 MUCOSITE, NÁUSEA E VÔMITOS, DIARRÉIA

A gradação da mucosite, náusea e vômitos e diarréia foi feita de acordo com MILLER et al.(1981), com adaptações do Serviço.

A mucosite foi classificada, de acordo com a extensão, em:

Grau 0 – Ausente.

Grau 1 – eritema discreto da mucosa oral, sem dor ao se alimentar.

Grau 2 – Eritema e ulceração da mucosa oral, necessitando de tratamento analgésico, podendo deglutir apenas líquidos.

Grau 3 – Ulceração importante da mucosa oral, necessitando de tratamento analgésico e incapacidade de se alimentar.

As manifestações de náuseas e vômitos foram classificadas em:

Grau 0 – sem náusea ou vômito;

Grau 1 – náuseas e até dois episódios de vômitos por dia;

Grau 2 – náuseas e de 2 a 5 episódios de vômitos ao dia;

Grau 3 – náuseas persistentes e mais de 5 episódios de vômitos ao dia.

As manifestações de diarreia foram classificadas em:

Grau 0 – sem diarreia;

Grau 1 – até 2 episódios de evacuações diarreicas ao dia;

Grau 2 – de dois a cinco episódios de evacuações diarreicas ao dia;

Grau 3 – mais do que cinco episódios diarreicos ao dia.

3.8.2 A DOENÇA VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA (DVOH)

A Doença Veno-Oclusiva Hepática foi caracterizada como a presença de pelo menos dois dos seguintes achados, dentro de 30 dias do transplante (McDonald et al, 1984):

1 - Icterícia; 2- Hepatomegalia e dor no quadrante superior direito do abdome e 3 - ascite ou ganho de peso inexplicado.

3.8.3 A DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA: DIAGNÓSTICO, PROFILAXIA E TRATAMENTO

O diagnóstico da DECH aguda foi feito de acordo com critérios clínicos e laboratoriais, sendo que muitos pacientes tiveram doença comprovada por biópsia de pele ou trato digestivo.

A prevenção da DECH aguda foi feita com Methotrexate, na dose de 15 mg/m² no dia +1 e de 10 mg/m² nos dias + 3, +6 e +11 do transplante.

A ciclosporina foi administrada na dose de 3 mg/Kg/dia, em duas doses diárias, via endovenosa, inicialmente, a partir do dia -1 do TMO e, a

partir do momento que o paciente tivesse condições de ingerir medicamentos, por via oral, na dose de 12 mg/Kg/dia, em duas doses. As doses foram ajustadas de acordo com a tolerância do paciente.

Quando o houve o desenvolvimento de DECH aguda grau II ou acima, foi introduzido corticosteróides na dose de 2 mg/Kg de peso por dia EV ou VO e mantida a ciclosporina que o paciente já vinha usando.

Os quadros 3 e 4 mostram a graduação da DECH aguda de acordo com GLUCKSBERG et al.(1974).

QUADRO 3 – ESTADIAMENTO CLÍNICO DA DECH AGUDA

ESTADIO	PELE	FÍGADO	T. DIGESTIVO
+	Eritema máculo-papular < 25%	Bilirrubina entre 2-3 mg/dl	Diarréia, 500-1000 ml/dia
++	Eritema máculo-papular 25 a 50%	Bilirrubina entre 3,1-6 mg/dl	Diarréia, 1000-1500 ml/dia
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina entre 6,1-15 mg/dl	Diarréia > 1500 ml/dia
++++	Lesões bolhosas e descamação	Bilirrubina > 15 mg/dl	Dor ou íleo paralítico

QUADRO 4 – GRADUAÇÃO CLÍNICA DA DECH AGUDA

GRADUAÇÃO	PELE	FÍGADO	T. DIGESTIVO
0 (ausente)	0	0	0
I (leve)	+ a ++	0	0
II (moderado)	+ a +++	+	+
III (grave)	++ a +++	++ a +++	++ a +++
IV (fatal)	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++

3.8.4 INFECÇÕES: PROFILAXIA E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Entre 1997 e 1999, os pacientes foram randomizados para receberem profilaxia antifúngica com anfotericina B, na dose de 0,5 mg/Kg /dia, duas vezes por semana, ou fluconazol, na dose de 200 mg/dia. A partir de 2000, os pacientes receberam somente fluconazol profilático, na mesma dose diária.

Na prevenção da infecção pelo *Pneumocystis carinii* foi utilizado sulfametoxazol-trimetoprim, na dose de 2 comprimidos de 12/12 horas (peso até 30 Kg - 1 comprimido de 12/12 horas) do dia -10 até o dia -1 e, após o transplante, após a pega medular, duas vezes por semana até 6 meses após retirada da imunossupressão.

Para a profilaxia do herpes o aciclovir foi utilizado na dose de 400 mg de 12/12 horas, via oral (peso até 30 Kg, 200 mg via oral de 12/12 horas), iniciando antes do condicionamento e mantido durante o período de uso de imunossupressor.

A profilaxia antibiótica foi feita com o cefepime, na dose de 2 g duas vezes ao dia, a partir do momento em que os neutrófilos estivessem abaixo de 500/mm³, ou se o paciente apresentasse febre.

Os pacientes que apresentavam febre foram tratados com antibióticos de largo espectro, sendo introduzida uma cefalosporina de 4^a geração (cefepime), ou, aqueles que já vinham usando esse antibiótico e que continuassem com febre, tinham seu esquema antibiótico mudado, com a introdução de um carbapenêmico e vancomicina ou teicoplanin. Na persistência da febre, era introduzida a anfotericina B. Na vigência de infecção por *Pseudomonas* multi-resistente, foi introduzida a colistina, que também passou a fazer parte da seqüência de antibióticos, utilizados nos casos de pacientes neutropênicos, que persistiam com febre.

Os pacientes que desenvolveram sintomas respiratórios superiores foram submetidos à pesquisa do *Vírus Sincicial Respiratório* (VSR) no lavado de nasal e aqueles com resultados positivos foram tratados com ribavirina inalatória. Em alguns pacientes, com quadro infeccioso pulmonar, o diagnóstico da infecção pelo VSR foi feito através da lavado bronco-alveolar.

A vigilância para o CMV foi feita, através da pesquisa da antigenemia, duas vezes por semana, e o tratamento com ganciclovir introduzido quando eram detectadas 2 ou mais células positivas. Nos casos em que havia depressão acentuada da medula óssea, o ganciclovir foi substituído pelo foscarnet.

3.8.5 TRANSFUSÕES DE HEMOCOMPONENTES

Os hemocomponentes (concentrados de hemácias, concentrados de plaquetas por aférese, plasma fresco congelado) foram fornecidos pela Fundação Pró Sangue - Hemocentro de São Paulo. Todos os componentes celulares foram irradiados com 2500 cGy para evitar a DECH e infundidos utilizando-se filtro de leucócitos.

O concentrado de hemácias irradiadas (CHI) foi utilizado quando o hematócrito estava abaixo de 30%, e o concentrado de plaquetas por aférese irradiadas (CPAI) quando a contagem de plaquetas estava abaixo de 30.000/mm³. Ocasionalmente, na falta de concentrado de plaquetas por aférese, foram transfundidos concentrados de plaquetas de doadores individuais.

3.9 – ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As medianas das variáveis quantitativas entre os grupos foram comparadas através de teste de Mann-Whitney.

O teste de associação pelo qui-quadrado ou teste de Fisher foram utilizados para comparar a relação entre as variáveis qualitativas e grupo.

Foi feita a análise de sobrevida até os 100 dias, considerando a data de início como a data do transplante, e a data final a data do óbito ou os 100 dias. Caso o paciente estivesse vivo aos 100 dias, ele foi considerado como

censura. Foi utilizado o estimador produto limite de Kaplan-Meier para construir as curvas de sobrevida global e a comparação entre elas foi feita pelo teste de log-rank.

Em todas as análises, foi considerado o nível de significância de 5%. Foram utilizados os programas estatísticos SPSS 10.0 para Windows e Epi-Info.

4 - RESULTADOS

4.1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES E DOADORES E ANÁLISES COMPARATIVAS ENTRE GRUPOS DE ALTA

Dos 100 pacientes analisados, 49 (49%) foram transplantados no HC-FMUSP entre outubro de 1997 a outubro de 2000 (Grupo I), período no qual a programação inicial para estes pacientes foi de alta após a pega medular. Dos 49 pacientes, dois estavam na fase acelerada e 47 na fase crônica da doença.

Deste grupo, oito pacientes não receberam alta, evoluindo para óbito na primeira internação e sete receberam alta antes da pega medular.

Um paciente recebeu transplante de doador aparentado com um “mismatch” no HLA classe I.

Os outros 51 pacientes (51%) foram transplantados entre outubro de 2000 e outubro de 2002 (Grupo II), sendo 44 transplantados no Instituto de Coração (INCOR) e sete no HC-FMUSP. Dos 51 pacientes, 45 estavam na fase crônica da doença, quatro na fase acelerada e dois na fase blástica.

A programação para estes pacientes foi de alta precoce, antes da pega medular. Todos os pacientes deste grupo receberam alta hospitalar, sendo que oito receberam alta após a pega medular por não terem apresentado um ou mais dos critérios da alta descritos anteriormente.

Um paciente deste grupo recebeu transplante de doador aparentado com um “mismatch” em HLA classe I.

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES E DOADORES

A Tabela 1 mostra as características demográficas dos pacientes

TABELA 1- NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES E DOADORES SEGUNDO CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E GRUPOS DE ALTA.

VARIÁVEL	CATEGORIA	GRUPO I	GRUPO II	p
		Nº (%)	Nº (%)	
Sexo do paciente	Masculino	25 (51,0)	27 (52,9)	1,000
	Feminino	24 (49,0)	24 (48,0)	
Sexo do doador	Masculino	28 (57,1)	29 (56,9)	1,000
	Feminino	21 (42,9)	22 (43,1)	
Cor da pele	Branca	37 (75,5)	31 (60,8)	0,173
	Não branca	12 (24,5)	20 (39,2)	
TOTAL		49 (100%)	51 (100%)	

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao sexo dos pacientes e doadores e cor da pele.

A mediana de idade dos pacientes do grupo I foi de 32 anos (variando de 10 a 53 anos), e dos pacientes do grupo II foi de 36 anos (variando de 4 a 51 anos), não havendo diferença estatisticamente significativa entre ambos ($p = 0,173$).

A mediana de idade dos doadores do grupo I foi de 29 anos (variando de 3 a 64 anos), e a dos doadores do grupo II foi de 36 anos (variando de 9 a 60 anos), não havendo diferença significativa entre elas ($p = 0,133$).

4.1.2 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO AOS FATORES DE RISCO PARA TMO

A análise dos pacientes de ambos os grupos quanto ao escore de risco para transplante em TMO para pacientes portadores de LMC (GRATWOHL et al., 1998) mostrou distribuição homogênea entre os dois grupos de pacientes, sem diferença significativa quando comparamos pacientes dos grupos 0-1 e 2-4 (Tabela 2). Nenhum paciente deste estudo pertencia aos grupos de maior risco (5 a 7).

TABELA 2 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DE TMO PARA LMC

FATOR DE RISCO	GRUPO I	GRUPO II	p
	Nº (%)	Nº (%)	
0 – 1	22 (44,9)	19 (37,3)	0,566
2 – 4	27 (55,1)	32 (62,7)	
TOTAL	49 (100)	51 (100)	

A maioria dos pacientes do dois grupos estava na fase crônica da doença: 47 do grupo I (95,9%) e 45 do grupo II (88,2%). Também pudemos observar que o intervalo entre o diagnóstico e o TMO foi de 9 meses (mediana) para os pacientes do grupo I (variando de 1 a 40 meses) e de 8 meses para o grupo II (variando de 2 a 42 meses). Quanto à idade, a maioria dos pacientes dos dois grupos estava na faixa entre 20 e 40 anos: 33 pacientes do grupo I (67,3%) e 31 pacientes do grupo II (60,8%). Em 10 transplantes do grupo I (20,4%) e 12 do grupo II (23,5%) tivemos pacientes do sexo masculino recebendo medula óssea do sexo feminino.

4.1.3 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO AO TRATAMENTO ANTERIOR AO TMO

Ao analisar os tipos de tratamento da LMC empregados antes do TMO, pudemos constatar que a maioria dos pacientes dos dois grupos foi tratada com hidroxiuréia isoladamente (Tabela 3), e que não houve diferença significativa entre os grupos.

TABELA 3 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO TRATAMENTO ANTERIOR AO TMO

TRATAMENTO	GRUPO I	GRUPO II	p
	Nº (%)	N (%)	
Hidroxiuréia	37 (75,5)	42 (82,4)	0,552
Outros	12 (24,5)	9 (17,6)	
TOTAL	49 (100)	51 (100)	

4.1.4 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO À COMPATIBILIDADE ABO ENTRE PACIENTES E DOADORES

Houve compatibilidade do grupo sanguíneo ABO em 32 pacientes do grupo I (65,3%) e 31 pacientes do grupo II (60,8%) (Tabela 4)

TABELA 4 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO A DISTRIBUIÇÃO DA COMPATIBILIDADE ABO ENTRE RECEPTORES E DOADORES

COMPATIBILIDADE ABO	GRUPO I	GRUPO II	P
	Nº (%)	Nº (%)	
Compatível	32 (65,3)	31 (60,8)	0,889
Incompatibilidade maior	9 (18,4)	11 (21,6)	
Incompatibilidade menor	8 (16,3)	9 (17,6)	
TOTAL	49 (100)	51 (100)	

4.1.5 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO AO NÚMERO DE CÉLULAS INFUNDIDAS, TEMPO TMO-PEGA MEDULAR E NÚMERO DE DIAS COM NEUTRÓFILOS MENOR DO QUE 500/mm³

No grupo I o número mediano de células infundidas foi de $2,04 \times 10^8$ (variando de $0,9$ a $3,6 \times 10^8$ células) , e no grupo II foi de $2,10 \times 10^8$

(variando de 0,6 a $8,0 \times 10^8$ células), não havendo diferença significativa entre os grupos ($p = 0,787$).

Quando analisamos a mediana de dias com neutrófilos menor do que $500/\text{mm}^3$ verificamos que no grupo I foi de 14 dias (variando de 7 a 23 dias) e, no grupo II também foi de 14 dias (variando de 7 a 25 dias), sem diferença estatística entre ambos ($p = 0,837$).

O fator estimulador de granulócitos foi utilizado em 38 pacientes (77,6%) do grupo I e 46 pacientes (90,2%) do grupo II, sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,147$).

A pega medular ocorreu, na mediana, no dia +21 (variando do dia +13 ao +33) no grupo I e no dia +20 (variando do dia +14 ao +35) no grupo II, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,348$).

4.2 – COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO ÀS INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E INFECCIOSAS

4.2.1 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO À FREQUÊNCIA DE DECH AGUDA

A Tabela 5 mostra as frequências de DECH aguda encontradas nos dois grupos.

TABELA 5 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO GRADUAÇÃO CLÍNICA DA DECHa

DECHa	GRUPO I	GRUPO II	p
	Nº (%)	Nº (%)	
0-I	16 (32,7)	20 (39,2)	0,635
II-IV	33 (67,3)	31 (60,8)	
TOTAL	49 (100)	51 (100)	

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à incidência da DECH aguda quando agrupadas em graus 0-I e II-IV. A DECH aguda grau 2 foi a de maior incidência individual, acometendo 17 pacientes (34,6%) do grupo I e 18 pacientes (35,3%) do grupo II.

4.2.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE ALTA QUANTO À INCIDÊNCIA DA DOENÇA VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA

Não houve diferença significativa entre a incidência da DVOH entre os dois grupos, ocorrendo em sete pacientes (14,3%) do grupo I e seis pacientes (11,8%) do grupo II ($p = 0,938$).

4.2.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE ALTA QUANTO À FREQUÊNCIA DE MUCOSITE, DIARRÉIA, NÁUSEA E VÔMITOS

Em relação à mucosite e diarreia não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes dos dois grupos. A incidência de náusea e vômitos grau 2-3 foi significativamente menor no grupo II (Tabela 6).

TABELA 6 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO PRESENÇA DE MUCOSITE, DIARRÉIA, NÁUSEA E VÔMITOS

VARIÁVEL	CARACTERÍSTICA	GRUPO I	GRUPO II	p
		Nº (%)	Nº (%)	
Mucosite	Graus 0-1	7 (14,3)	13 (25,5)	0,250
	Graus 2-3	42 (85,7)	38 (74,5)	
Diarreia	Graus 0-1	14 (28,6)	23 (45,1)	0,133
	Graus 2-3	35 (71,4)	28 (54,9)	
Náusea e vômitos	Graus 0-1	11 (22,4)	32 (62,7)	<0,001
	Graus 2-3	38 (77,6)	19 (37,3)	

4.2.4 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO À ANTIGENEMIA PARA CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

A antigenemia do CMV foi detectada em 35 pacientes do grupo I (71,4%) e em 37 pacientes do grupo II (72,5%), não havendo diferença significativa entre ambos ($p = 1,000$) (Tabela 7).

TABELA 7 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO POSITIVIDADE DA ANTIGENEMIA PARA CMV

ANTIGENEMIA PARA CMV	GRUPO I	GRUPO II	p
	Nº (%)	Nº (%)	
Positiva	36 (73,5)	38 (74,5)	1,000
Negativa	13 (26,5)	13 (25,5)	
TOTAL	49 (100)	51 (100)	

4.2.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE ALTA QUANTO AOS LOCAIS INFECÇÕES

Ao analisarmos as principais locais de infecções, verificamos que não houve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 8).

TABELA 8 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO LOCAIS DE INFECÇÕES

CARACTERÍSTICA	VARIÁVEL	GRUPO I	GRUPO II	p
		Nº (%)	N (%)	
Infecção do Cateter	Não	44 (89,8)	45 (88,2)	1,000
	Sim	5 (10,2)	6 (11,8)	
Infecção Urinária	Não	40 (81,6)	47 (92,2)	0,205
	Sim	9 (18,4)	4 (7,8)	
Sepse	Não	46 (93,9)	43 (84,3)	0,227
	Sim	3 (6,1)	8 (15,7)	
Pneumonia	Não	36 (73,5)	33 (64,7)	0,465
	Sim	13 (26,5)	18 (35,3)	

Dos três casos de sepse que ocorreram no grupo I, todos foram a óbito antes do dia + 100 (mediana dia +67, variando do dia +31 ao dia +89), sendo que dois pacientes não receberam alta após o TMO. Desses três pacientes, dois apresentaram DECHa graus 3-4 e um, grau I.

Dos oito pacientes do grupo II que apresentaram sepse, cinco foram a óbito antes do dia 100 (mediana dia +81, variando do dia +60 ao dia +90). Desses oito pacientes, 6 apresentaram DECH grau III e um caso grau II. Em um caso não houve pega medular.

Dos pacientes dos dois grupos que apresentaram sepse, podemos observar que a maioria apresentou DECH graus III-IV (oito de 11 pacientes – 72,2%).

Episódios de febre ocorreram em 42 pacientes (85,7%) do grupo I e em 41 pacientes (80,4%) do grupo II ($p = 0,784$).

4.2.6 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE ALTA QUANTO AOS RESULTADOS DAS CULTURAS BACTERIOLÓGICAS

A tabela 9 mostra os resultados hemoculturas dos pacientes dos dois grupos colhidas até o D 100 após o transplante. Pudemos verificar que em mais da metade dos exames, nos dois grupos, não houve crescimento de microorganismos. Houve mais hemoculturas positivas para germes gram negativos nos pacientes do grupo I, porém sem diferença significativa. Por outro lado, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao crescimento de germes gram positivos, que foi mais freqüente no grupo II ($p= 0,024$).

Houve dois casos de crescimento de *Candida sp* em cada grupo.

TABELA 9 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO RESULTADOS DAS HEMOCULTURAS

HEMOCULTURAS	GRUPO I	GRUPO II	p
	Nº (%)	N (%)	
Negativas	31 (63,3)	31 (60,8)	0,960
Gram negativos	10 (20,4)	5 (9,8)	0,228
Gram positivos	4 (8,2)	14 (27,5)	0,024
Ambos	4 (8,2)	1 (2,0)	0,200
TOTAL	49 (100)	51 (100)	

Ao comparar os resultados de culturas de diversos locais quanto ao crescimento de *Pseudomonas sp*, observou-se que houve mais culturas positivas para esta bactéria nos pacientes do grupo I, com 14 casos (28,6%) e 3 casos no grupo II (5,9%). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,006$).

4.3 – COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO À PROFILAXIA E TRATAMENTOS DAS INTERCORRÊNCIAS INFECCIOSAS E HEMORRÁGICAS

4.3.1 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO AO USO TERAPÊUTICO DE ANTIBIÓTICOS

Quando analisamos os antibióticos utilizados com fins terapêuticos nos pacientes dos dois grupos, constatou-se que os carbapenêmicos (imipenem/cilastatina e meropenem) e a vancomicina (vanco) e/ou teicoplanin foram utilizados na grande maioria dos pacientes, sem diferença estatística entre os grupos (Tabela 10). As cefalosporinas de terceira geração foram usadas mais freqüentemente nos pacientes do grupo I quando comparados com o grupo II, ao contrário do que observamos quanto ao uso das quinolonas e da colistina. A Anfotericina B foi utilizada em cerca de metade dos doentes dos dois grupos.

O uso da colistina passou a fazer parte da seqüência de introdução de antibióticos em pacientes neutropênicos febris no Serviço de Transplante, a partir do surto de infecção por *Pseudomonas* multi-resistente que ocorreu entre os anos de 1999 e 2000.

TABELA 10 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO GRUPOS DE ALTA E TIPOS DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS

ANTIBIÓTICOS	GRUPO I	GRUPO II	p
	Nº (%)	Nº (%)	
Carbapenêmicos	41 (83,7)	42 (82,3)	0,927
Cefalosporinas	35 (71,4)	20 (39,2)	0,002
Vanco/Teicoplanin	41 (83,7)	46 (90,1)	0,501
Quinolonas	11 (22,4)	27 (52,9)	0,003
Colistina	11 (22,4)	23 (45,1)	0,029
Aminoglicosídeos	5 (10,2)	0 (0,0)	0,025
Anfotericina B	23 (46,9)	23 (45,1)	0,987
Outros	10 (20,4)	15 (29,4)	0,418

O teste para verificar o número de antibióticos utilizados, mostrou a mediana de 4 antibióticos por paciente em cada grupo até o D +100, variando de 1 a 7 antibióticos no grupo I e de 1 a 6 no grupo II (p = 0,635).

4.3.2 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA QUANTO AO USO PROFILÁTICO E TERAPÊUTICO DE TRANSFUSÕES DE HEMOCOMPONENTES

Na Tabela 11 vemos os resultados da análise comparativa do uso profilático e terapêutico dos hemocomponentes. Os dados obtidos mostram que não houve diferença entre a mediana de CHI consumidos até o dia +100 nos dois grupos ($p = 0,748$). O mesmo se observa em relação à mediana de CPAI, não havendo diferença entre os dois grupos ($p = 0,777$).

TABELA 11 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS CHI E CPAI TRANSFUNDIDOS, SEGUNDO GRUPOS DE ALTA

TRANSFUSÕES	GRUPO I	GRUPO II	p
	Mediana (Max-Min)	Mediana (Max-Min)	
CHI	13 (1- 85)	12 (0 – 45)	0,748
CPAI	17 (1 -88)	11 (2 – 66)	0,777

4.4 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE ALTA QUANTO AO NÚMERO DE DIAS DE OCUPAÇÃO DE LEITOS HOSPITALARES E REINTERNAÇÕES

4.4.1 NÚMERO DE DIAS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

Quando comparamos o número de dias de ocupação de leitos hospitalares entre o dia do TMO (D 0) e o dia da primeira alta hospitalar, observamos que os pacientes do grupo I ocuparam a mediana de 26 dias (variando de 14 a 81 dias) e os do grupo II ocuparam a mediana de 6 dias (variando de 1 a 35 dias), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Gráfico 1).

A alta dos sete pacientes do grupo I que foram encaminhados ao ambulatório antes da pega medular, ocorreu, na mediana, no dia +18 (variando do dia +14 e +20 pós transplante).

A análise da mediana de dias de internação do D 0 ao D +100 mostrou que os pacientes do grupo I ficaram internados 28 dias, variando de 16 a 81 dias, enquanto que os pacientes do grupo II ficaram menos dias internados, com mediana de 17 dias (variando de 1 a 149 dias). Esta diferença também foi estatisticamente significativa ($p = 0,004$) (Gráfico 2).

A soma do número total de dias de internação hospitalar dos pacientes do grupo I foi 1700 dias contra 1365 dias para os pacientes do grupo II.

GRÁFICO 1 – NÚMERO DE DIAS DE INTERNAÇÃO ENTRE O TMO E A PRIMEIRA ALTA HOSPITALAR

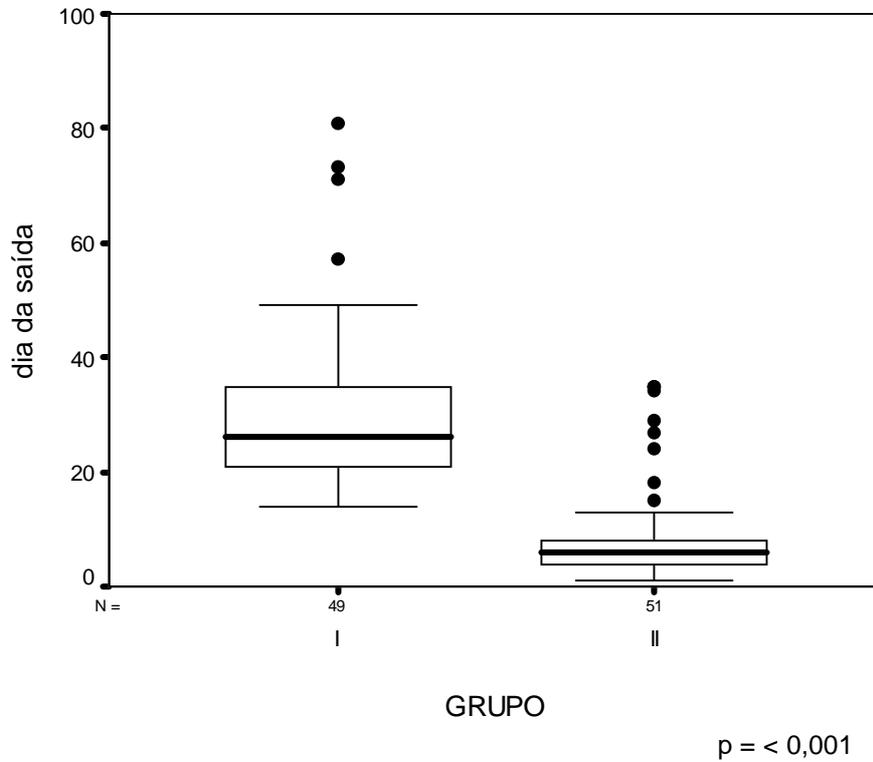
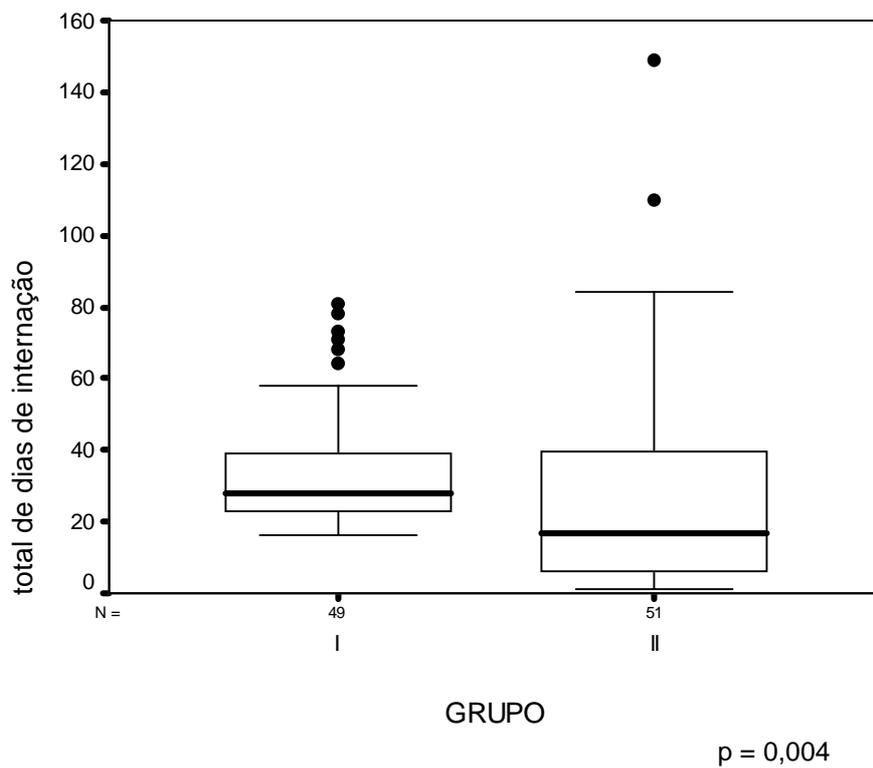


GRÁFICO 2 – NÚMERO TOTAL DE DIAS DE INTERNAÇÃO ATÉ O D 100



4.4.2 ANÁLISE DAS REINTERNAÇÕES

Houve mais reinternações de pacientes do grupo II em comparação com o grupo I. Quando analisamos a primeira e segunda reinternações até o D +100, verificamos que a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

4.4.2.1 NÚMERO E CAUSAS DE REINTERNAÇÕES DOS PACIENTES DO GRUPO I ATÉ O D 100

Uma primeira reinternação foi necessária para 11 pacientes (22,4%) do grupo I, cuja mediana foi no dia 49 (variando do dia 38 ao dia 67), que durou a mediana de 15 dias (variando de 3 a 43 dias). Uma segunda reinternação foi necessária somente para dois pacientes (4,1%), que ocorreram nos dias 92 e 97, respectivamente, com duração de 28 e 31 dias, cujas causas foram cistite hemorrágica em um caso e DECHa em outro. Não houve terceira reinternação no grupo I.

A tabela 12 mostra as causas da primeira reinternação dos pacientes do grupo I.

TABELA 12 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO CAUSAS DA PRIMEIRA REINTERNAÇÃO DO GRUPO I

CAUSAS DE REINTERNAÇÃO	Nº (%)
Sangramentos	4 (36,4)
Quadro infeccioso pulmonar	4 (36,4)
Crise convulsiva	1 (9,1)
DECH grave	1 (9,1)
Diarréia	1 (9,1)
TOTAL	11 (100)

4.4.2.2 NÚMERO E CAUSAS DE REINTERNAÇÕES DOS PACIENTES DO GRUPO II ATÉ O D 100

No grupo II, 32 pacientes (62,7%) necessitaram de uma primeira reinternação, cuja mediana ocorreu no dia 29 (variando do dia 8 ao 92), com duração mediana de 12 dias (variando de 1 a 75 dias). A tabela 13 mostra as causas da primeira reinternação dos pacientes do grupo I.

Uma segunda reinternação foi necessária para 12 pacientes (23,5%), cuja mediana foi no dia +51 (variando do dia +5 ao dia +99), com duração mediana de 16 dias (variando de 1 a 124 dias), e uma terceira reinternação foi necessária para dois pacientes (3,9%), nos dias +55 e +88. A tabela 14 mostra as causas da segunda reinternação dos pacientes do grupo II.

Dezessete pacientes (33,3%) deste grupo não necessitaram de reinternações até o D 100.

A suspeita de DVOH, o quadro infeccioso pulmonar e o tratamento para o VSR constituíram de 50% das causas a primeira reinternação dos pacientes do grupo II.

TABELA 13 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO CAUSAS DA PRIMEIRA REINTERNAÇÃO DO GRUPO II

CAUSAS DE REINTERNAÇÃO	Nº DE CASOS (%)
DVOH (suspeita)	6 (18,8)
Quadro infeccioso pulmonar	6 (18,8)
Infecção pelo VSR	4 (12,5)
Sangramentos	4 (12,5)
Colocação de novo cateter	3 (9,4)
DECH extensa	2 (6,2)
Vômitos e/ou diarreia	2 (6,2)
Bacteremia	2 (6,2)
AVCH	1 (3,10)
Dor abdominal a esclarecer	1 (3,10)
FOI	1 (3,10)
TOTAL	32 (100)

TABELA 14 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO CAUSAS DA SEGUNDA REINTERNAÇÃO DO GRUPO II

CAUSAS DE REINTERNAÇÃO	Nº DE CASOS (%)
Sangramentos	5 (41,7)
Quadro infeccioso pulmonar	3 (25,0)
Vômitos e/ou diarreia	2 (16,7)
Infecção pelo VSR	1 (8,3)
Desnutrição	1 (8,3)
TOTAL	12 (100)

Dois pacientes do grupo II necessitaram de uma terceira reinternação, cujas causas foram vômitos, diarreia e dor abdominal em um caso e hematuria no outro.

4.4.3 ANÁLISE DO LOCAL DE PERMANÊNCIA APÓS A ALTA HOSPITALAR

A maioria dos pacientes dos dois grupos permaneceu na própria casa durante a fase de tratamento ambulatorial. A Tabela 15 mostra a distribuição dos pacientes de ambos os grupos quanto à permanência na própria casa ou em casa de apoio.

TABELA 15 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES, SEGUNDO PERMANÊNCIA EM CASA DE APOIO

CASA DE APOIO	GRUPO I (%)	GRUPO II (%)	P
Sim	19 (38,8)	21 (41,2)	0,967
Não	30 (61,2)	30 (60,8)	
TOTAL	49 (100)	51 (100)	

Quando comparamos os pacientes dos grupos I e II quanto à permanência em casa de apoio ou na própria casa antes do TMO e após a alta hospitalar, pudemos observar que não houve diferença significativa entre os 2 grupos.

4.5 – COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE ALTA EM RELAÇÃO À MORTALIDADE

4.5.1 ANÁLISE DA SOBREVIDA

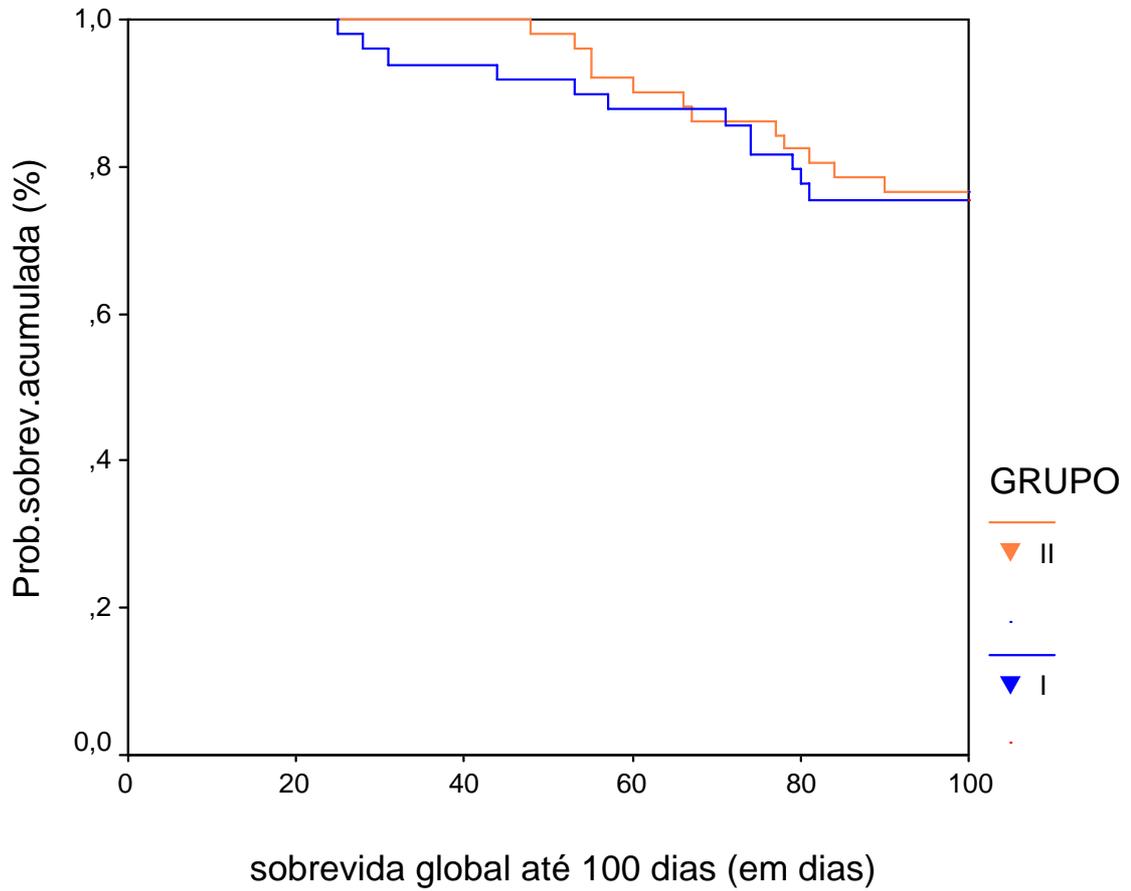
Dos 100 pacientes avaliados, 24 faleceram até o dia +100. Quando analisamos o número de óbitos por grupos de alta, observamos que ocorreram 12 óbitos no grupo I (24,5%) e 12 no grupo II (23,5%)

Os óbitos do grupo I ocorreram entre os dias +25 e +89 (mediana dia +64) e do grupo II entre os dias +48 e +90 (mediana dia +66).

O gráfico 3 apresenta as probabilidades de sobrevida acumulada. Observou-se que não houve diferença da sobrevida entre os grupos, até o D +100 ($p = 0,846$).

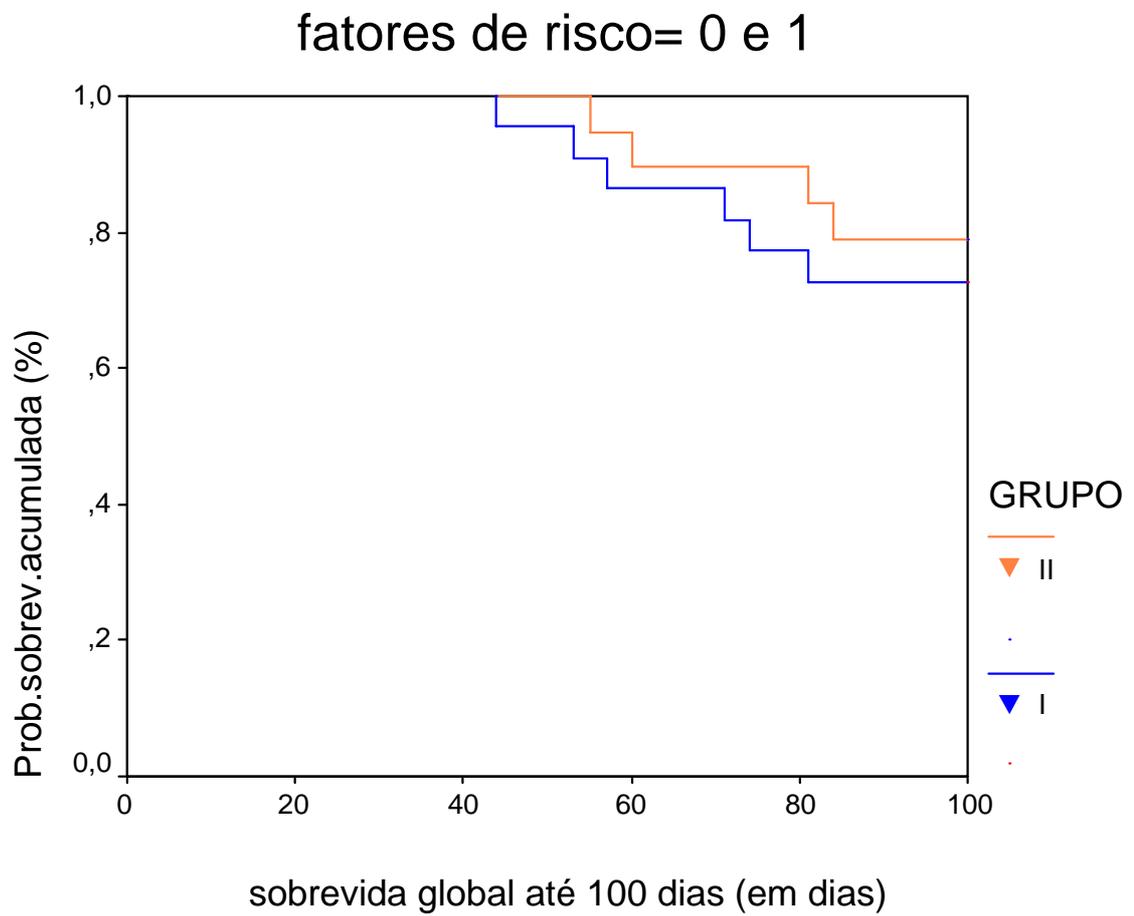
O mesmo foi observado, ao se estratificar a análise segundo grupos de risco (gráficos 4 e 5).

GRÁFICO 3 – PROBABILIDADE DE SOBREVIDA ACUMULADA ATÉ O D 100 DE ACORDO COM GRUPOS DE ALTA



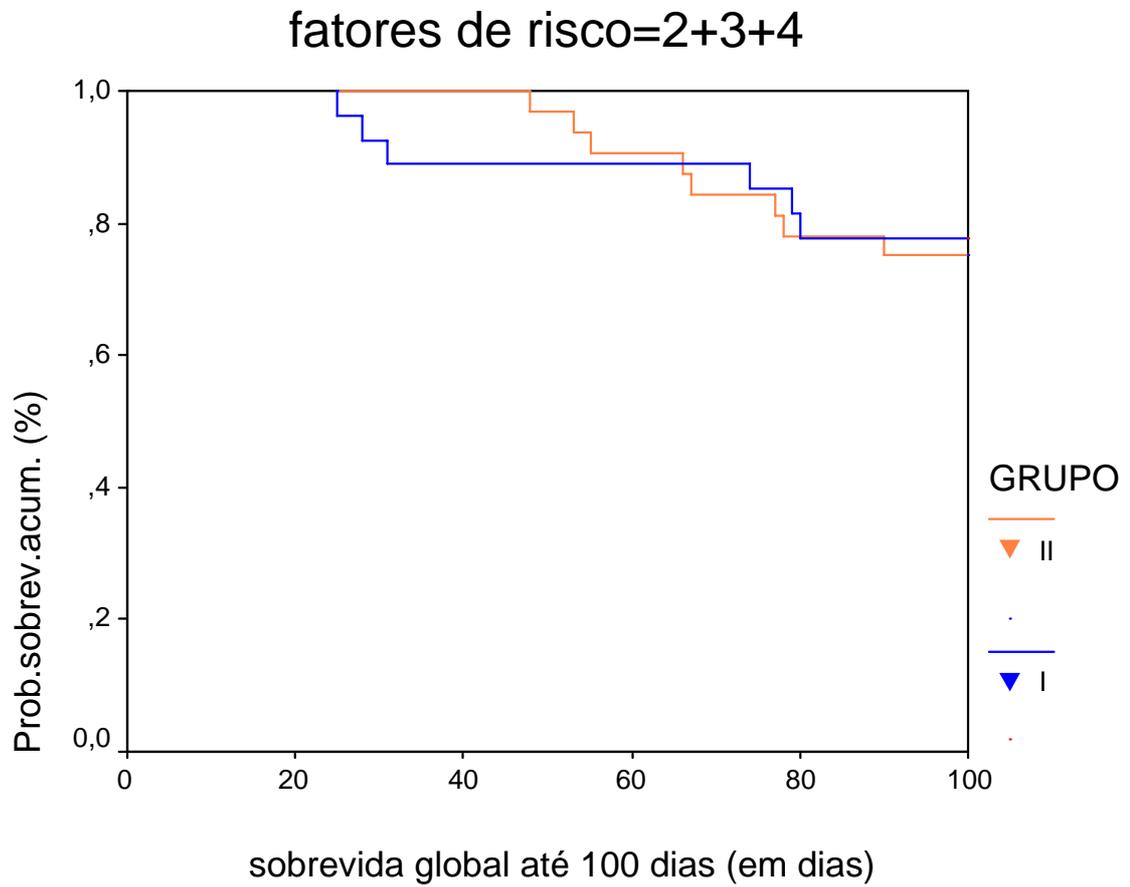
$p = 0,846$

GRÁFICO 4 – PROBABILIDADE DE SOBREVIDA ACUMULADA ATÉ O D 100 PARA OS PACIENTES DOS GRUPOS RISCO 0 E 1



p =0,592

**GRÁFICO 5 – PROBABILIDADE DE SOBREVIDA ACUMULADA ATÉ O D 100
PARA OS PACIENTES DOS GRUPOS DE RISCO 2 - 4**



p = 0,841

4.5.2 ANÁLISE DAS CAUSAS DOS ÓBITOS

As tabelas 16 e 17 mostram o dia e as causas de óbitos dos pacientes do grupo I e II, respectivamente.

TABELA 16 - CAUSAS DE ÓBITO DOS PACIENTES DO GRUPO I

PACIENTE Nº	CAUSAS DO ÓBITO	DIA
1	Pneumonia (<i>Aspergillus</i>) (necropsia)	44
3	Broncopneumonia; DECH	74
4	Pneumonia; DECH (biópsia)	80
5	Embolia Pulmonar	74
10	Pneumopatia Intersticial (necropsia)	28
13	DVOH.	71
23	Broncopneumonia (necropsia)	81
28	Sepse; DECH	53
33	Pneumonia	57
41	Sepse; broncopneumonia (necropsia)	31
45	Infarto cerebral hemorrágico (necropsia)	25
48	Sepse	89

Nos pacientes de número 1 e 45 não houve pega medular.

TABELA 17 - CAUSAS DE ÓBITO DOS PACIENTES DO GRUPO II

PACIENTE Nº	CAUSAS DO ÓBITO	DIA
6	Pneumonia pelo CMV (biópsia)	55
7	Sepse; Broncopneumonia.	81
8	Hemorragia pulmonar e digestiva (necropsia)	66
9	Hemorragia digestiva; DECHIII; Broncopneumonia (necropsia)	55
10	Pneumonite alveolar (biópsia)	53
11	Sepse; Broncopneumonia	78
13	Pneumonia (infiltrado alveolar difuso) (biópsia)	77
18	Sepse; Pneumonia (<i>Aspergillus</i>)	90
29	Sepse; CMV disseminado (necropsia)	60
36	Hemorragia digestiva (necropsia)	84
41	Pneumonia (agente não identificado)	67
43	Sepse; Broncopneumonia (necropsia)	48

Nos pacientes de número 10 e 41 deste grupo não houve pega medular.

A análise das causas de óbitos, classificadas em seps e pneumopatia, que foram as causas de 75% dos óbitos de cada grupo, mostrou que não houve diferença significativa entre os mesmos. (p =0,925).

5 - DISCUSSÃO

Os nossos resultados confirmam dados descritos previamente na literatura, demonstrando que é possível manter pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea, em atendimento ambulatorial, durante a fase de neutropenia e plaquetopenia, que ocorre entre o regime de condicionamento e a pega medular, sem aumentar a morbidade ou a mortalidade.

Dados do IBMTR mostram que pacientes transplantados que permaneceram em isolamento com filtro HEPA ou fluxo laminar apresentaram menor mortalidade relacionada ao transplante, e maior sobrevida em um ano, quando comparados com aqueles que permaneceram em isolamento comum. Entretanto, os autores não puderam elucidar os motivos da maior sobrevida nos pacientes mantidos em ambientes com filtro HEPA ou fluxo laminar (PASSWEG et al., 1998b).

Por outro lado, os vários centros que implantaram o TMO autogênico ou alogênico, em regime parcial ou totalmente ambulatorial, não verificaram maior risco de infecções ou de maior mortalidade nos pacientes que não foram mantidos em isolamento com filtro HEPA e fora do hospital. No entanto, a adoção de um programa de alta precoce não é viável, sem a garantia da estrutura completa de um Hospital-dia, onde os pacientes podem receber toda o atendimento médico e de enfermagem no pós-transplante imediato.

A análise do procedimento estudando uma única doença nos pareceu o mais adequado por eliminar outras variáveis, anteriores ao TMO ou relacionadas às outras doenças. De fato, os dados coletados mostram que os dois grupos de pacientes apresentam características muito semelhantes, sem diferenças significativas entre eles, que pudessem influenciar os resultados. Assim, não observamos diferenças quanto à distribuição por sexo, idade, raça dos pacientes e doadores, fatores de risco para TMO, incompatibilidade ABO, tempo entre o diagnóstico e o TMO, e tratamento anterior ao TMO e regimes de condicionamento. O mesmo pode ser verificado quanto ao número de células mononucleares infundidas, tempo entre o TMO e a pega medular, e o número de dias com neutrófilos menor do que $500/\text{mm}^3$.

Estudos de TMO ambulatorial, ou de curto período de internação, comparando grupos de pacientes com a mesma doença de base e características semelhantes, são poucos nessa área, e se referem a transplantes autogênicos (PETERS et al., 1994; JAGANNATH et al., 1997). Não encontramos na literatura nenhum trabalho comparando resultados de TMO alogênico ambulatorial em pacientes com o mesmo diagnóstico. Os trabalhos referentes a esta modalidade de transplante agrupam pacientes com doenças diferentes e com fatores prognósticos diversos.

As análises das incidências de mucosite e diarreia não mostraram diferença significativa entre os grupos. Já a incidência de náusea e vômitos, nas suas formas mais severas, foi menor no grupo II ($p < 0,001$).

Uma possível explicação para esta menor frequência de vômitos estaria relacionada ao fato de o paciente poder se alimentar em casa, ingerindo alimentos de sua preferência, que fazem parte do seu rotina alimentar, no horário em que tivesse vontade.

SVAHN et al. (2000) observam que pacientes submetidos ao transplante alogênico, mantidos em casa, necessitam, de maneira significativa, menos dias em alimentação parenteral. Segundo esses autores, o fato acontece porque os pacientes mantidos em casa são mais ativos e, portanto, têm mais apetite, além de estarem mais motivados para comer.

Quanto à utilização de hemocomponentes, pudemos verificar que não houve diferença entre os grupos, embora, teoricamente, pudéssemos esperar mais transfusões de concentrado de plaquetas nos pacientes externos, com o intuito de diminuir o risco de sangramentos. Alguns autores demonstraram mais transfusões de glóbulos vermelhos no grupo de pacientes internados que receberam TMO alogênico (SVAHN et al., 2000) ou autogênicos (FREY et al., 2002), enquanto o uso de concentrados de plaquetas foi mais liberal no grupo de pacientes externos submetidos ao TMO autogênico para Mieloma Múltiplo (JAGANNATH et al., 1997). Por outro lado, MORABITO et al. (2002) verificaram uso significativo menor, tanto de concentrados de plaquetas, como de concentrado de glóbulos vermelhos, nos pacientes ambulatoriais transplantados para Mieloma Múltiplo. RIZZO et al. (1999) observaram que os custos das transfusões de concentrados de plaquetas e glóbulos foi maior no grupo de pacientes transplantados ambulatorialmente, quando comparados com os pacientes internados.

Os resultados da DECH aguda graus II-IV, encontrados nos grupos I e II (respectivamente 68,7% e 64,5%), são semelhantes ao valor de 65,7% encontrado por LOTÉRIO, em 1998, estudando 70 pacientes com LMC, transplantados no Hospital das Clínicas da FMUSP. MACEDO, em 1998 encontrou incidência de 57,7%, também em pacientes com LMC, na mesma instituição. Dados da literatura mostram diferenças na incidência de DECH aguda e mesmo discrepâncias entre as avaliações dessa doença em pacientes da mesma instituição (MARTIN et al., 1998).

Como não houve diferença estatística entre os grupos estudados, podemos concluir que a alta precoce não interferiu na manifestação do GVHD aguda, ao contrário do que descreveram outros autores que relatam menor incidência, estatisticamente significativa, de GVHD aguda graus II-IV, em pacientes portadores de diferentes doenças hematológicas submetidos a TMO alogênico ambulatorialmente (SVHAN et al., 2002).

A análise das infecções mostrou que, apesar do maior risco de adquirir infecções hospitalares, durante a fase de granulocitopenia, os pacientes de ambos os grupos apresentaram índices semelhantes dessa complicação.

O diagnóstico de pneumonia foi maior no grupo II (35,4%) do que no grupo I (27,1%), porém sem diferença significativa entre eles, sendo que os valores encontrados em nosso estudo foram semelhantes ao de 30% encontrado por SABOYA, em 1998, ao analisar infecções em 186 pacientes, com diversos diagnósticos, submetidos a TMO alogênico, no HC-FMUSP e INCOR.

A incidência de infecção do cateter foi semelhante nos dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa, mostrando que o paciente portador de cateter pode receber alta hospitalar, na fase de granulocitopenia, sem apresentar risco maior deste tipo de infecção. Os cuidados relacionados ao cateter em pacientes submetidos a TMO ambulatorial constituem área de especial atenção, particularmente quanto à educação do paciente e familiares no sentido de minimizarem os riscos de infecções, trombose e outras complicações relacionadas ao cateter (DIX; GELLER, 2000). Infecções da corrente sanguínea parecem infreqüentes em pacientes ambulatoriais com cateter central, embora a taxa de infecção possa ser maior em receptores de transplante de medula óssea. (TOKARS et al., 1999).

Quanto à incidência de sepse, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Este dado mostra que, mesmo granulocitopênico e, às vezes com quadro febril, o paciente pode receber antibioticoterapia ambulatorialmente, sem apresentar risco maior de sepse. De fato, não houve nenhum óbito precoce por sepse entre pacientes do grupo II, ou seja, na fase de granulocitopenia, e nenhum paciente desse grupo foi a óbito em casa ou na casa de apoio, nos primeiros dias após o TMO.

A análise dos resultados das hemoculturas confirmou o descrito na literatura, ou seja, em mais da metade dos casos de granulocitopenia febril, associada ou não ao TMO, ela está negativa (HERMANN et al., 1999; CASTGNOLA et al., 1999). Nos países desenvolvidos, quando ela está positiva, há predomínio de germes gram positivos (HERMANN et al., 1999; EGERER et al., 2000).

Nos casos em que houve crescimento de microorganismos, houve predomínio de gram negativos nos pacientes do grupo I (porém sem diferença significativa), e predomínio estatisticamente significativo de gram positivos no grupo II.

Quanto às culturas bacteriológicas de diversos locais, houve o isolamento mais freqüente de *Pseudomonas sp* nos pacientes do grupo I. Já no grupo II, houve predomínio do crescimento de gram positivos e incidência bem menor de *Pseudomonas sp*.

A introdução do programa de alta precoce pode ter contribuído para a redução da porcentagem de infecção pela *Pseudomonas* nos pacientes do grupo II. Em análise epidemiológica, sobre infecção hospitalar por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente, realizada no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, ARRUDA (1996) conclui que uma das causas dessa infecção é o maior tempo de permanência hospitalar previamente ao isolamento do microorganismo.

O antibiótico profilático é utilizado pelos diversos grupos em pacientes granulocitopênicos, após quimioterapia (AQUINO et al., 1997) ou transplantes de células-tronco hematopoiéticas (MEISENBERG et al., 1996; McGUIRE et al., 1998; MORABITO et al., 2001; SVAHN et al., 2002; PÉREZ-SIMON et al., 2003) e, alguns autores relatam menor incidência de infecções microbiologicamente documentadas em pacientes que receberam transplante autogênico ambulatorialmente (SEROPIAN, et al., 1999).

Mesmo com a introdução de antibiótico profilático, a alta precoce não foi suficiente, no presente estudo, para reduzir a incidência de infecções

documentadas, de episódios febris e de hemoculturas positivas, e mesmo a quantidade de antibióticos utilizados como tratamento nos dois grupos até o D +100. Outros fatores estão implicados no desenvolvimento de infecções como a lesão da barreira mucosa provocada pelo regime de condicionamento, em particular por agentes como o bussulfan e o melfalan (BLIJLEVENS, 2003). A DECHa também é causa desta quebra de barreira e o seu tratamento, baseado em imunossupressão, leva ao maior risco de infecção.

O presente estudo analisou pacientes com LMC, que é uma doença em que se observa maior incidência de DECHa, após o TMO e, portanto, mais sujeitos a infecções.

A porcentagem de antigenemia para CMV, encontrada nos dois grupos, foi muito semelhante e de acordo com a descrita na literatura (DOMINIETTO et al., 2000; UZUN et al., 2000). Essa infecção é provocada, na maioria das vezes, por reativação de infecção latente, ou por transfusão de hemocomponentes, e não houve, portanto, interferência do tratamento ambulatorial nos resultados. RIZZO et al. (1999), comparando pacientes com várias doenças hematológicas submetidos ao TMO alogênico ou autogênico, descrevem o uso similar de ganciclovir, tanto nos pacientes internados, como nos ambulatoriais.

Ao analisarmos as curvas de sobrevida até o D+100, constatamos que a alta precoce não foi causa de maior mortalidade. Os dois grupos não apresentaram diferenças significativas quanto aos fatores de risco para TMO em LMC, eliminando algumas variáveis que pudessem interferir no resultado. O mesmo resultado foi obtido quando comparamos as curvas de

sobrevida, no mesmo período, estratificando os pacientes, de acordo com os fatores de risco para TMO, segundo GRATWOHL et al. (1998).

Deve ser ressaltado que não ocorreram óbitos precoces no grupo II, no período de neutropenia e plaquetopenia antes da pega, sendo que os óbitos ocorreram entre os dias + 48 e + 90. Outros centros relatam menor mortalidade relacionada ao transplante em pacientes submetidos ao TMO alogênico e que receberam tratamento domiciliar (SVHAN et al., 2002).

Embora não tenha havido diferença significativa entre os grupos I e II, quanto à permanência em casa de apoio ou na própria casa no pós-transplante imediato, a permanência na própria casa dos pacientes do grupo II na fase de neutropenia poderia ser considerado um fator de maior risco de mortalidade, pois o paciente poderia não seguir as orientações quanto aos aspectos de higiene pessoal, do ambiente, preparo de alimentos, ter dificuldades para se locomover até o Hospital em caso de urgência ou retardar a ida em caso de febre, sangramentos ou outras intercorrências. Por outro lado, o fato de permanecer em casa de apoio poderia ser considerado um fator de menor risco, uma vez que na instituição onde a maioria dos pacientes do grupo casa de apoio ficou (Casa Hope) os pacientes tinham facilidades como transporte próprio, além do aspecto de limpeza e preparo de alimentos já padronizados para o atendimento a esses pacientes.

Conforme pudemos constatar, a permanência na própria casa no período de neutropenia e plaquetopenia até a pega medular não foi causa de maior mortalidade nesse grupo.

Tanto nos pacientes que ficaram em casa de apoio, como nos que permaneceram na própria casa, haveria o risco de infecção fúngica pelo *Aspergillus*, o que não foi confirmado pelos nossos resultados. O risco de infecção por este fungo é o motivo principal da recomendação de manter pacientes transplantados em isolamento em quartos com fluxo laminar e filtro HEPA de alta eficiência (> 90%) no período de neutropenia (CDC, 2000). No entanto, em 36 pacientes que receberam TMO alogênico e que permaneceram em casa na fase pós-transplante, nenhum caso de infecção pelo *Aspergillus* foi diagnosticado por SVAHN et al., em 2002.

A neutropenia prolongada, que é um fator de risco de infecção por este fungo, deixou de ser a sua principal causa. Fatores que interferem no sistema imunológico do paciente, como o desenvolvimento e tratamento da DECH, e manifestações de vírus como o CMV e o HHV-6 passaram a ter um papel importante nessa infecção. Atualmente, o maior risco de infecção pelo *Aspergillus* nos pacientes submetidos ao TMO está em uma fase mais tardia do TMO, associada à ocorrência da DECH (BADEN, 2003). A transmissão desse fungo através da água também tem sido objeto de estudos (ANAISSIE et al., 2002).

Em estudo sobre aspergilose e TMO alogênico, o grupo de Seattle demonstra a tendência do desenvolvimento da infecção fúngica da fase pré-enxertia para uma fase mais tardia do TMO, com muitos casos ocorrendo após os seis meses do mesmo. Esta tendência está relacionada ao aumento de pacientes que estão vivos e imunossuprimidos, em fase mais tardia. Os autores relatam ainda que, no período entre 1993 e 1994,

ocasião em que os pacientes não ficaram isolados em fluxo laminar, não detectaram maior incidência de aspergilose, na fase inicial do TMO, quando comparados com os pacientes submetidos ao isolamento (MARR et al., 2002).

O quadro de aspergilose (documentada histologicamente ou radiologicamente) foi de baixa incidência, nessa série de pacientes estudada, sendo que somente em um óbito, no grupo I, foi detectado este fungo histologicamente. Um outro caso, no grupo II, teve diagnóstico radiológico.

A análise das causas dos óbitos mostrou que estas foram muito semelhantes nos dois grupos, sendo as causas infecciosas as mais freqüentes em ambos.

Quanto à ocupação de leitos hospitalares, os nossos resultados estão de acordo com o descrito na literatura, ou seja, houve redução significativa do número de dias de leitos ocupados pelos pacientes que receberam alta precoce. Esta redução foi constatada mesmo considerando que nem todos os pacientes do grupo II puderam receber alta precocemente. Distúrbios gastrintestinais e infecções são fatores que podem retardar a alta hospitalar em pacientes transplantados (CETKOVSKY et al., 2000).

SEROPIAN et al. (1999), analisando pacientes que receberam autotransplante para Linfomas Não Hodgkin ou Doença de Hodgkin, descrevem a diminuição de dias de hospitalização de 19 para 4,5 dias. Em pacientes transplantados para Mieloma Múltiplo, a redução foi de 15 para 9 dias (JAGANNATH et al., 1997). FREY et al. (2002), em pacientes com

Mieloma Múltiplo, LNH e câncer de mama submetidos ao autotransplante comprovam a redução, significativa, de 18 para 2 dias de internação.

Em transplantes alogênicos a mediana de dias ocupados pelo grupo em tratamento domiciliar foi de quatro dias contra 27 para o grupo que permaneceu internado (SVAHN et al., 2002), enquanto RIZZO et al. (1999) verificaram valores medianos de 22 dias para pacientes totalmente ambulatoriais e 47 para pacientes internados.

Devemos ressaltar que, a alta hospitalar dos sete pacientes do grupo I que ocorreu antes da pega medular foi, na mediana, no dia +18, próxima à pega medular do grupo (dia +21), não podendo ser considerada, portanto, como alta precoce.

Grande parte dos custos do TMO, alogênico ou autogênico, está relacionada ao número de dias de ocupação de leitos hospitalares. Embora não tenhamos feito análise de custos nesse trabalho, é altamente provável que a redução dos dias de internação tenha contribuído, também em nosso meio, para a redução dos custos do TMO.

O número de dias de ocupação de leitos hospitalares poderia ser menor, pois o nosso sistema de saúde exige um mínimo de 15 dias de internação para o pagamento de transplantes alogênicos. Em outros países, ocorre situação semelhante, como na Itália, onde MORABITO et al. (2002) referem que os pacientes, no seu programa de transplante autogênico ambulatorial para mieloma múltiplo, são internados no D 0 por dois dias, para garantir o pagamento integral do procedimento de acordo com as normas do sistema italiano.

Os diversos centros que adotam o transplante de CTH descrevem índices variados de reinternações (de 16% a 72%), conforme demonstrado anteriormente, variando a sua frequência de acordo com o tipo de transplante (autogênico ou alogênico) e de acordo com os critérios de reinternação adotado por cada serviço.

Os dados da literatura mostram que a maioria dos transplantes ambulatoriais descritos são autogênicos e, por esta razão, muitos serviços relatam porcentagens menores de pacientes que necessitaram de voltar ao ambiente hospitalar em regime de internação. Mesmo assim, houve menor ocupação de leitos hospitalares em todos os serviços. Os nossos dados não são diferentes, ou seja, embora 64% dos pacientes do grupo 2 tenham sido reinternados uma primeira vez e 25% uma segunda vez, a ocupação de leitos hospitalares foi significativamente menor. Em nossa casuística, a porcentagem da primeira reinternação de mais de 60% está de acordo com o descrito por SVAHN et al. (2002), para pacientes que receberam transplante alogênico, com atendimento domiciliar.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico ou autogênico, com o paciente atendido na própria casa ou em regime ambulatorial, é um procedimento que tem sido adotado por vários centros em todo o mundo. Os diversos relatos sobre esse procedimento mostram que o paciente não está exposto a riscos maiores de morbidade ou mortalidade. São relatadas vantagens para os pacientes e acompanhantes, além da redução de custos do procedimento.

No Serviço de TMO do HC-FMUSP, a implantação dessa nova rotina contribuiu, de maneira decisiva, para o aumento do número de transplantes, tanto autogênicos como alogênicos, reduzindo o prazo de espera dos pacientes se submeterem ao transplante. De fato, enquanto o total de transplantes realizados durante o ano de 1999 foi de 66, no ano de 2002 este número subiu para 123 transplantes, com incremento de quase 90% no número de procedimentos.

Novos estudos devem ser feitos em nosso meio para verificar se os dados obtidos com Leucemia Mielóide Crônica são observados em outras doenças. Da mesma forma, a análise de custos deve ser feita, para confirmar os dados de literatura sobre as vantagens econômicas que esse procedimento ambulatorial pode trazer.

Uma avaliação do grau de satisfação dos pacientes e acompanhantes também pode ser útil para que este programa seja aprimorado.

Os nossos resultados demonstram que é viável a alta precoce, com acompanhamento ambulatorial, de pacientes portadores de LMC submetidos ao TMO alogênico.

6 - CONCLUSÕES

Nesse trabalho, as análises comparativas entre os dois grupos de alta hospitalar, até o dia 100 pós-transplante, permitem concluir que:

1. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às características sócio-demográficas dos pacientes e doadores, ao tratamento anterior ao TMO e fatores de risco para TMO.
2. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao intervalo entre o TMO e a pega medular e ao número de dias com neutrófilos menor do que $500/\text{mm}^3$.
3. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à incidência da DECHa.
4. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à incidência da DVOH.
5. A incidência de vômitos graus 2-3 foi significativamente menor no grupo de pacientes que recebeu alta precoce.
6. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à incidência de mucosite e diarreia.
7. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à incidência da positividade da antigenemia do CMV.
8. Não houve diferença significativa da incidência de infecções entre os grupos de alta.

9. Não houve diferença entre os grupos quanto ao número de antibióticos utilizados. As quinolonas e a colistina foram mais utilizadas, de maneira significativa, nos pacientes do grupo II, e as cefalosporinas no grupo I. Não houve diferença significativa quanto ao uso de anfotericina B entre os dois grupos.
10. Não houve aumento da incidência de aspergilose documentada, histologicamente ou radiologicamente, no grupo de alta precoce.
11. Houve, de maneira significativa, menor incidência de culturas bacteriológicas positivas para *Pseudomonas sp* no grupo de alta precoce.
12. A maioria das hemoculturas foi negativa nos dois grupos, sem diferença significativa. Houve mais crescimento de microorganismos gram negativos no grupo I e de gram positivos no grupo II.
13. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de células mononucleares infundidas.
14. Não houve diferença entre os grupos em relação à compatibilidade ABO.
15. As quantidades de concentrados de hemácias e de plaquetas por aférese irradiadas transfundidas não foram significativamente diferentes entre os grupos.
16. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à permanência em casa de apoio ou na própria casa.

17. Houve, de maneira significativa, mais reinternações dos pacientes do grupo de alta precoce.
18. Houve, significativamente, redução do número de dias de ocupação de leitos hospitalares entre o TMO e o dia 100 após o transplante no grupo de pacientes de alta precoce.
19. Não ocorreu nenhum óbito dentro dos primeiros 48 dias após o transplante entre os pacientes do grupo de alta precoce.
20. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao quadro pulmonar e sepse como causas de óbitos.
21. Não houve diferença entre os grupos quanto às probabilidades de sobrevida, até dia 100 pós-transplante, independente do grupo de risco, nos dois grupos.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLAN, D. S.; BUCKSTEIN, R.; IMRIE, K. R. Outpatient supportive care following chemotherapy for acute myeloblastic leukemia. **Leuk Lymphoma**, v. 42, p. 339-43, 2001.
- ANAISSIE, E.J.; STRATTON, S.L.; DIGNANI, M.C.; SUMMERBELL, R.C.; REX, J.H.; MONSON, T.P.; SPENCE, T.; KASAI, M.; FRANCESCONI, A.; WALSH, T.J. Pathogenic *Aspergillus* species recovered from a hospital water system: a 3-years prospective study. **Clin Infect Dis** v. 34, p.780-9, 2002.
- APPELBAUM, F.R. The use of bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of cancer. **Ca Cancer J Clin**, v.46, p. 142-64, 1996.
- AQUINO, V.M.; BUCHANAN, G.R.; TKACZEWSK, I.; MUSTAFA, M.M. Safety of early discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. **Med Pediatr Oncol**, v.28, p. 191-5, 1997.
- AQUINO, V.M.; HERRERA, L.; SANDLER, E.S.; BUCHANAN, G.R. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. **Cancer**, v. 88, p. 1710-4, 2000.
- ARRUDA, E.A.G. – **Infecção hospitalar por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente: Análise epidemiológica no HC-FMUSP**. São Paulo, 1996. 104 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

- AVERY, R.K.; POHLMAN, B.L.; MOSSAD, S.B.; GOORMASTIC, D.L.; LONGWORTH, D.L.; KALAYCIO, M.E.; SOBECKS, R.M.; ADRSN, S.W.; KUCZKOWSKI, E.; BERNHARD, L.; OSTENDORF, H.; WISE, K.; BOLWELL, B.J. The efficacy of prophylatic outpatient antibiotics for the prevention of neutropenic fever associated with high-dose etoposide (VP-16) for stem cell mobilization. **Bone Marrow Transplant**, v.30, p. 311-4, 2002.
- BADEN, L.R. Prevention and therapy of fungal infections in bone marrow transplantation. **Leukemia**, v. 17, p. 1038-41, 2003.
- BARR, R.D. The importance of lowering the costs of stem cell transplantation in developing countries. **Int J Hematol**, v. 76, p. 365-7, 2002.
- BARRETT, J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. **Semin Hematol**, v. 40, p.59-71, 2003.
- BEELEN, D.W.; GRAEVEN, U.; ELMAAGACLI, A.H.; NIEDERLE, N.; KLOKE, O.; OPLAKA, B.; SCHAEFER, U.W. Prolonged administration of interferon- α in patients with chronic-phase philadelphia chromossome-positive chronic myelogenous leukemia before allogeneic bone marrow transplantation may adversely affect transplant outcome. **Blood**, v. 85, p. 2981- 90, 1995.
- BEKSAC, M.; CELEBI, H.; SARGIN, D.; YALCIN, A.; TOPCUOGLU, P.; KALAYOGLU-BESISIK, S.; BEYAN, C.; ARSLAN, O.; OZCAN, M.; GURMAN, G.; ILHAN, O.; AKAN, H. Role of pretransplant interferon- α (IFN) treatment in the outcome of stem cell transplantation (SCT) from related donors in chronic myelogenous leukemia (CML): results from three Turkish transplant centers. **Bone Marrow Transplant**, v.31, p. 897-904, 2003.

- BLIJLEVENS, N.M.A. Mucosal Damage: A major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. In: AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. **Hematology**, San Diego, ASH, 2003, p.438-72.
- BODEY, G. P.; ROLSTON. K.V.I. Management of fever in neutropenic patients. **J Infect Chemother**, v. 7, p. 1-9, 2001.
- BRASIL . Resolução do Conselho Federal de Medicina n. 671/75.
Considerando a Declaração de Helsinki como guia a ser seguida pela classe médica em matéria referente a pesquisa clínica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 01 set.1975, seção 1, p. 2.
- BRASIL. Portaria nº 580 da Secretaria de Assistência à Saúde, de 20 de dezembro de 2001. Altera a denominação dos procedimentos médicos hospitalares da tabela de procedimentos do sistema de Informações hospitalares do sistema único de saúde, de acordo com o anexo I desta portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, 26 dez. 2001. Seção 1, p.111.
- BUCKNER, C.D.; EPSTEIN, R.B.; RUDOLPH, R.H.; CLIFT, R.A.; STORB, R.; THOMAS, E.D. Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. **Blood**, v. 35, p. 741-50, 1970.
- CASTAGNOLA, E.; LANINO, E.; GIACCHINO, R.; VISCOLI, C.; DINI, G.
Strategies for cost-containment: once-daily ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for febrile granulocytopenic children with cancer. **J Chemother**, v. 11, p. 54-60, 1999.
- CASTAGNOLA, E.; PAOLA, D.; GIACCHINO, R.; VISCOLI, C. Clinical and laboratory features predicting a favorable outcome and allowing early discharge in cancer patients with low-risk febrile neutropenia: a literature review. **J Hematother**, v. 9, p. 645-9, 2000.

- CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. **MMWR**, v. 49, p. 1-128, 2000.
- CETKOVSKY, P.; SKOPEK,P.; SCHUTZOVÁ, M. Causative factors for prolonged hospitalization beyond the point of engraftment in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 26, p. 887-80, 2000.
- CHARUHAS, P. M.; FOSBERG, K. L.;BUEMMER, B.; AKER, S. N.; LEISENRING, W.; SEIDEL, K.; SULLIVAN, K. M. A double-blind randomized trial comparing outpatient parenteral nutrition with intravenous hydration: effect on resumption of oral intake after marrow transplantation. **J Parenter Enteral Nutr**, v. 21, p. 157-61, 1997.
- COLEMANN, E.A.; COON, S. K.; MATTOX, S.; O'SULLIVAN, P. Symptom management and successful outpatient transplantation for patients with multiple myeloma. **Cancer Nurs**, v. 25, p. 452-60, 2002.
- DAUSSET, J. Iso-leuco anticorps. **Acta Haematol**, n. 20, p.156-66, 1958.
- DIX, S. P.; CORD, M. K.; HOWARD, S. J.; COON, J. .; BELT, R. J.; GELLER, R. B. Safety and efficacy of a continuous infusion, patient controlled anti-emetic pump to facilitate outpatient administration of high-dose chemotherapy. **Bone Marrow Transplant**, v. 24, p. 561-6, 1999.
- DIX, S.P.; GELLER, R.B. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in the outpatient setting. **Oncology**, v. 14, p. 171- 84, 2000.
- DOMINIETTO, A.; RAIOLA, A.M.; van LINT, M.T.; LAMPARELLI, F.G.; BERISSO, G.; BREGANTE, S.; FRASSONI, F.; CASARINO, S.V.; BACIGALUPO, A. Factors influencing haematological recovery after

allogeneic haematopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus and cell dose. **Br J Hematol**, v. 112, p. 219-27, 2001.

EGERER, G.; GOLDSCHMIDT, H.; SALWENDER, H.; HEGENBART, U.; EHRHARD, I.; HAAS, R.; HO, A. D. Efficacy of continuous infusion of ceftazidime for patient with neutropenic fever after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. **Int J Antimicrob Agents**, v.15, p. 119-23, 2000.

ENRIGHT, H.; DANIELS, K.; ARTHUR, D.C.; DUSENBERY, K.E.; KERSEY, J.H.; KIM, T.; MILLER, W.J.; RAMSAY, N.K.C.; VERCELLOTTI, G. M.; WEISDORF, D. J.; MCGLAVE, P.B. Related donor marrow transplant for chronic myeloid leukemia: Patient characteristics predictive of outcome. **Bone Marrow Transplant**, v. 17, p. 537-42, 1996.

FADERL, S.; TALPAZ, M.; ESTROV, Z.; O'BRIAN, S.; KURZROCK, R.; KANTARJIAN, H.M., Mechanisms of disease: The biology of chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 341, p. 164-72, 1999.

FANG, Y.; GRATWOHL, A.; VAN HOUWELINGEN, H.C. Relapse risk assessment of transplantation for patients with chronic myeloid leukaemia. **Chin Med J (Engl)**, v. 116, p. 305-8, 2003.

FARAH, R.A.; AQUINO, V. M.; MUNOZ, L. L.; SANDLER, E. S. Safety and cost-effectiveness of outpatient total body irradiation in pediatric patients undergoing stem cell transplantation. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 20, p. 319-21, 1998.

FELD, R.; PAESMANS, M.; FREIFELD, A.G.; KLASTERSKY, J.; PIZZO, P.A.; ROLSTON, K.V.I.; RUBENSTEIN, E.; TALCOTT, J.A; WALSH, T.J. Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile

neutropenia: Update guidelines of the immunocompromised host society/multinational association for supportive care in cancer, with emphasis on outpatients studies. **Clin Infect Dis**, v.35, p. 1463-8, 2002.

FIDLER, P.A.; HIBBS, C.J. Bone marrow transplant today – home tomorrow: ambulatory care issues in pediatric marrow transplantation. **J Pediatr Oncol Nurs**, v.14, p. 228-38, 1997.

FREEMAN, M. B.; VOSE, J. M.; BENNETT, C. L.; ANDERSON, J. R.; KESSINGER, A.; TURNER, K.; PIERSON, J.; BISHOP, M. R.; BIERMAN, P.; ARMITAGE, J. O. Costs of care associated with high-dose therapy and autologous transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: Results from the University of Nebraska Medical Center 1989 to 1995. **Bone Marrow Transplant**, v. 24, p. 679-84, 1999.

FREY, P.; STINSON, T.; SISTON, A.; KNIGHT, S.J.; FERDMAN, E.; TRAYNOR, A.; O'GARA, K.; RADEMAKER, A.; BENNETT, C.; WINTER, J. N. Lack of caregivers limits use of outpatient hematopoietic stem cell transplant program. **Bone Marrow Transplant**, v.30, p.741-8, 2002.

GENRE, D.; VIENS, P.; GRAVIS, G.; BERTUCCI, F.; COWEN, D.; NOVAKOVITCH, S.; DERMÈCHE, S.; CHABANNON, C.; OZIEL-TAIEB, S.; CAMERLO, J.; HOUVENAEGHEL, G.; JACQUEMIER, J.; MARANINCHI, D. Outpatient sequential high dose alkylolation with stem cell support for patients with advanced breast cancer: A Phase I-II Study. **Anticancer Research**, v.20, p. 2033-40, 2000.

GILBERT, C.; MEISENBERG, B.; VREDENBURGH, J.; ROSS, M.; HUSSEIN, A.; PERFECT, J.; PETERS, W. P. Sequential prophylactic oral and empiric once-daily parenteral antibiotics for neutropenia and fever after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support. **J Clin Oncol**, v.2, p. 1005-11, 1994.

GIRALT, S.; SZYDLO, R.; GOLDMAN, J.M.; VEUM-STONE, J.; BIGGS, J.C.; HERZIG, R.H.; KLEIN, J.P.; McLAVE, P.B.; SCHILLER, G.; GALE, R.P.; ROWLINGS, P.A.; HORWITZ, M.M. Effect of short-term interferon therapy on the outcome of subsequent HLA-identical sibling bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: an analysis from the International Bone Marrow Transplantation Registry, **Blood**, v. 95, p. 410-5, 2000.

GLASMACHER, A.; PRENTICE, A.; GORSCHUTER, M.; ENGELHART, S.; HAHN, C.; DJULBEGOVIC, B. Itraconazol prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 Patients. **J Clin Oncol**, v. 21, p. 4615-26, 2003.

GLUCK, S.; DES ROCHERS, D.; CANO, C.; DORREN, M.; GERMOND, C.; GILL, K.; LOPEZ, P.; SINOFF, C. High-Dose chemotherapy followed by autologous blood cell transplantation: a safe and effective outpatient approach. **Bone Marrow Transplant**, v. 20, p. 431-434, 1997.

GLUCKSBERG, H.; STORB, R.; FEFER, A.; BUCKNER, D.; NEIMAN, P.E.; CLIFT, R.A.; LERNER, K.G.; THOMAS, E.D. Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. **Transplantation**, v. 18, p. 295-304, 1974

GOLDMAN, J.M.; DRUKER, B.J. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. **Blood**, v. 98, p. 2039-42, 2001.

GOLDMAN, J.M.; HOROWITZ, M.M. The international bone marrow transplant registry. **Int J of Hematol**, v. 76, p. 393-6, 2002.

GOLDMAN, J.M.; MELO, J.V. Mechanisms of disease: chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment. **N Engl J Med**, v 49, p. 1451-64, 2003.

GONZALEZ-RYAN, L.; HAUT, P.R.; COYNE, K.; VAN SYCKLE, K.; DUERST, R.; HARO, D.; KLETZEL, M. Developing a pediatric outpatient transplantation program. The children's memorial hospital experience. **Front Biosci**, v.6, p.1-5, 2001.

GRATWOHL, A.; GOLDMAN, J.M.; ARCESE, W.; CARRERAS, E.; DEVERGIE, A.; FRASSONI, F.; GAHRTON, G.; KOLB, H.J.; NIEDERWIESER, D.; RUUTU, T.; VERNANT, J.P.; DE WITTE, T.; APPERLEY, J. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. **Lancet**, v. 352, p. 1087-92, 1998.

GRATWOHL, A.; BALDOMERO, H.; HORISBERGER, B.; SCHMID, C.; PASSWEG, J.; URBANO-ISPIZUA, A. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. **Blood**, v. 100, p. 2374-79, 2002a.

GRATWOHL, A.; BALDOMERO, H.; URBANO-ISPIZUA, A. Transplantation in chronic myeloid leukaemia (Correspondence). **Lancet**, v. 359, p. 712-3, 2002b.

GRATWOHL, A.; BRAND, R.; APPERLEY, J.; BIEZEN, A.; BANDINI, G.; DEVERGIE, A.; SCHATTEBERG, A.; FRASSONI, F.; GUGLIELMI, C.; IACOBELLI, S.; MICHALLET, M.; KOLB, H.J.; RUUTU, T.; NIEDERWIESER, D. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 100, p. 3877-86, 2002c.

- GRATWOHL, A.; BALDOMERO, H.; PASSWEG, J.; FRASSONI, F.;
NIEDERWIESER, D.; SCHMITZ, N.; URBANO-ISPIZUA, A.
Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in
Europe. **Leukemia**, v. 17, p. 941-59, 2003a.
- GRATWOHL, A. Prognostic factors in chronic myeloid leukemia: allografting.
Semin Hematol, v.40, p. 13-21, 2003b.
- GRIMM, P.M.; ZAWACKI, K.L.; MOCK, V.; KRUMM, S.; FRINK, B.B.
Caregiver responses and needs. **Cancer Pract**, v. 8, p. 120-8, 2000.
- HANSEN, J.A.; GOOLEY, T.A.; MARTIN, P.J.; APPEUBAUM, F.;
CHAUNCEY, T.R.; STORB, R.F.; SULLIVAN, K.M.; ANASETI, C. Bone
marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic
myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v.338, p. 962-8, 1998.
- HEHLMANN, R.; HOCHHAUS, A.; KOLB, H.J.; HASFORD, J.; GRATWOHL,
A.; HEIMPEL, H.; SIEGERT, W.; FINKE, J.; EHNINGER, G.; HOLLER, E.;
BERGER, U.; PFIRRMANN, M.; MUTH, A.; ZANDER, A.; FAUSER, A.
A.; HEYLL, A.; NERL, C.; HOSSFELD, D.K.; LOFFLER, H.; PRALLE, H.;
QUEIBER, W.; TOBLER, A. Interferon- α before allogeneic bone marrow
transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome
adversely, provide it is discontinued at least 90 days before the
procedure. **Blood**, v. 94, p. 3668-77, 1999.
- HEHLMANN, R. Current CML therapy: progress and dilemma. **Leukemia**,
v.17, p. 1010-12, 2003.
- HERRMANN, R. P.; LEATHER, M.; LEATHER, H.L.; LEEN, K. Clinical care
for patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation
in the home setting. **Oncol Nurs Forum**, v. 25, p.1427-32, 1998.

- HERRMANN, R. P.; TRENT, M.; COONEY, J.; CANNELL, P.K. Infections in patients managed at home during autologous stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. **Bone Marrow Transplant**, v.24, p.1213-17, 1999.
- HUGHES, T.P.; KAEDA, J.; BRANDFORD, S.; RUDZKI, Z.; HOCHHAUS, A.; HENSLEY, M.L.; GATHMANN, I.; BOLTON, A.E.; van HOOMISSEN, I.C.; JOHN, M.; RADICH, J.P. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 349, p.1423-32, 2003.
- JAGANNATH, S.; VESOLE, D.H.; ZHANG, M.; DESIKAN, K.R.; COPELAND, N.; JAGANNATH, M.; BRACY, D.; JONES, R.; CROWLEY, G.; TRICOT, G.; BARLOGIE, B. Feasibility and cost-effectiveness of outpatient autotransplants in multiple myeloma. **Bone Marrow Transplant**, v. 20, p. 445-50, 1997.
- JOHNSON, F. L.; LOOK, A.T.; GOCKERMAN, J.; RUGGIERO, M.R.; DALLA-POZZA, L.& BILLINGS, F. T. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. **N Engl J Med**, v. 311, p. 780-3, 1984.
- KARTHAUS, M.; EGERER, G.; JURGENS, H. Outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. **Antibiot Chemother** v. 50, p. 47-58, 2000.
- KISS, A; BIENER, D.; GRIZE , L.; GRATWOHL, A.; KALHS, P.; KAINZ, M.; PASSWEG, J.; SANER SKODA, R.; SCHINDLER, C.; GREINIX, H. Psychosocial risk factors for mortality and relapse in the first year after stem cell transplantation (SCT): A prospective study. **Bone Marrow Transplant**, v. 29, p. S51, 2002.

- KISS, T.; ABDOLELL, M.; JAMAL, N.; MINDEN, M.D.; LIPTON, J.H.; MESSNER, H.A. Long-term medical outcomes and quality- of- life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. **J Clin Oncol**, v. 20, p. 2334-43, 2002.
- LAWRENCE, C. C.; GILBERT, C. J.; PETERS, W. P. Evaluations of symptom distress in a bone marrow transplant outpatient environment. **Ann Pharmacother**, v. 30, p. 941-5, 1996.
- LEE, S.J.; KLEIN, J.P.; ANASETTI, C.; ANTIN, J.H.; LOBERIZA, F.R.; BOLWEL, B.J.; LEMAISTRE, C.F; LITZOW, M.R.; MARKS, D.; WALLER, E.K.; MATLACK, M.; GIRALT, S.; HOROWITZ, M.M. The effect pretransplant interferon therapy on the outcome of unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in first chronic phase. **Blood**, v. 98, p. 3205-11, 2001.
- LOTÉRIO, H.A. – **Transplante de medula óssea alogênico no tratamento da leucemia mielóide crônica pós-condicionamento com Bussulfan e Melfalan – Análise de 70 Pacientes**. São Paulo, 1998. 89 p. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- LUCARELLI, G.; POLCHI, P.; IZZI, T.; MANNA, M.; AGOSTINELLI, F.; DELFINI, C.; PORCELLINI, A; GALIMBERTI, M.; MORETTI, L.; MANNA, A; SPARAVENTI, G.; BARONCIANI, D.; PROIETTI, A.; BUCKNER, C.D. Allogeneic marrow transplantation for thalassemia. **Exp Hematol**, v.12, p. 676-81, 1984.
- MACEDO, M.C.M.A.- **Doença enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica no transplante de medula óssea – Análise de 167 pacientes**. São Paulo, 1998. 147 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

- MARIN, D.; MARKTEL, S.; BUA, M.; SZYDLO, R.M; FRANCECHINO, A. ; NATHAN, I.; FOOT, N.; CRAWLEY, C.; NA NAKORN, T.; OLAVARRIA, E.; LENNARD, A. ; NEYLON, A; O'BRIEN,O.S.; GOLDMAN. J.M.; APPERLEY, J.F. Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. **Leukemia**, v.17, p. 1448-53, 2003.
- MARR, K.A.; CARTER, R.A.; BOCKH, M; MARTIN, P.; COREY, L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors. **Blood**, v. 100, p. 4358-66, 2002.
- MARTIN, P.; NASH, R.; SANDERS, J.; LEISENRING,W.; ANASETTI, C.; DEEG, H.J.; STORB,R.; APPEUBAUM, F. Reproducibility in retrospective grading of acute graft versus host disease after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v.21, p. 273-9, 1998.
- MAZIARZ, R.T.; MAURO, M.J. Transplantation for chronic myelogenous leukemia: yes, no, maybe so...an Oregon perspective. **Bone Marrow Transplant**, v.32, p. 459-69, 2003.
- McDONALD, G.B; SHARMA, P.; MATTHEWS, D.E.; THOMAS, E.D. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. **Hepatology**, v. 4, p. 116-22, 1984.
- McDONALD, G.B.; HINDS, M.S.; FISHER, L.D.; SCHOCH, H.G.; WOLFORD, J.L.; BANAJI, M.; HARDIN, B.J.; SHULMAN, H.M.; CLIFT, R.A. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. **Ann Intern Med**, v. 118, p. 255-67, 1993.

McGUIRE, T. R.; TARANTOLO, S.; REED, E. Peripheral blood progenitor cells: enabling outpatient transplantation. **Pharmacotherapy**, v. 18, p. 17S-23S, 1998.

MEISENBERG, B.R.; GOLLARD, R.; BREHM, T.; MC MILLAN, R.; MILLER, W. Prophylactic antibiotics eliminate bacteremia and allow safe outpatient management following high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. **Support Care Cancer**, v. 4, p. 364-69, 1996.

MEISENBERG, B.R.; MILLER, W.E.; McMILLAN, R.; CALLAGHAN, M.; SLOAN, C.; BREHM, T.; KOSTY, M.P.; KROENER, J.; LONMIRE, R.; SAVEN, A.; PIRO, L.D. Outpatient high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue for hematologic and nonhematologic malignancies. **J Clin Oncol**, v. 15, p. 11-17, 1997.

MEISENBERG, B. R.; FERRAN, K; HOLLENBACH, K.; BREHM, T.; JOLLON, J.; PIRO, L.D. Reduced charges and cost associated with outpatient autologous stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 21, p. 927-32, 1998.

MEROPOL, N.J.; FOX, K.R.; VAUNGHN, D.J.; ZEIBER, N. A pilot study of early hospital discharge in adult patients with fever and neutropenia. **Eur J Cancer**, v. 30A, p. 1595-6, 1994.

MIANO, M.; MANFREDINI, L.; GARAVENTA, A.; FIERAMOSCA, S.; TANASINI, R.; MORREALE, G.; MANZITTI, C.; DINI, G. Home care for children following haematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 31, p.607-10, 2003.

MILLER, A.B.; HOOGSTATEN, B.; STAQUED, M.; WINKLER, A. Reporting results of cancer treatment. **Cancer**, v. 47, p.207-214, 1981.

- MINOTTI,V.; GENTILE,G.; BUCANEVE, G.; IORI, A. P.; MICOZZI, A.; CAVICCHI, F.;BARBAIETOLA, G.; LANDONIO,G.; MENICHETTI, F.; MARTINO, P.; DEL FAVERO, A. Domiciliary treatment of febrile episodes in cancer patients: a prospective randomized trial comparing oral versus parenteral empirical antibiotic treatment. **Support Care Cancer**, v.7, p. 134-9, 1999.
- MISHRA, V.; VAALER, S.; BRINCH, L. Cost analysis of autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. **Clin Lab Haem**, v. 25, p. 179-84, 2003.
- MORABITO, F.; IRRERA, G.; OLIVA, E.; CONSOLE, G.; MARTINO, M.; PUCCI, G.; MESSINA, .; BARBARO, P.; PALAZZO, S.; IACOPINO, P. Infectious complications in breast cancer patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a single center retrospective analysis towards outpatient strategy. **Bone Marrow Transplant**, v. 28, p. 883-8, 2001.
- MORABITO, .; MARTINO, M.; STELITANO, C.; OLIVA, E.; KROPP,M.; IRRERA, G.; CONSOLE, .; FUJO, M.; MESSINA,G.; MOLICA,S.; CALLEA, V.; IACOPINO, P. Feasibility of a mixed inpatient-outpatient model of peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. **Haematologica**, v.87, p.1192-99, 2002.
- MULLEN. C.A.; PETROPOULOS, D.; ROBERTS, W.M.; RYTTING, M.; ZIPF, T.; CHAN, K.W.; CULBERT, S.J.; DANIELSON, M.; JEHA, S.S.; KUTTESH, J.F.; ROLSTON, K.V. Economic and resource utilization analyses of outpatient management of fever and neutropenia in low risk pediatric patients with cancer. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 21, p.212-18, 1999a.

- MULLEN, C. A.; PETROPOULOS, D.; ROBERTS, W. M.; RYTTING, M.; ZIPF, T.; CHAN, K. W.; CULBERT, S. J.; DANIELSON, M.; JEHA, S. S.; KUTTESCH, J. F.; ROLSTON, K.V. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. **Cancer**, v. 86, p. 126-34, 1999b.
- MULLEN, C. A. Which children fever and neutropenia can be safely treated as outpatients? **Br. J. Haematol**, v. 112, p.832-37, 2001.
- NEMUNAITIS, J.; RABINOWE, S.M.; BIERMAN, P.J.; VOSE, J.M.; FREEDEMAN, A.S.; ONETTO, N.; GILLIS, S.; OETTE, D.; GOLD, M. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. **N Engl J Med**, v.. 324, p. 1773-8, 1991
- O'DONNELL, M.R.; SCHIMIDT, G.M.; TEGTMEIER, B.R.; FAUCETT, C.; FAHEY, J.L.; ITO, J.; NADEMANEE, A.; NILAND, J.; PARKER, P.; SMITH, E.P. Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis in high risk patients. **J Clin Oncol**, v.12, p. 827-34, 1994.
- O'DWYER, M.E. Chronic myelogenous leukemia. **Curr Opin Oncol**, v. 15, p. 10-15, 2003.
- OLIVIERI, A.; SCORTECHINI, I.; CAPELLI, D.; MONTANARI, M.; LUCESOLE, M.; GINI, G.; CECCHI, S.; SPITALERI, L.; TROIANI, E.; MASIA, M.C.; LEONI, P. Reduction of the aplastic phase and hospitalization in patients receiving PSCT auto transplantation followed by erythropoietin plus filgrastim: a matched analysis of 79 consecutive procedures. **Blood**, v. 102, p.988a, 2003.

- PASSWEG, J.; ROWLINGS, P.A.; HOROWITZ, M.M. Related donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. In: McGLAVE, P. & VERFFAILIE, C.M. **Hematology/Oncology Clinics of North America – Biology and Therapy of Chronic Myelogenous Leukemia**. Philadelphia, W.B. Saunders, 1998a, p.81-91.
- PASSWEG, J.R.; ROWLINGS, P.A.; ATKINSON, K.A.; BARRET, A.J.; GALE, R.P.; GRATWOHL, A.; JACOBSEN, N.; KLEIN, J.P.; LJUNGMAN, P.; RUSSEL, J.A.; SCHAEFER, U.W.; SOBOCINSKI, K.A.; VOSSEN, J.M.; ZHANG, M.J.; HOROWITZ, M.M. Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. **Bone Marrow Transplant**, v. 21, p.1231-8, 1998b.
- PÉREZ-SIMON, J.A; GARCÍA-ESCOBAR, I; MARTINEZ, J.; VAZQUEZ, L.; CABALLERO, D.; CAÑIZO, C.; MATEOS, M.V.; SAN MIGUEK, J.F. Antibiotic prophylaxis with meropenem after allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 33, p.183-7, 2003
- PETERS, W.P.; ROSS, M.; VREDENBURH, J.J.; HUSSEIN, A.; RUBIN, P.; DUKELOW, K.; CAVANAUGH, C.; BEAUVAIS, R.; KASPRZAK, S. The use of intensive clinic support to permit outpatient autologous bone marrow transplantation for breast cancer. **Semin Oncol**, v.21, p. 25-31, 1994.
- RINGDEN, O.; DEEG, H.J. Cinical spectrum of graft-versus-host disease. In: Ferrara, J.L.M.; Deeg, H.J.; Burakoff, S.J., ed. **Graft-vs-host disease**. New York, Marcel Dekker, 1997, p. 525-59.
- RIZZO, J.D.; VOGELSANG; G.B.; KRUMM, S.; FRINK, B.; MOCK, V.; BASS, E.B. Outpatient-based bone marrow transplantation for hematologic malignancies: cost saving or cost shifting ? **J Clin Oncol**, v. 17, p. 2811-18, 1999.

- ROLSTON, K. V. I.; TALCOTT, J.A. Ambulatory antimicrobial therapy for hematologic malignancies. **Oncology**, v.14, p. 17-22, 2000.
- ROUSEY, S.R.; RUSSLER, S.; GOTTLIEB, M.; ASH, R.C. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive aspergillus infection in allogeneic marrow transplantation. **Am J Med**, v. 91, p. 484-92, 1991.
- RUIZ-ARGUELLES, G. J.; RUIZ-ARGUELLES, A.; ROMANO, B. P.; LOPEZ, A.M.; LAMAS, J. L. D. Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. **Am J Hematol**, v. 58, p. 161-4, 1998.
- RUIZ-ARGUELLES, G. J.; MENDIZABAL, E.L.; RUIZ-ARGUELLES, A.; ROMANO, B.P.; BRAVO, D.A.; LOPEZ, A.M. Non-cryopreserved unmanipulated hematopoietic blood stem cell autotransplant program: long-term results. **Arch Med Res**, v.30, p. 380-4, 1999.
- RUIZ-ARGUELLES, G. J. Outpatient programs of myeloablative chemotherapy autologous and allogeneic bone marrow transplantation. **Haematologica**, v.85, p.1233-4, 2000.
- RUIZ-ARGUELLES, G. J.; ALMAGUER, D.G.; ARGUELLES, A R.; LLANO, O.G.; CANTÚ, O.G.; PEREZ, J.C.J. Results of an outpatient-based stem cell allotransplant program using nonmyeloablative conditioning regimens. **Am J Hematol**, v. 66, p. 241-4, 2001.
- RUSSELL, J.; CHAUDHRY, A.; BOOTH, K.; BROWN, C.; WOODMAN, R.C.; VALENTINE, K.; STEWART, D.; RUETHER, J.D.; JONES, A.R.; COPPE, M.; BOWEN, T.; ANDERSON, R.; BOUCHARD, M.; RALLISON, L.; STOTTS, M.; POON, M.C. Early outcomes after

allogeneic stem cell transplantation for leukemia and myelodysplasia without protective isolation: a 10-year experience. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 6, p. 109-14, 2000.

SABOYA, R. **Infecções bacterianas e fúngicas no transplante de medula óssea- Análise de 186 pacientes**. São Paulo, 1998. 254 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

SAWYERS, C. L. Medical progress: chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 340, p.1330-40, 1999.

SEATON, R.A.; NATHWANI, D.; WILLIAMS, F.L.R.; BOYTER, A.C. Feasibility of an outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) programme in Tayside, Scotland. **J Infect**, v. 39, p. 129-33, 1999.

SERNA, D.S.; LEE, S.J.; ZHANG, M.; BAKER, S.; EAPEN, M.; HOROWITZ, M.M.; KLEIN, J.P.; RIZZO, J.D.; LOBERIZA Jr, F.R. Trends in survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute and chronic leukemia by ethnic in the United States and Canada. **J Clin Oncol**, v. 21, p. 3754-60, 2003.

SEROPIAN, S.; NADKARNI, R.; JILELLA, A. P.; SALLOUM, .; BYRTNESS, B.; HU, G. L.; ZELTERMAN, D.; COOPER, D.L. Neutropenic infections in 100 patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease treated with high-dose BEAM chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplant: out-patient treatment is a viable option. **Bone Marrow Transplant**, v. 23, p. 599-605, 1999.

SILVER, R.T.; WOOLF, S.H.; HEHLMANN, R.; APPEUBAUM, F.R.; ANDERSON, J.; BENNETT, C.; GOLDMAN, J.M.; GUILHOT, F.; KANTARJIAN, H.M.; LICHTIN, A.E.; TALPAZ, M.; TURA, S. An

evidence-based analysis of the effect of bussulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myelogenous leukemia: developed for the American Society of Hematology. **Blood**, v.94, p.1517-36, 1999.

SILVER, R.T.; PETERSON, B.L.; SZATROWSKI, T.P.; STOCK, W.; CARROLL, A.J.; BLOOMFIELD, C.D.; SCHIFFER, C.A.; LARSON, R.A. Treatment of the chronic phase of chronic leukemia with an intermittent schedule of recombinant interferon alfa-2b and cytarabine results from CALGB study 9013. **Leuk Lymphoma**, v. 44, p.39-48, 2003.

SONIS, S.T.; OSTER, G.; FUCHS, H.; BELLM, L.; BRADFORD, Z.; EDELSBERG, J.; HAYDEN, V.; EILERS, J.; EPSTEIN, J.B.; LeVEQUE, F.G.; ILLER, C.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.M.; SPIJKERVET, F.K.L.; HOROWITZ, M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. **J Clin Oncol**, v.19, p. 2201-5, 2001.

SUMMERS, N.; DAWE, U.; STEWART, D.A. A comparison of inpatient and outpatient ASCT. **Bone Marrow Transplant**, v.26, p.389-95, 2000.

SVAHN, B.M.; BJURMAN, B.; MYRBACK, K.E.; ASCHAN, J.; RINGDEN, O. Is it safe to treat allogeneic stem cell transplant recipients at home during the pancytopenic phase? A pilot trial. **Bone Marrow Transplant**, v. 26, p. 1057-60, 2000.

SVAHN, B.M.; REMBERGER, M.; MYRBACK, K.E.; HOMBERG, K.; ERIKSSON, B.; HENTSCHKE, P.; ASCHAN, J.; BARKHOLT, L.; RINGDEN, O. Home care during the pancytopenic phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is advantageous compared with hospital care. **Blood**, v. 100, p. 4317-24, 2002.

- TALCOTT, J.A. Out-patient management of febrile neutropenia. **Int J Antimicrob Agents**, v. 16, p. 169-71, 2000.
- THOMAS, E.D., LOCHTE, H.L.; CANNON, J.H. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. **J Clin Invest**, v.38, p. 1709-16, 1959.
- THOMAS, E.D.; BUCKNER, C.D.; STORB, R.; NEIMAN, P.E.; FEFER, A.; CLIFT, R.A., SLICHTER, S.J.; FUNK, D.D.; BRYANT, J.I.; LERNER, K.G. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. **Lancet**, v. 299, p.284-9, 1972.
- THOMAS, E.D.; STORB, R.; CLIFT, R.A.; FEFER, A.; JOHNSON, L.; NEIMAN, P.E.; LERNER, K.G.; GLUCKSBERG, H.; BUCKNER, C.D. Bone marrow transplantation. **N Engl J Med**, v. 292, p. 832-43, 1975.
- THOMAS, E.D.; BUCKNER, C.D.; SANDERS, J.E.; PAPAYANNOPOULOU, T.; BORGNA-PIGNATTI, C.; DE STEFANO, P.; SULLIVAN, K.M.; CLIFT, R.A. & STORB, R. Marrow transplantation for thalassemia. **Lancet**, v. 320, p.227-9, 1982.
- THOMAS, E.D. A history of haemopoietic cell transplantation. **Br J Haematol**, v. 105, p. 330-9, 1999.
- THORNE, A. C.; MALBIN, K. F.; JAIN, M.; STEWART, M.; GULATI, S. C. Autologous bone marrow harvesting in outpatients. **J Clin Anesth**, v. 8, p.551-6, 1996.
- TOKARS, J.I.; COOKSON, S.T.; McARTHUR, M.A.; BOYER, C.L.; McGEER, A.J.; JARVIS, W.R. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. **Ann Intern Med**, v.131, p. 340-7, 1999.

TYNDALL, A.; PASSWEG, J.; GRATWHOL, A. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000.

Ann Rheum Dis, v. 60, p. 702-7, 2001.

UZUN, O.; KANSU, E.; SULLIVAN, K.M. Infectious complications after high-dose chemotherapy. In: ARMITAGE, J.O; ANTMAN, K.H. **High-Dose**

Cancer Therapy, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 535-56.

VAN RHEE, F.; SZYDIO, R.M.; HERMANS, J.; DEVERGIE, A.; FRASSONI,

F.; ARCESE, W.; DE WITTE, T.; KOLB, H.J.; NIEDERWIESER, D.;

JACOBSEN, N.; GAHRTON, G.; BANDINI, G.; CARRERAS, E.;

BACIGALUPO, A.; MICHALLET, M.; RUUTU, T.; REIFFERS, J.;

GOLDMAN, J.M.; APPERLEY, J.; GRATWOHL, A. Long-term results

after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous

leukemia in chronic phase: a report from the chronic leukemia working

party of the european group for blood and marrow transplantation. **Bone**

Marrow Transplant, v.20, p. 553-60, 1997.

WEEKS, F. M.; YEE, G.C.; BARTIFIELD, A. A.; WINDGARD, J. R. The true

cost of bone marrow transplantation. **Am J Med Sci**, v. 314, p. 101- 12,

1997.

WESTERMAN, A.M; HOTKAMP, M.M.; LINTHORST, G.A.; van LEEUWEN.

L.; WILLENSE, E.J.; van DIJK, W.C.; NOOIJEN, W.J.; BAARS, J.W.;

SCHORNAGEL, J.H.; RODENHUIS, S. At home management of aplastic

phase following high-dose chemotherapy with stem cell rescue for

hematological and non-hematological malignancies. **Ann Oncol**, v. 10,

p. 493-4, 1999.

WILSON, M.C; KING, J.; SCOTT, L.M.; PIERCE, T.N.; SHAMLOU, R.; SARACINO, G.; WHITE, M.; AGURA, E.D.; BERRYMAN, R.B.; FAY, J.W.; PINEIRO, L.; VANCE, E. A program overview: diseases treated, types of transplants, regimens and outcomes in an outpatient blood and marrow transplant program. In: 2003 TANDEM BMT MEETINGS, Keystone, 2003. **Abstracts**. Keystone, Colorado, 2003.

YEE, G. C. Peripheral blood progenitor cell transplantation: economic issues. **Pharmacotherapy**, v. 18, p. 9S-16S, 1998.

ZUFFA, E.; BANDINI, G.; BONINI, A.; SANTUCCI, M.A.; MARTINELLI, G.; ROSTI, G.; TESTONI, N.; ZACCARIA, A.; TURA, S. Prior treatment with interferon- α does not adversely affect the outcome of allogeneic BMT in chronic phase chronic myelogenous leukemia. **Haematologica**, v.83, p. 231-6, 1998.