

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Avaliação do metabolismo ósseo após transplante alogênico de células tronco
hematopoiéticas

Autor: Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber

Orientador: Prof. Tania W. Furlanetto

Tese de Doutorado

Porto Alegre

2010

Faulhaber, Gustavo Adolpho Moreira

Avaliação do metabolismo ósseo após transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas

/ Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber – Porto Alegre, 2010

vi, 74 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, 2010

Orientador: Tania Weber Furlanetto

Banca examinadora: Renato Seligman, Liane Esteves Daudt, Stella Maris Hermann

1. Transplante Homólogo. 2. Metabolismo Ósseo 3. Osteoporose 4. Doença Enxerto-Hospedeiro.

Dedicatória

Para a pequena Julia Faulhaber,

com amor e carinho.

Agradecimentos

Muitas pessoas foram fundamentais para minha formação e desempenharam papel marcante em minha vida. A todas elas, aqui mencionadas ou não, meu muito obrigado.

Aos meus pais Marcelo e Denize, por terem me criado com tanta dedicação e carinho, me oferecendo sempre todas as oportunidades disponíveis para poder estudar, crescer e vencer na vida.

À minha esposa Fabrízia, por estar sempre ao meu lado, me incentivando, me amando e apoiando, sem a qual não consigo imaginar uma vida feliz.

Aos meus avós Gustavo (in memorian) e Tereza, por terem estado ao meu lado nos momentos fundamentais da minha vida e contribuído com ensinamentos que me guiam pelos caminhos tortuosos deste mundo.

Ao meu irmão Arthur, por me mostrar que é possível ser feliz mudando de rumo na vida e buscando seus sonhos.

À Suzie, que diariamente me recebe com alegria e carinho, conseguindo aliviar as tensões dos dias mais difíceis.

Ao João Carlos, Maria Aida, Daniela e Ana Carolina, por terem me acolhido tão bem nessa nova família.

Ao Prof. Dr. Rodolfo Acatauassú Nunes por ser exemplo de médico ético, dedicado e competente, tendo doado sua vida em prol dos pacientes. Por ser meu modelo de ideal médico desde os primeiros passos na medicina. À

Andrea, sua esposa, por todo o incentivo e ensinamentos valiosos na esfera espiritual.

Ao Dom Anselmo, responsável por me ensinar que a simplicidade e humildade são ingredientes fundamentais na vida, e que de maneira nenhuma impedem ou dificultam o crescimento do homem.

Ao Gustavo e Ana Maria Ayala, que encararam comigo o desafio de largar nossa terra natal e família, para se aventurar em uma nova vida no Rio Grande do Sul. Ao Rafael e Valentina, por terem também ingressado nessa jornada e se juntado a nós.

À minha orientadora Prof.^a Tania Furlanetto, por me ensinar como conciliar tão bem o papel de professora, médica, pesquisadora e orientadora. Por estar sempre me incentivando, apoiando, ensinando, aperfeiçoando, cobrando e tornando possível a realização dessa dissertação.

Aos Prof. Renato e Beatriz Seligman, minha eterna gratidão pelo incansável empenho pelo meu ingresso no Serviço de Medicina Interna, e por serem modelos para minha prática clínica.

Ao Prof. Galton Albuquerque, que desde meu primeiro dia de residência médica deu todo apoio para minha adaptação ao Rio Grande do Sul, tornando-se um grande amigo.

Aos Professores, Contratados, Funcionários e Residentes da MEI, pela calorosa acolhida e por se tornarem hoje parte da minha família em Porto Alegre.

Aos meus acadêmicos de pesquisa Humberto, Angela e Denise, que foram incansáveis no auxílio na coleta de todos os dados desta dissertação.

Às amigas Claudia, Alessandra e Liane, por me ensinarem a arte do transplante de medula óssea e me incentivarem sempre a me tornar um “transplantador”. À Claudia por me demonstrar que a vida não pode ser explicada por ciências exatas e quase me provar que a astrologia e numerologia são baseadas em evidências. À Ale por sempre me ouvir e mostrar que as coisas não são tão ruins quanto podem parecer. À Liane por transformar a lenda em realidade.

Aos funcionários do 5º Sul e TMO, em especial as enfermeiras Rita e Denise, pelo excelente trabalho realizado com os pacientes, e pela grande amizade desenvolvida ao longo desses anos.

Aos meus colegas de residência em Hematologia Tiago e Fábio, que pelo bom humor e irreverência conseguiram transformar momentos de dificuldades em lembranças agradáveis e histórias divertidas.

A todos os funcionários do HCPA, por conseguirem transformar o hospital em um local tão prazeroso de se trabalhar.

Abreviações

25(OH)D - 25-hidroxi-vitamina D

DECH - Doença enxerto contra hospedeiro

DMSO - Dimetilsulfóxido

DO - Densidade óssea

HLA - Human Leukocyte Antigen - Antígenos leucocitários humanos

HOMA-B - Homeostatic model assessment for beta-cell function

HOMA-IR - Homeostatic model assessment for insulin resistance

LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA - Leucemia Mielóide Aguda

LMC - Leucemia Mielóide Crônica

LNH - Linfoma Não-Hodgkin

MM - Mieloma Múltiplo

PTH - Hormônio da Paratireóide

TBI - Total Body Irradiation - Radioterapia corporal total

TCTH - Transplante de células tronco hematopoiéticas

TRM - Transplant Related Mortality - Mortalidade relacionada ao transplante

Sumário

1. Resumo	9
2. Introdução	11
3. Revisão da Literatura	15
3.1 Transplante de Células Tronco Hematopoéticas	15
3.1.1 Definição	15
3.1.2 Histórico	16
3.1.3 Indicações Atuais	19
3.1.4 Etapas	23
3.1.5 Complicações Agudas	30
3.1.6 Complicações Tardias	37
3.2 TCTH e Metabolismo Ósseo	41
4. Objetivos	45
5. Referências da revisão da Literatura	46
6. Artigo: “Low bone mineral density is associated with insulin resistance in bone marrow transplant subjects” com errata	67
7. Considerações Gerais	74

1. Resumo

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma terapia bem estabelecida para o tratamento de diversas doenças hematológicas benignas e malignas, sendo amplamente realizado em vários países, inclusive no Brasil. Com a sobrevivência dos pacientes transplantados por tempo longo, verifica-se o desenvolvimento de complicações tardias, geralmente causadas pelo uso prévio de quimioterapia, radioterapia, imunossupressores ou, ainda, por distúrbios imunológicos específicos desta população.

Alguns estudos prévios demonstraram um aumento no risco de desenvolvimento de osteopenia e osteoporose após o TCTH, acarretando maior risco de fraturas nos indivíduos que receberam TCTH, quando comparado com a população em geral. A perda óssea nesta população ocorre com maior velocidade no primeiro ano, acomete especialmente a cabeça do fêmur e pode piorar progressivamente por pelo menos quatro anos após o transplante. Fatores de risco previamente identificados são uso de glicocorticóides, ciclosporina, sexo e idade.

O presente estudo teve por objetivo avaliar as alterações do metabolismo ósseo e fatores associados em pacientes após TCTH alogênico no Rio Grande do Sul. Foram avaliados através de corte transversal 47 indivíduos. Os fatores estudados foram 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D), hormônio da paratireóide (PTH), ferritina, vitamina B12, insulina, triglicerídeos, glicose, colesterol e dados clínicos. A secreção e a resistência insulínica foram estimadas pelo “Homeostatic model assessment for beta-cell function (HOMA-B) e “Homeostatic model assessment for insulin resistance” (HOMA-IR),

respectivamente. A avaliação da massa óssea foi obtida através de densitometria óssea.

A mediana de tempo após o transplante foi 47,7 (12 – 115) meses. Osteoporose foi encontrada em 8 pacientes (17%) dos pacientes, enquanto osteopenia foi observada em 22 pacientes (46,8%). Os níveis séricos de ferritina ($p=0,002$), insulina ($p<0,001$), glicose ($p=0,003$), triglicérides ($p=0,018$) e o índice HOMA-IR ($p<0,001$) foram maiores em indivíduos com osteopenia ou osteoporose, enquanto o índice HOMA-B ($p<0,001$) foi menor nos indivíduos com osteopenia/osteoporose. Os demais fatores estudados não se associaram com o desfecho. Após análise multivariada, os níveis séricos de ferritina e 25(OH)D e o índice HOMA-IR permaneceram independentemente associados com osteopenia ou osteoporose.

Os resultados do estudo apresentam novos fatores, os níveis séricos de ferritina e o índice HOMA-IR, possivelmente associados com a presença de redução da massa óssea em pacientes após TCTH.

2. Introdução

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento bem estabelecido para o tratamento de uma série de neoplasias hematológicas, assim como algumas doenças benignas, distúrbios congênitos imunológicos e metabólicos(1). Sua utilização vem crescendo em grandes proporções nas últimas décadas, sendo hoje amplamente utilizado em muitos países, inclusive no Brasil(2). Associado a esse fato tem-se observado uma taxa cada vez menor de mortalidade relacionado ao transplante, o que faz com que a população de transplantados cresça anualmente.

Com a crescente população de pacientes pós-TCTH e com sua maior sobrevida, começou-se a notar uma série de complicações tardias, tais como neoplasias secundárias, cardiopatias, pneumopatias, infecções, endocrinopatias, entre outros efeitos sistêmicos(3). Verificou-se que muitas dessas complicações estavam relacionadas à quimioterapia e radioterapia utilizada na preparação para o transplante, pelo uso crônico de imunossupressores ou ainda por reação imunológica causada pelos linfócitos do doador, a doença enxerto contra hospedeiro(4, 5).

Para a realização do TCTH os pacientes são submetidos a um tratamento com altas doses de quimioterápicos associado ou não à radioterapia corporal total (TBI). Esse pré-tratamento, denominado condicionamento, tem como finalidade destruir a medula óssea do paciente, erradicar eventuais células neoplásicas residuais e ainda criar ambiente favorável para o desenvolvimento das células tronco infundidas. Existem diferentes tipos de condicionamento, cada qual relacionado com toxicidades específicas agudas e tardias. Uso de

TBI tem sido associado ao desenvolvimento de neoplasias secundárias, pneumopatias, parotidite, entre outros. Uso de altas doses de ciclofosfamida leva à esterilidade e insuficiência gonadal na maioria dos pacientes transplantados. (4, 6)

Nos transplantes de órgãos sólidos existe grande risco de o receptor rejeitar o órgão doado, acarretando a necessidade de uso crônico de imunossupressão para prevenção dessa rejeição. No transplante de medula esse risco é desprezível já que os esquemas de condicionamento levam à imunossupressão severa do sistema imunológico do receptor. Entretanto, quando as células tronco transplantadas iniciam o processo de hematopoiese, ocorre a produção de linfócitos do doador no organismo do receptor. Tal fato leva a uma reconstituição imunológica de linfócitos em um organismo estranho. Tais linfócitos podem se ativar e iniciar um ataque imune contra tecidos do receptor, caracterizando a doença enxerto contra hospedeiro (DECH). Os órgãos mais acometidos são a pele, o fígado e o trato gastrointestinal. Classifica-se temporalmente a DECH em aguda, quando ocorre nos cem primeiros dias do transplante, ou crônica, quando ocorre após os cem dias. As duas formas de DECH têm achados clínicos, histopatológicos e fisiopatológicos diferentes. A forma crônica de doença enxerto contra hospedeiro está tipicamente relacionada com redução da qualidade de vida do paciente, já que o mesmo pode apresentar lesões irreversíveis em diversos órgãos. Além disso, a imunossupressão crônica acarreta infecções recorrentes, além de limitações funcionais que prejudicam as atividades diárias do paciente. O tratamento desta complicação é o uso de imunossupressores, que também estão relacionados com complicações tardias como diabetes e osteoporose. (7)

A avaliação desses fatores particulares ao TCTH e seu impacto em eventos que afetem a qualidade de vida é de grande importância, visto a possibilidade de se oferecer acompanhamento específico e identificação de pacientes em risco para o desenvolvimento dessas complicações tardias.

Dentre as alterações do metabolismo ósseo, a perda de massa óssea, representada pela osteoporose e osteopenia, apresenta maior significado clínico, uma vez que se correlaciona com maior risco de fratura. (7)

Poucos estudos avaliaram essas anormalidades em pacientes submetidos ao TCTH. Demonstrou-se uma prevalência maior de osteoporose e osteopenia se comparado com a população em geral. Estudo prospectivo avaliando o comportamento da densidade óssea no pós-transplante demonstrou que ocorre rápida perda óssea na coluna e colo do fêmur no primeiro ano, seguindo-se de recuperação da densidade óssea na coluna e agravamento progressivo da osteoporose do fêmur nos quatro anos seguintes. Fatores associados com perda da massa óssea nesta coorte foram perda de massa muscular, uso de glicocorticóides e ciclosporina e osteoporose prévia ao transplante. (8,9)

Outros potenciais fatores de risco para perda de massa óssea no pós transplante incluem hipogonadismo, dano às células da matriz óssea pelo uso de altas doses de quimioterápicos, doença enxerto versus hospedeiro, alterações de citocinas, deficiência de vitamina D, entre outros. (9)

Fatores de risco recentemente descritos para osteoporose, como aumento da resistência insulínica e elevação da ferritina sérica estão potencialmente presentes na população de pacientes submetidos a TCTH e ainda não foram descritos.(10,11)

A revisão bibliográfica a seguir tem como objetivo revisar as principais características do TCTH e os fatores associados com alterações do metabolismo ósseo após o transplante.

3. Revisão da Literatura

3.1 TCTH

3.1.1 Definição

O TCTH é uma modalidade de tratamento de neoplasias hematológicas, algumas doenças hematológicas benignas, distúrbios imunológicos e metabólicos congênitos. Baseia-se no uso de um condicionamento com agentes quimioterápicos, imunomoduladores ou radioterapia, com objetivo de ablação da medula óssea e/ou imunossupressão do receptor, seguido da infusão de células tronco hematopoiéticas que estabelecerá a formação de nova medula óssea capaz de realizar hematopoiese. (1, 13)

O TCTH é classificado com relação à origem das células tronco, ao doador das células tronco e ao tipo de condicionamento utilizado. (1)

Atualmente existem três principais fontes de células tronco hematopoiéticas: medula óssea, sangue periférico após utilização de estimulantes de granulócitos, e sangue de cordão umbilical.

Com relação ao doador das células tronco, é possível ser o próprio paciente, denominado transplante autólogo; pode ser um familiar com antígenos leucocitários humanos (HLA) compatível, denominado transplante alogênico aparentado; pode ser um indivíduo qualquer que apresente HLA compatível, denominado transplante alogênico não-aparentado; pode ser um irmão gêmeo idêntico, denominado transplante singênico.

Existem duas principais modalidades de condicionamento: O condicionamento mieloablativo, que utiliza altas doses de quimioterápicos e/ou radioterapia com

finalidade de destruir por completo e irreversivelmente a medula óssea do receptor e o condicionamento não-mieloablativo, que utiliza agentes imunomoduladores e/ou radioterapia e quimioterapia em baixas doses. Tal modalidade de condicionamento é capaz de imunossuprimir o receptor, de forma a não ocorrer rejeição das células tronco do doador, e permite a coexistência de células tronco do doador com a medula do receptor, estado denominado quimera mista medular. (14)

3.1.2 Histórico

No início da década de 50 iniciaram-se estudos experimentais envolvendo irradiação de ratos, evidenciando, como principal conseqüência, a destruição da medula óssea, o que acarretava anemia aplástica e morte por infecções e sangramento. Nesta época foram realizados os primeiros experimentos em que se armazenava medula óssea de ratos previamente à irradiação, com sua infusão imediatamente após. Ao realizar este procedimento, os ratos irradiados apresentavam aplasia reversível, não morrendo de suas complicações (15).

Thomas ED e cols. em 1957 publicaram os primeiros relatos de TCTH em seis pacientes tratados com irradiação e quimioterapia. Embora todos os pacientes tenham falecido antes dos 100 dias, dois pacientes apresentaram hematopoiese detectável por algum tempo (13).

No início da década de 60 houve grande pessimismo com os resultados da terapia, uma vez que o principal mecanismo de histocompatibilidade conhecido hoje, os antígenos leucocitários humanos (HLA), ainda não haviam sido descritos (16, 17). Dessa época remontam relatos de transplantes mal sucedidos em vítimas de acidentes nucleares (18).

Em 1963 Thomas ED e cols. iniciaram experimentos de transplante de medula em cães, e começou a estudar modelos de histocompatibilidade nessa espécie. Ainda com modelo de histocompatibilidade rudimentar, conseguiu realizar diversos transplantes bem sucedidos com sobrevida longa nesses animais (19).

Em 1965, com a descoberta do HLA e o surgimento da imunologia dos transplantes, começou-se a discutir novamente a realização de TCTH, especialmente para o tratamento de doenças incuráveis na época, como leucemias (20).

Em 1972 Thomas ED publica o relato do primeiro transplante de medula bem sucedido para anemia aplástica severa(21).

Em 1975 Thomas ED publica a primeira série de casos de uso do TCTH para leucemias refratárias, mostrando a presença de um plateau na curva de Kaplan-Meyer, demonstrando ser possível curar alguns pacientes com essa modalidade terapêutica (22).

Em 1979 Thomas ED publicou os primeiros estudos com transplante em pacientes com leucemias agudas em fases iniciais e com resposta à quimioterapia, demonstrando taxas de cura em torno de 50% (23).

Ainda na década de 70 iniciaram-se os primeiros transplantes autólogos em pacientes com doença de Hodgkin recidivada. Tal terapia mostrou-se extremamente eficaz pela possibilidade de se usarem altas doses de quimioterápicos que erradicavam a doença, diminuindo o número de mortes por aplasia de medula, já que as células tronco eram previamente armazenadas (24, 25).

A introdução da ciclosporina no final da década de 70 deu grande força ao aumento do número de transplantes, pois se mostrou eficaz na prevenção da DECH, melhorando muito os resultados de sobrevida dos pacientes transplantados (26, 27).

Em 1980 realizou-se o primeiro transplante alogênico com doador não-aparentado, abrindo oportunidade de transplante para pacientes que não tinham familiares compatíveis (28).

Na década de 80 o TCTH já era realizado para várias doenças, permitindo cura de doenças congênitas de caráter genético como as hemoglobinopatias e imunodeficiências primárias (29).

Em 1989 Gluckman relatou o primeiro transplante de células tronco de sangue de cordão umbilical, abrindo mais uma possibilidade de fonte para transplante (30).

Em 1997 descreveu-se uma nova modalidade de condicionamento, o não-mieloablativo, quebrando um antigo paradigma de que seria necessário erradicar a medula do receptor para que o transplante fosse possível. A introdução desse novo conceito permitiu o surgimento de esquemas de condicionamento minimamente tóxicos, ampliando o TCTH inclusive para pacientes idosos (31, 32).

No Brasil o TCTH foi introduzido pelo grupo do Dr. Pasquini na Universidade Federal do Paraná, em 1979. Hoje, no Brasil, são realizados mais de 1000 TCTH anualmente, com dezenas de centros de transplante espalhados pelo território nacional (2, 33).

3.1.3 Indicações Atuais

Várias doenças têm indicação precisa de TCTH, sendo esta a única possibilidade de cura ou ainda a opção terapêutica que oferece maior sobrevida.

3.1.3.1 Doenças Malignas

Leucemia Mielóide Aguda (LMA): Diversos estudos retrospectivos e prospectivos estudaram o benefício do TCTH sobre quimioterapia isolada. Nos casos de LMA em 1ª e 2ª remissão completa, há maior sobrevida nos pacientes submetidos a TCTH alogênico mieloablativo com doador aparentado. Na ausência de doador compatível, o TCTH autólogo mostrou-se superior à quimioterapia isolada. Para pacientes com LMA refratária à quimioterapia, o TCTH alogênico oferece a única opção terapêutica curativa (34-40).

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA): Estudos prospectivos e retrospectivos não demonstraram benefício no transplante como tratamento de primeira linha, exceto nos casos de LLA de alto risco. O TCTH está reservado para adultos com LLA recidivada e crianças com recidiva precoce, oferecendo sobrevida superior à quimioterapia isolada. TCTH autólogo não está indicado nos pacientes com LLA (41-45).

Leucemia Mielóide Crônica (LMC): Até o final da década de 90 o TCTH alogênico era a única opção curativa e oferecia maior sobrevida. Após a introdução do Mesilato de Imatinib, fármaco que atua diretamente na tirosina quinase expressa nas células da LMC, houve mudança nas indicações. O ensaio clínico IRIS, que estudou prospectivamente o Imatinib em pacientes

com LMC, mostrou taxas de sobrevida >95% para pacientes com LMC em fase crônica, muito superior aos melhores resultados do TCTH. Hoje se indica TCTH alogênico somente para pacientes refratários ao imatinib, ou ainda para aqueles em que há diagnóstico nas fases mais avançadas (46-50).

Linfoma não-Hodgkin (LNH): Há ensaios clínicos randomizados comparando quimioterapia versus quimioterapia + TCTH autólogo como 1ª linha de tratamento de LNH agressivo. Entretanto, tais estudos não demonstraram evidências de ganho de sobrevida nos pacientes submetidos ao TCTH autólogo. Nos casos de recidiva pós-quimioterapia, há claro benefício em sobrevida quando comparamos quimioterapia versus TCTH autólogo (51-57).

Doença de Hodgkin: Estudos randomizados, comparando quimioterapia versus TCTH Autólogo, não mostraram benefício do TCTH como 1ª linha no tratamento. O TCTH autólogo tem importante papel no tratamento de pacientes recidivados ou ainda nos casos refratários, sendo possível obter cura nesses doentes (54, 58-60).

Mieloma Múltiplo (MM): O transplante autólogo é considerado terapia padrão para o tratamento de MM em pacientes menores que 65 anos, com base em ensaio clínico randomizado comparando TCTH autólogo com quimioterapia, que mostrou importante ganho de sobrevida. Estudo mais recente demonstrou benefício de dois transplantes consecutivos (transplante em tandem) sobre um transplante apenas. Junto aos linfomas, MM permanece como um das principais indicações vigentes para TCTH autólogo, embora não seja considerada terapia curativa para esta doença. TCTH alogênico parece

possibilitar a cura desta doença, mas a alta mortalidade relacionada ao procedimento desencoraja seu uso na maior parte dos pacientes. (61-65)

Tumores Germinativos: Há indicação de transplante autólogo para aqueles com recidiva do tumor e apresentem quimiossensibilidade, oferecendo ganho de sobrevida e cura (66-69).

3.1.3.2 Doenças Benignas

Aplasia de medula óssea: Diversos ensaios clínicos compararam terapia imunossupressora com transplante alogênico. Há claro benefício de transplante alogênico aparentado para os pacientes que apresentem anemia aplástica severa, especialmente nas crianças e adultos jovens. Permanece como opção terapêutica para aqueles pacientes mais velhos que não apresentem resposta à terapia imunossupressora. O transplante alogênico não-aparentado está reservado para os pacientes refratários ao tratamento clínico e que não tenham doador aparentado (70-75).

Hemoglobinopatias: Transplante alogênico permanece como única opção terapêutica curativa para pacientes portadores de talassemia maior ou anemia falciforme. Diversos estudos comprovaram a eficácia desta abordagem, sendo amplamente utilizado para o tratamento de talassemia maior. Pacientes portadores de anemia falciforme que apresentem curso clínico desfavorável, especialmente aqueles com isquemia cerebral e crises freqüentes, devem também ser considerados para transplante alogênico. A literatura vem mostrando excelentes resultados nesta doença a longo prazo, tornando terapia atraente para seu tratamento (29, 76-79).

Distúrbios hematológicos congênitos: Diversas doenças raras e graves, como anemia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond, osteopetrose, dentre outras, tem sido tratadas com o TCTH alogênico. Embora careçam de grandes estudos prospectivos, várias séries de casos mostram a viabilidade do transplante e possibilidade de cura nestas doenças (80-83).

Distúrbios Imunológicos Congênitos: Defeitos imunológicos linfocitários e leucocitários graves, cuja expectativa de vida é pequena devido às infecções recorrentes graves, podem ser corrigidos com o transplante alogênico, uma vez que a célula tronco é capaz de reconstituir todo o sistema imunológico do receptor. Embora sejam doenças raras e genéticas, há várias séries de casos mostrando sobrevida longa e reconstituição de imunidade adequada nas crianças submetidas a essa terapia (84-87).

Distúrbios metabólicos congênitos: Há uma série de defeitos enzimáticos congênitos que podem ser corrigidos com o transplante alogênico. Embora o distúrbio genético não possa ser corrigido em todas as células corporais, a simples produção dessas enzimas alteradas pelo sistema linfo-hematopoiético já é capaz de suprir as necessidades corporais, levando à melhora sintomática. São exemplos a adrenoleucodistrofia e doença de Hurler (88-91).

Doenças auto-imunes: Recentemente foram descritos estudos prospectivos demonstrando eficácia do transplante autólogo para o tratamento da esclerose sistêmica e esclerose múltipla. Nessas doenças, busca-se a utilização de altas doses de imunossupressores para se interromper o processo auto-imune que leva ao dano irreversível de órgãos por essas doenças. Indica-se o transplante para pacientes com esclerose sistêmica grave sem resposta a outras terapias,

especialmente quando o comprometimento cutâneo é a forma predominante. Na esclerose múltipla permanece como opção eficaz de tratamento nas formas progressivas que não responderam à terapia imunomoduladora (92-98).

3.1.4 Etapas

3.1.4.1 TCTH autólogo

Inicia-se com a coleta e armazenamento das células tronco hematopoiéticas do paciente. A coleta é realizada normalmente por via venosa, em aparelho de aférese, após estímulo com filgrastima, um fator estimulador de colônias granulocíticas (Figura 1). A coleta por esta via demonstrou-se superior quando comparada à coleta da medula óssea, já que obtém maior número de células tronco e recuperação medular mais rápida. (99-101) O armazenamento é realizado em bolsas plásticas contendo dimetilsulfóxido (DMSO), substância necessária para criopreservação em freezer com temperatura de -80°C . Tal armazenamento pode ser mantido com boa viabilidade celular por pelo menos dois anos. O paciente, quando apto ao transplante, interna em ambiente hospitalar, sendo colocado cateter venoso central para infusão das células e de medicamentos. Após a colocação do cateter inicia período de condicionamento, radioterapia e/ou quimioterapia em altas doses para erradicação da medula óssea. Diversos esquemas do condicionamento estão descritos na literatura, sendo os mais comuns a combinação de irradiação corporal total com ciclofosfamida e a combinação de ciclofosfamida com bussulfano. Após o término do condicionamento, que varia entre dois a sete dias conforme protocolo utilizado, o paciente recebe a infusão das células tronco pelo cateter venoso. As células tronco apresentam receptores de homing que as dirigem para a medula óssea, ali se instalando e iniciando a hematopoiese em um período médio de 12 dias. Enquanto não ocorre o início da hematopoiese, também denominado pega, o paciente apresenta um período de aplasia de medula óssea. Durante esse tempo, faz-se necessário suporte

com transfusão de concentrados de hemácias e plaquetas, além de tratamento para infecções, freqüentes nesse período. Após a pega, o indivíduo recupera gradativamente a hematopoiese normal, podendo retornar ao domicílio e às atividades diárias.



Figura 1: Coleta de células tronco por aférese.

3.1.4.2 Transplante Alogênico

O receptor do transplante interna para colocação de cateter venoso e condicionamento, assim como no transplante autólogo. Após o término do condicionamento, é realizada a coleta do doador, que pode ser por coleta aspirativa da medula óssea, (Figura 2, 3 e 4) a forma mais freqüente, ou ainda por coleta de sangue periférico por aférese após uso de filgrastima.



Figura 2: Coleta de Medula Óssea por Aspiração

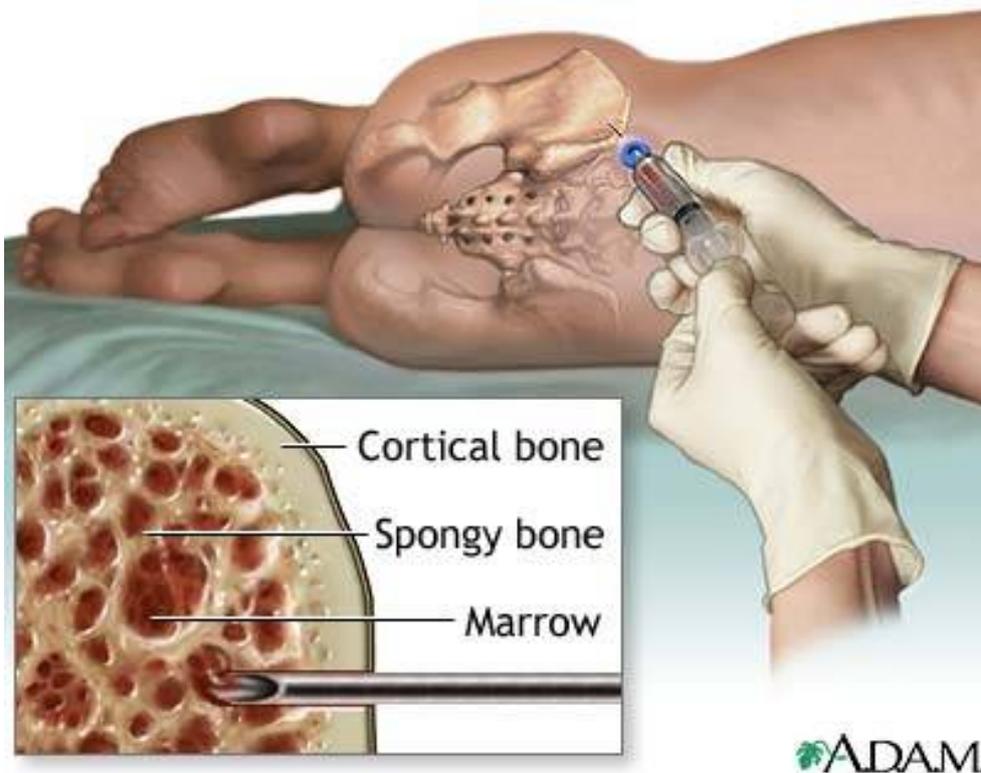


Figura 3: Coleta de Medula Óssea. Imagem disponível ao público no endereço www.nlm.nih.gov



Figura 4: Filtragem e Remoção de Fragmentos Ósseos da Medula Óssea Após Coleta

Nos casos de transplante de sangue de cordão umbilical, esse é recebido criopreservado, pois se encontra armazenado desde a coleta em bancos de cordão (Figuras 5, 6 e 7). Tal criopreservação é feita em nitrogênio líquido, o que em tese pode conservar as células tronco por período indeterminado de tempo. A infusão das células também é realizada através de cateter venoso, e as células tronco se direcionam para a medula óssea (Figura 8).



Figura 5: Coleta de Sangue de Cordão Umbilical. Imagem disponível ao público no endereço: www.pregnancyworld.com/cordblood.jpg



Figura 6: Armazenamento de Células Tronco



Figura 7: Criopreservação em Nitrogênio Líquido



Figura 8: infusão de Células Tronco Hematopoiéticas em Cateter Central

Diferentemente do transplante autólogo, é necessário o uso de imunossuppressores previamente à infusão, como prevenção da DECH. A classe de drogas mais utilizada com esse propósito são os inibidores de calcineurina, destacando-se a ciclosporina e o tacrolimus. Durante o período até a pega, o paciente tem aplasia de medula, sendo necessários os mesmos cuidados descritos no transplante autólogo. Após a pega, o paciente retorna ao seu domicílio mantendo o uso dos imunossuppressores por pelo menos seis meses. Nesse período encontra-se ainda com importante imunossupressão, permanecendo, habitualmente, afastado das atividades laborais.

3.1.5 Complicações Agudas

Diversas complicações agudas podem surgir durante o transplante, causando mortalidade relacionada ao transplante (TRM). A taxa de TRM varia de acordo com o tipo de transplante, idade do paciente, condições clínicas e doença de base. Transplante autólogo apresenta menores taxas de mortalidade, em torno de 5%. Transplante alogênico aparentado tem mortalidade que varia de 10 – 25%. Transplante alogênico não aparentado tem mortalidade mais elevada, podendo chegar a 15 – 40%. Deve-se lembrar também que outra importante causa de mortalidade é a recidiva da doença de base, o que faz com que a sobrevida em cinco anos caia progressivamente após o transplante, atingindo taxa de cura que varia especialmente com o tipo e status da neoplasia no momento do transplante (1).

As principais complicações agudas são decorrentes da toxicidade do esquema de condicionamento, sendo maiores quando utilizados condicionamentos intensivos.

Mucosite tem elevada incidência em todos os receptores de transplantes, variando de formas leves, em que o paciente é capaz de se alimentar normalmente, até formas graves, com ulcerações orais, dor intensa, sangramentos digestivos e incapacidade de se utilizar a via oral. Há poucos tratamentos eficazes na sua prevenção e tratamento, devendo haver suporte com analgésicos e terapia parenteral nas formas graves. Ao mesmo tempo em que é uma complicação debilitante, é autolimitada e dificilmente acarreta diretamente o óbito. Entretanto facilita a translocação bacteriana, causando infecções sistêmicas graves e potencialmente letais (102-104).

Neutropenia febril é uma condição comum e grave, caracterizada por febre em paciente neutropênico, o que reflete, na maioria dos casos, infecção bacteriana sistêmica. Se não tratada precocemente evolui rapidamente para sepse e óbito. Seu tratamento se faz com antibioticoterapia de amplo espectro, com cobertura para bactérias Gram negativas e Gram positivas. Apesar de haver um tratamento eficaz, grande número de pacientes vem a falecer por causas infecciosas, seja por germes resistentes ou por evolução rápida para choque séptico (105, 106). Na Tabela 1 estão descritos os germes mais comumente observados em pacientes após TCTH [102].

Tabela 1: Microorganismos e medicamentos, mais comumente envolvidos e utilizados, nas Infecções Relacionadas ao TCTH. (Adaptado de Cappellano, P., et al., *Epidemiology and risk factors for bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *New Microbiol*, 2007. 30(2): p. 89-99.)

Período	Fator de risco	Microorganismos	Medicamentos
Condicional até 30 dias após	Neutropenia	Bactérias Gram -	Cefepime
	Mucosite	Bactérias Gram +	Vancomicina
	DECH Aguda	Candida sp.	Anfotericina B
	Cateter	Vírus (Herpes)	Aciclovir
Pós-TCTH Precoce Até 90 dias	Defeitos na Imunidade Celular e Humoral	Vírus (CMV/EBV)	Ganciclovir
	DECH Aguda/ Crônica	Fungos filamentosos	Anfotericina B
		P. jiroveci	Trimetoprim-sulfametoxazol
Pós-TCTH Tardio Mais de 100 dias	Defeitos na Imunidade Celular e Humoral	Bactérias encapsuladas	Penicilina
	Asplenia	Vírus (V.Zoster/Herpes)	Aciclovir
		DECH crônico	P. jiroveci

DECH: doença enxerto contra hospedeiro

Sangramentos são comuns nos pacientes submetidos ao TCTH uma vez que durante o período de aplasia permanecem com plaquetopenia profunda. Transfusão profilática de plaquetas é prática comum quando atingem valores menores que 10.000/ μ l. Apesar disso, é comum verificarmos sangramento

cutâneo, mucoso ou digestivo. Sangramento no sistema nervoso central e pulmonar, embora pouco comuns, são extremamente letais. (107-109)

Complicações mais raras e graves incluem disfunção hepática por síndrome obstrutiva sinusoidal, miocardite, tamponamento cardíaco, falência múltipla de órgãos, entre outros (110-113).

No transplante alogênico, além das complicações acima descritas, pode ocorrer a DECH. Esta é causada por um ataque imunológico realizado por linfócitos citotóxicos do doador contra órgãos do receptor. Habitualmente ocorre pouco tempo após a pega da medula óssea e atinge mais freqüentemente a pele, trato gastrointestinal e o fígado. Existem graus diferentes de acometimento para cada órgão, podendo variar de formas leves, com mínimas manifestações clínicas, até formas potencialmente letais. A DECH grave é uma importante complicação e tem associação clara com aumento da mortalidade (114, 115).

As formas leves, entretanto, associam-se com melhora das curvas de sobrevida em doenças neoplásicas, estando relacionadas com menor taxa de recidiva da doença. Esta constatação de menor ocorrência de recidiva com a DECH permitiu a descrição de um importante efeito no TCTH alogênico: o efeito enxerto versus doença. Da mesma forma que os linfócitos citotóxicos realizam agressão tecidual ao receptor por reconhecerem antígenos estranhos, eles são capazes de atacar células tumorais, eliminando células neoplásicas residuais que eventualmente permaneçam no receptor. Esse efeito parece ser extremamente importante, justificando melhores resultados do transplante alogênico para algumas doenças se comparado com o transplante autólogo.

Com base nesse efeito, recentemente surgiu o conceito de transplante não-mieloablativo, onde a erradicação da doença residual se faz exclusivamente pela ação dos linfócitos citotóxicos do doador, e não mais pelas altas doses de quimioterápicos utilizadas no condicionamento (116-119).

O tratamento da DECH tem como finalidade reduzir a agressão aos tecidos do receptor, e tem como alvo primário os linfócitos. As drogas de primeira linha para o tratamento dessa complicação são os corticosteróides em altas doses. A maioria dos pacientes apresenta excelente resposta a essa terapia, especialmente aqueles que apresentam manifestações cutâneas isoladas. Pacientes refratários ao corticosteróide apresentam pior sobrevida, uma vez que se torna necessário o uso de drogas imunossupressoras em combinação e com elevada potência, o que acarreta um aumento de mortalidade por infecções virais e fúngicas. Não existe protocolo padrão para tratamento de DECH refratária aos corticosteróides, podendo ser utilizados diversos imunossupressores, tais como o micofenolato, anticorpos monoclonais anti-CD25 (basiliximab), anti-TNF (infiximab), timoglobulina, entre outros. (120-126). Na Tabela 2 estão descritos os graus de DECH aguda [111].

Tabela 2: Graduação da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Aguda*

Severidade em função do órgão afetado - Estadiamento clínico-laboratorial

Estádio	Pele	Fígado	Trato Gastrointestinal
1	Rash maculopapuloso <25% da superfície corporal	Bilirrubina 2-3 mg/dl (34-50 µm/l)	Diarréia ≤ 1000 ml / d, na ausência de causa infecciosa (≤15 ml / kg/ d)* Náuseas e vômitos ou anorexia
2	Rash maculopapuloso em 25 a 50% da superfície corporal	Bilirrubina 3,1-5,9 mg/dl (51-102 µm/l)	Diarréia > 1000 ml / d (>15 ml / kg/ d)*
3	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-14,9 mg/dl (103-255 µm/l)	Diarréia > 1500 ml / d (>20 ml / kg/ d)**
4	Eritrodermia generalizada, com bolhas e descamação	Bilirrubina >15 mg/dl	Diarréia ≥ 2000 ml / d (≥25 ml / kg/ d)*

Adaptado de Ferrara, J.L. and G. Yanik, Acute graft versus host disease: pathophysiology, risk factors, and prevention strategies. Clin Adv Hematol Oncol, 2005. 3(5): p. 415-9, 428.

* Avaliação da diarréia em pediatria

** Os pacientes com diarréia com sangue devem ser considerados como, no mínimo, estágio 2, podendo atingir um estágio 3 ou 4 dependendo do volume.



Figura 9: Doença Enxerto Contra Hospedeiro Cutânea Grau IV

3.1.6 Complicações Tardias

Após a pega existem complicações específicas que podem estar presentes nos pacientes submetidos ao TCTH.

As complicações infecciosas apresentam caráter diferente daquele apresentado durante o período de aplasia de medula. Após a recuperação medular, ocorre um período em que há comprometimento marcado da imunidade celular, seja pelo uso dos imunossuppressores ou por um sistema imunológico ainda imaturo e em reconstituição (127).

As infecções virais exercem importante papel nesta fase, sendo freqüentes as reativações de infecções latentes causadas por Citomegalovírus, Herpes vírus, Poliomavírus ou Varicela Zoster. Tais reativações podem se manifestar como infecções sistêmicas graves, sendo algumas, como a pneumonite por CMV, frequentemente letais. Infecções virais comuns na população, como as causadas por adenovírus e influenza podem se manifestar como pneumonite grave, evoluindo para insuficiência respiratória e óbito (128-132).

Infecções fúngicas também são freqüentes, apresentando elevada morbimortalidade. Destacam-se aí as infecções invasivas por fungos filamentosos como o *Aspergillus* sp. Apesar da existência de drogas antifúngicas potentes, tais infecções têm elevada mortalidade, especialmente quando o diagnóstico é tardio (133-137).

Outras infecções presentes neste período com maior freqüência que na população em geral são a pneumocistose, infecções invasivas por bactérias encapsuladas e tuberculose (138, 139).

A DECH também pode se manifestar tardiamente, na forma crônica. Os achados clínico-patológicos dessa forma assemelham-se muito a algumas doenças auto-imunes, tais como esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, polimiosite inflamatória, lupus eritematoso sistêmico e hepatites auto-imunes. Podem acometer virtualmente qualquer órgão, levando às mais variadas apresentações clínicas, com gravidades distintas. As formas mais freqüentes são as muco-cutâneas (figuras 10, 11 e 12), com lesões liquenóides ou esclerodermiformes. A forma hepática manifesta-se laboratorialmente como hepatite colestática. A apresentação pulmonar, menos freqüente, está associada com comprometimento funcional grave, manifestada como um quadro de bronquiolite obliterante com ou sem pneumonia em organização. O tratamento da DECH crônica se faz também com o uso de imunossupressores, porém a resposta é lenta, assim é indicado o uso prolongado dessas medicações, podendo se estender por anos. Associam-se com infecções recorrentes e é uma das principais causas de mortalidade tardia e perda de qualidade de vida pós-transplante. (7, 140-145).



Figura 10: Doença Enxerto Contra Hospedeiro Crônica Cutânea - Forma Esclerodermiforme



Figura 11: Doença Enxerto Contra Hospedeiro Crônica Cutânea - Forma Esclerodermiforme



Figura 12: Doença Enxerto Contra Hospedeiro Crônica - Acometimento Mucoso

O uso de altas doses de quimioterápicos e radioterapia no condicionamento acarreta um maior risco de neoplasia secundária de diversos órgãos. Essa complicação foi bem estudada por Curtis, avaliando 19.229 pacientes pós transplante alogênico. Tal risco varia de acordo com o sítio da neoplasia, mas está aumentado em média até 8,3 vezes quando comparado com a população em geral. A incidência cumulativa de câncer secundário é 2,2% após 10 anos e 6,7% após 15 anos. O risco é significativamente maior quanto mais jovem era o paciente na época do transplante. O risco é 26 vezes maior quando avaliadas crianças abaixo de 10 anos na época do transplante. Estudos com acompanhamento de longo prazo de pacientes submetidos a TCTH por doença de Hodgkin vêm demonstrando mortalidade tardia, após 10 anos do transplante, por mielodisplasia e leucemias secundárias, provavelmente

decorrente do uso de quimioterápicos leucemogênicos neste grupo de doentes (146).

Alterações oculares também são freqüentes nessa população. Baker realizou estudo caso-controle, onde os controles eram familiares do paciente. Verificou-se uma razão de chances (OR) de 7,54 para desenvolvimento de catarata e 3,90 para ocorrência de olhos secos (147).

Neste mesmo trabalho, verificou-se aumento de distúrbios endócrinos, com uma razão de chances de 2,69 para hipotireoidismo, 4,9 para diabetes mellitus e 6,36 para osteoporose (147).

3.2 – TCTH e Metabolismo Ósseo

A osteoporose em pacientes submetidos ao TCTH foi primeiramente relatada em 1990 por Kelly PJ, ao avaliar por meio de densitometria óssea 23 pacientes um ano após TCTH Alogênico, encontrando redução da massa óssea em todos os pacientes. (148). Em outro estudo transversal Castañeda encontrou prevalência de 33 % para osteopenia e 18% para osteoporose 13 meses após o TCTH (149).

Estudos prospectivos visando determinar a dinâmica da massa óssea após o transplante demonstraram que há uma queda progressiva da densidade óssea (DO) no primeiro ano, variável entre os sítios de medição. No primeiro ano ocorre queda da DO na coluna em relação ao pré-transplante, variando entre -2,2% e -7,2% nos diferentes estudos. A queda na massa óssea é mais acentuada na cabeça do fêmur, variando entre -6,2% e -12,3% nos diferentes estudos. (8, 150-151)

No estudo de maior seguimento e número de pacientes publicado até o momento, Schulte e cols acompanharam 280 pacientes submetidos a TCTH alogênico por no mínimo quatro anos, realizando DO seqüenciais. Verificou-se queda progressiva da massa óssea na coluna e fêmur durante o primeiro ano. Nos anos seguintes houve melhora progressiva da densidade óssea na coluna, ao contrário da DO na cabeça do fêmur que permaneceu em queda durante todo o período do seguimento (8).

Diversos são os mecanismos que justificam as alterações do metabolismo ósseo e acarretam a osteopenia e osteoporose após transplantes, em especial o TCTH alogênico. (9,152)

A síntese da matriz óssea depende de mecanismos complexos e dinâmicos que envolvem células estromais, osteoblastos, osteócitos, osteoclastos, diversas citocinas, controle hormonal, disponibilidade de nutrientes, entre outros. Desequilíbrios nas funções de síntese e reabsorção óssea são responsáveis pela ocorrência de osteoporose e osteopenia. (152)

No TCTH alguns estudos demonstraram diminuição da síntese de matriz extracelular por redução da atividade de osteoblastos. Tal fato decorre da redução da diferenciação de células estromais em novos osteoblastos, que pode persistir por pelo menos seis anos. Tal evento parece estar relacionado ao dano da célula estromal pelo regime de condicionamento pré- transplante. (153 – 156)

Diversos fármacos utilizados no transplante estão implicados com perda da massa óssea. A ciclosporina é um agente imunossupressor amplamente utilizado em transplantes. Atua no metabolismo ósseo estimulando a atividade osteoclástica, acarretando reabsorção óssea. A droga também reduz a conversão da vitamina D em seu composto ativo, a 1,25-dihidroxitamina D, contribuindo para a redução do cálcio ósseo. Estudos em transplantes de órgãos sólidos demonstraram relação linear entre dose cumulativa de ciclosporina e redução da DO. (157) No estudo prospectivo de Schulte e cols, a droga foi fator de risco independente para desenvolvimento de osteoporose.(8)

Os glicocorticóides são fármacos usualmente empregados no TCTH, em especial no tratamento da doença enxerto contra hospedeiro. Tais fármacos são historicamente associados à osteoporose por múltiplos mecanismos, tais como inibição da diferenciação e atividade de síntese do colágeno nos osteoblastos, redução da absorção de cálcio intestinal, aumento da atividade osteoclástica, entre outros. (157) No TCTH mostrou-se fator de risco independente para osteoporose na coorte publicada por Schulte e cols. (8)

Os hormônios sexuais, em especial os estrógenos, têm importante papel na regulação do metabolismo ósseo, uma vez que seus receptores estão expressos nos osteoblastos e osteoclastos. (9,152) A ocorrência do hipogonadismo após o TCTH é extremamente freqüente e pode contribuir para o desenvolvimento da perda óssea. (147) Os estudos publicados até o momento, entretanto, não conseguiram demonstrar o hipogonadismo secundário como fator de risco independente para osteoporose. (8, 150-151)

Pacientes submetidos a TCTH podem apresentar má-absorção de vitamina lipossolúveis, decorrente de colestase intra-hepática ou acometimento intestinal por doença enxerto contra hospedeiro. Dentre elas destaca-se a vitamina D, que exerce importante papel no controle da absorção e homeostase do cálcio. (152)

A sobrecarga de ferro como causa de osteoporose foi sugerida inicialmente pela observação de que a perda de massa óssea em pacientes com hemocromatose não poderia ser explicada somente pela presença de cirrose e hipogonadismo. (158) Estudos recentes demonstraram que a ferritina é capaz de inibir a atividade osteoblástica através de supressão de alguns genes relacionados com a síntese de matriz extracelular. (159) Apesar da sobrecarga de ferro ser uma situação comum em pacientes submetidos a TCTH, esse fator não foi estudado até o presente momento.

4. Objetivos

Determinar a prevalência de osteopenia e osteoporose em pacientes maiores que 14 anos submetidos a transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, com 12 meses ou mais de sobrevida

Identificar fatores metabólicos associados a osteopenia e osteoporose em pacientes maiores que 14 anos submetidos a TCTH alogênico, com 12 meses ou mais de sobrevida

Identificar fatores clínicos associados a osteopenia e osteoporose em pacientes maiores que 14 anos submetidos a TCTH alogênico com 12 meses ou mais de sobrevida

Identificar fatores nutricionais associados a osteopenia e osteoporose em pacientes maiores que 14 anos submetidos a TCTH alogênico, com 12 meses ou mais de sobrevida

5. Referências da revisão da literatura

1. Copelan E. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. [Medical Progress]. 2007;354:1813-26.
2. Ferreira E, Dulley FL, Morsoletto F, Neto JZ, Pasquini R. Bone marrow transplantation in Brazil. *Hum Immunol*. 1985 Nov;14(3):324-32.
3. Clift RA, Thomas ED. Follow-up 26 years after treatment for acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2456-7.
4. Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM, et al. Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. *Transplantation*. 1983 Sep;36(3):252-5.
5. Sanders JE, Buckner CD, Sullivan K, et al. Growth and development after bone marrow transplantation. *Prog Clin Biol Res*. 1989;309:375-82.
6. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide. *Blood*. 1994 Sep 15;84(6):2036-43.
7. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev*. 2006 Jan;20(1):15-27.
8. Schulte CMS and Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004; 103:3635-3643.
9. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. *Biology Biol Blood Marrow Transplant* 2000 6:175-181
10. Rakel A, Sheehy O, Rahme E, Leloirier J. Does diabetes increase the risk for fractures after solid organ transplantation? A nested case-control study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1878-1884.

11. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, Coates TD, Thompson AA, Ranalli M et al. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. *Bone* 2008; 43: 162–168.
12. Estatística de Transplantes no Brasil - Ministério da Saúde. [cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/cidadao/area.cfm?id_area=929.
13. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sep 12;257(11):491-6.
14. Sachs DH. Mixed chimerism as an approach to transplantation tolerance. *Clin Immunol*. 2000 Apr;95(1 Pt 2):S63-8.
15. Lorenz E UD, Reid TR. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*. 1951;12:197-201.
16. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5(6):341-6.
17. Appelbaum F. Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1472-5.
18. Ferrebee JW, Thomas ED. Radiation injury and marrow replacement: factors affecting survival of the host and the homograft. *Ann Intern Med*. 1958 Nov;49(5):987-1003.
19. Thomas ED, Collins JA, Kasakura S, Ferrebee JW. Lethally Irradiated Dogs Given Infusions of Fetal and Adult Hematopoietic Tissue. *Transplantation*. 1963 Oct;1:514-20.

20. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, et al. Histocompatibility and marrow transplantation. *Transplant Proc.* 1979 Dec;11(4):1924-9.
21. Thomas ED, Storb R, Fefer A, et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet.* 1972 Feb 5;1(7745):284-9.
22. Thomas ED. Bone marrow transplantation: prospects for leukemia and other conditions. *Proc Inst Med Chic.* 1975 Jul-Sep;30(8):256-8.
23. Thomas ED, Sanders JE, Flournoy N, et al. Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Blood.* 1979 Aug;54(2):468-76.
24. Blume KG, Thomas ED. A review of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(1):1-12.
25. Ayash LJ, Elias A, Wheeler C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support for breast cancer: a review of the Dana-Farber Cancer Institute/Beth Israel Hospital experience. *J Hematother.* 1993 Winter;2(4):507-11.
26. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, et al. Cyclosporine as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized study in patients undergoing marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood.* 1985 Jun;65(6):1325-34.
27. Gratwohl A, Speck B, Wenk M, et al. Cyclosporine in human bone marrow transplantation. Serum concentration, graft-versus-host disease, and nephrotoxicity. *Transplantation.* 1983 Jul;36(1):40-4.
28. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, et al. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med.* 1980 Sep 4;303(10):565-7.

29. Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. *Blood Rev.* 2007 Nov 24.
30. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 1989 Oct 26;321(17):1174-8.
31. Colson YL, Wren SM, Schuchert MJ, et al. A nonlethal conditioning approach to achieve durable multilineage mixed chimerism and tolerance across major, minor, and hematopoietic histocompatibility barriers. *J Immunol.* 1995 Nov 1;155(9):4179-88.
32. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood.* 1997 Jun 15;89(12):4531-6.
33. Lange MC, Teive HA, Troiano AR, et al. Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: a developing country experience. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006 Mar;64(1):1-4.
34. Buckner CD, Clift RA, Thomas ED, et al. Allogeneic marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia in relapse using fractionated total body irradiation. *Leuk Res.* 1982;6(3):389-94.
35. Breems DA, Lowenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol.* 2007 Oct;44(4):259-66.
36. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977 Apr;49(4):511-33.

37. Zuckerman T, Rowe JM. Alternative donor transplantation in acute myeloid leukemia: which source and when? *Curr Opin Hematol*. 2007 Mar;14(2):152-61.
38. Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan PD, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Jan;13(1):1-25.
39. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 May;13(5):601-7.
40. Brunstein CG, Baker KS, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation for myeloid malignancies. *Curr Opin Hematol*. 2007 Mar;14(2):162-9.
41. Chim CS, Lie AK, Liang R, Au WY, Kwong YL. Long-term results of allogeneic bone marrow transplantation for 108 adult patients with acute lymphoblastic leukemia: favorable outcome with BMT at first remission and HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Aug;40(4):339-47.
42. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5742-9.
43. Lee JH, Kwon BS, Ha IS, et al. Nephrotic syndrome in a child after umbilical-cord-blood transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2006 Sep;21(9):1312-7.

44. Gupta V, Yi QL, Brandwein J, et al. The role of allogeneic bone marrow transplantation in adult patients below the age of 55 years with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a donor vs no donor comparison. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Feb;33(4):397-404.
45. Avivi I, Goldstone AH. Bone marrow transplant in Ph+ ALL patients. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Apr;31(8):623-32.
46. Goldman J. Implications of imatinib mesylate for hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol.* 2001 Jul;38(3 Suppl 8):28-34.
47. Goldman JM, Mackinnon S. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia using matched unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 1989 Dec;4 Suppl 4:38-9.
48. Giralt S. Allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: lessons learned to date. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2007 Mar;7 Suppl 3:S102-4.
49. Oehler VG, Radich JP, Storer B, et al. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 Feb;11(2):85-92.
50. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
51. Gryn J, Johnson E, Goldman N, et al. The treatment of relapsed or refractory intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma with autologous bone

marrow transplantation followed by cyclosporine and interferon. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Feb;19(3):221-6.

52. Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, et al. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Jun;25(12):1243-8.

53. Fontelonga A, Kelly AJ, MacKintosh FR, et al. A novel high-dose chemotherapy protocol with autologous hematopoietic rescue in patients with metastatic breast cancer or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1997 May;19(10):983-8.

54. Horning SJ, Negrin RS, Chao JC, et al. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994 Dec;12(12):2552-8.

55. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002 Nov 15;20(22):4413-9.

56. Glossmann JP, Josting A, Pfistner B, Paulus U, Engert A. A randomized trial of chemotherapy with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) plus peripheral stem cell transplantation (PBSCT) vs single-agent high-dose chemotherapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease (HD-R2). *Ann Hematol.* 2002 Aug;81(8):424-9.

57. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European

Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 1;19(11):2927-36.

58. Appelbaum FR, Thomas ED. Review of the use of marrow transplantation in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983 Jul;1(7):440-7.

59. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. High-dose sequential chemoradiotherapy with peripheral blood progenitor cell support for relapsed or refractory Hodgkin's disease--a 6-year update. *Ann Oncol*. 1993 Dec;4(10):889-91.

60. Argiris A, Seropian S, Cooper DL. High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2000 Jun;11(6):665-72.

61. Attal M, Harousseau JL. Standard therapy versus autologous transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997 Feb;11(1):133-46.

62. Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Semin Hematol*. 2001 Jul;38(3):226-30.

63. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):731-5.

64. Moreau P, Hullin C, Garban F, et al. Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):397-403.
65. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):929-36.
66. Flechon A, Droz JP. [Is still there an indication for high-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell support in the treatment of germ-cell tumors?]. *Bull Cancer*. 2001 Sep;88(9):852-7.
67. Morris MJ, Bosl GJ. High-dose chemotherapy as primary treatment for poor-risk germ-cell tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience (1988-1999). *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):834-8.
68. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1997 Jul;15(7):2546-52.
69. Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC, et al. Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Nov 17;85(22):1828-35.
70. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4582-5.

71. Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2490-7.
72. Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood*. 1997 Jul 15;90(2):858-64.
73. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood*. 1992 Jan 1;79(1):269-75.
74. Socie G, Gluckman E, Devergie A, et al. Bone marrow transplantation (BMT) for acquired severe aplastic anaemia (SAA): long term follow-up of 107 consecutive patients. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7 Suppl 2:102.
75. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*. 1988 Oct;70(2):177-82.
76. Chandy M, Balasubramanian P, Ramachandran SV, et al. Randomized trial of two different conditioning regimens for bone marrow transplantation in thalassemia--the role of busulfan pharmacokinetics in determining outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov;36(10):839-45.
77. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev*. 2002 Jun;16(2):81-5.
78. Hoppe CC, Walters MC. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Curr Opin Oncol*. 2001 Mar;13(2):85-90.

79. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol.* 2007 Jun;137(5):479-85.
80. Cesaro S, Oneto R, Messina C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: a study from the European Group for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2005 Oct;131(2):231-6.
81. de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an alternative stem cell source in Fanconi anemia patients: analysis of 47 patients from a single institution. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Oct;39(10):1297-304.
82. Medeiros C, Zanis-Neto J, Pasquini R. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Oct;24(8):849-52.
83. Roy V, Perez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplantation for diamond-blackfan anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 Aug;11(8):600-8.
84. Tokunaga M, Miyamura K, Ohashi H, et al. Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation for leukocyte adhesion deficiency type I from an unrelated donor. *Int J Hematol.* 2007 Jul;86(1):91-5.
85. Sato T, Kobayashi R, Toita N, et al. Stem cell transplantation in primary immunodeficiency disease patients. *Pediatr Int.* 2007 Dec;49(6):795-800.
86. Dvorak CC, Cowan MJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Oct 29.

87. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA*. 2006 Feb 1;295(5):508-18.
88. Hitomi T, Mezaki T, Tomimoto H, et al. Long-term effect of bone marrow transplantation in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Eur J Neurol*. 2005 Oct;12(10):807-10.
89. Hitomi T, Mezaki T, Tsujii T, et al. Improvement of central motor conduction after bone marrow transplantation in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Mar;74(3):373-5.
90. Parkman R, Crooks G, Kohn DB, Lenarsky C, Weinberg K. Bone marrow transplantation for metabolic diseases. *Cancer Treat Res*. 1995;76:87-96.
91. Krivit W, Lockman LA, Watkins PA, Hirsch J, Shapiro EG. The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy and Hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(4):398-412.
92. Farge D, Marolleau JP, Zohar S, et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br J Haematol*. 2002 Dec;119(3):726-39.
93. Uccelli A, Frassoni F, Mancardi G. Stem cells for multiple sclerosis: promises and reality. *Regen Med*. 2007 Jan;2(1):7-9.
94. Karussis D, Slavin S. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: experimental evidence to rethink the procedures. *J Neurol Sci*. 2004 Aug 15;223(1):59-64.
95. Rosser AE, Zietlow R, Dunnett SB. Stem cell transplantation for neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol*. 2007 Dec;20(6):688-92.

96. Nash RA, McSweeney PA, Nelson JL, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with severe systemic sclerosis: resolution of dermal fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun;54(6):1982-6.
97. Tyndall A, Furst DE. Adult stem cell treatment of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Nov;19(6):604-10.
98. Garza-Madrid ME, Borbolla-Escoboza JR, Lopez-Hernandez MA. [Autologous bone marrow transplantation as a treatment for autoimmune disease: mechanisms and results]. *Gac Med Mex.* 2004 Sep-Oct;140(5):531-9.
99. Kanteti R, Miller K, McCann J, et al. Randomized trial of peripheral blood progenitor cell vs bone marrow as hematopoietic support for high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease: a clinical and molecular analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Sep;24(5):473-81.
100. Gyger M, Sahovic E, Aslam M. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Blood.* 1998 Nov 1;92(9):3489-90.
101. Linch DC, Milligan DW, Winfield DA, et al. G-CSF after peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients significantly accelerated neutrophil recovery and shortened time in hospital: results of a randomized BNLI trial. *Br J Haematol.* 1997 Dec;99(4):933-8.
102. Svanberg A, Birgegard G, Ohrn K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2007 Oct;15(10):1155-61.

103. Silverman S, Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol.* 2007 Feb;5(2 Suppl 1):13-21.
104. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 2004 Sep-Oct;6(5):423-31.
105. Petersen FB, Buckner CD, Clift RA, et al. Infectious complications in patients undergoing marrow transplantation: a prospective randomized study of the additional effect of decontamination and laminar air flow isolation among patients receiving prophylactic systemic antibiotics. *Scand J Infect Dis.* 1987;19(5):559-67.
106. Cappellano P, Viscoli C, Bruzzi P, et al. Epidemiology and risk factors for bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *New Microbiol.* 2007 Apr;30(2):89-99.
107. Nevo S, Swan V, Enger C, et al. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT)- incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients. *Blood.* 1998 Feb 15;91(4):1469-77.
108. Pihusch M. Bleeding complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol.* 2004 Jan;41(1 Suppl 1):93-100.
109. Pihusch R, Salat C, Schmidt E, et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation.* 2002 Nov 15;74(9):1303-9.
110. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology.* 1984 Jan-Feb;4(1):116-22.

111. Deeg HJ, Shulman HM, Schmidt E, et al. Marrow graft rejection and veno-occlusive disease of the liver in patients with aplastic anemia conditioned with cyclophosphamide and cyclosporine. *Transplantation*. 1986 Nov;42(5):497-501.
112. Pecego R, Hill R, Appelbaum FR, et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1986 Nov;42(5):515-7.
113. Sullivan KM, Meyers JD, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. Early and late interstitial pneumonia following human bone marrow transplantation. *Int J Cell Cloning*. 1986;4 Suppl 1:107-21.
114. Ferrara JL. Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: cytokines and cellular effectors. *J Hematother Stem Cell Res*. 2000 Jun;9(3):299-306.
115. Ferrara JL, Yanik G. Acute graft versus host disease: pathophysiology, risk factors, and prevention strategies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005 May;3(5):415-9, 28.
116. Kim HJ, Min WS, Eom KS, et al. Anti-leukaemic role of acute GvHD after unrelated haematopoietic stem cell transplantation in intermediate- to high-risk acute myelogenous leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Dec;40(11):1069-74.
117. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Oct;34(7):621-5.

118. Le Blanc R, Montminy-Metivier S, Belanger R, et al. Allogeneic transplantation for multiple myeloma: further evidence for a GVHD-associated graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Nov;28(9):841-8.
119. Flowers ME, Traina F, Storer B, et al. Serious graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Feb;35(3):277-82.
120. Basara N, Kiehl MG, Blau W, et al. Mycophenolate Mofetil in the treatment of acute and chronic GVHD in hematopoietic stem cell transplant patients: four years of experience. *Transplant Proc.* 2001 May;33(3):2121-3.
121. Basara N, Blau WI, Romer E, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Jul;22(1):61-5.
122. Ohashi Y, Minegishi M, Fujie H, Tsuchiya S, Konno T. Successful treatment of steroid-resistant severe acute GVHD with 24-h continuous infusion of FK506. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Mar;19(6):625-7.
123. Hale G, Waldmann H. Recent results using CAMPATH-1 antibodies to control GVHD and graft rejection. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Mar;17(3):305-8.
124. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):649-54.
125. Chen HR, Ji SQ, Wang HX, et al. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-vs-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion. *Exp Hematol.* 2003 Nov;31(11):1019-25.

126. Knop S, Hebart H, Gratwohl A, et al. Treatment of steroid-resistant acute GVHD with OKT3 and high-dose steroids results in better disease control and lower incidence of infectious complications when compared to high-dose steroids alone: a randomized multicenter trial by the EBMT Chronic Leukemia Working Party. *Leukemia*. 2007 Aug;21(8):1830-3.
127. Bjorklund A, Aschan J, Labopin M, et al. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Dec;40(11):1055-62.
128. Morfin F, Boucher A, Najjioullah F, et al. Cytomegalovirus and adenovirus infections and diseases among 75 paediatric unrelated allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Med Virol*. 2004 Feb;72(2):257-62.
129. Miller W, Flynn P, McCullough J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood*. 1986 Apr;67(4):1162-7.
130. Bostrom L, Ringden O, Sundberg B, et al. Pretransplant herpes virus serology and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1989 Sep;4(5):547-52.
131. de la Camara R, Fernandez-Ranada JM. Increased incidence of CMV infection after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors but doubts about an increase in CMV-associated disease. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Jul;20(2):181.
132. Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, et al. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Mar;25(6):657-64.

133. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4358-66.
134. van Burik JA, Carter SL, Freifeld AG, et al. Higher Risk of Cytomegalovirus and Aspergillus Infections in Recipients of T Cell-Depleted Unrelated Bone Marrow: Analysis of Infectious Complications in Patients Treated with T Cell Depletion Versus Immunosuppressive Therapy to Prevent Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Dec;13(12):1487-98.
135. Drakos PE, Nagler A, Or R, et al. Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1993 Sep;12(3):203-8.
136. Saugier-veber P, Devergie A, Sulahian A, et al. Epidemiology and diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in bone marrow transplant patients: results of a 5 year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 1993 Aug;12(2):121-4.
137. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000 Apr;34(1):55-69.
138. Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Sep;24(5):551-4.
139. Au WY, Cheng VC, Ho PL, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in Chinese hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Oct;32(7):709-14.

140. Hossain MS, Roback JD, Pollack BP, et al. Chronic GvHD decreases antiviral immune responses in allogeneic BMT. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4548-56.
141. Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3784-92.
142. Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, et al. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Oct;38(8):567-72.
143. Ortiz E, Sakano E, De Souza CA, Vigorito A, Eid KA. Chronic GVHD: predictive factor for rhinosinusitis in bone marrow transplantation. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2006 May-Jun;72(3):328-32.
144. Lee SJ, Kim HT, Ho VT, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug;38(4):305-10.
145. Pavletic SZ, Smith LM, Bishop MR, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem-cell transplantation. *Am J Hematol*. 2005 Apr;78(4):265-74.
146. Curtis RE. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336(13):897-904.
147. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1898-906.

148. Kelly PJ, Atkinson K, Ward RL, Sambrook PN, Biggs JC, Eisman JA. Reduced bone mineral density in men and women with allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1990; 50; 881-882.
149. Castañeda S, Carmona L, Arranz R, Díaz A, García-Vadillo A. Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60; 343-347.
150. Gandhi MK, Lekamwasam S, Inman I, Kaptoge S, Sizer L, Love S, Bearcroft PW, Milligan TP, Price CP, Marcus RE, Copston JE. Significant and persistent loss of bone mineral density in the femoral neck after haematopoietic stem cell transplantation: long-term follow-up of prospective study. *Br J Haematol* 2003; 121: 462-468.
151. Kang MI, Lee WY, Oh KW, Han JH, Song KH, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim CC. The short-term changes of bone mineral metabolism following bone marrow transplantation. *Bone* 2000; 26; 275-279
152. Weilbaecher KN Mechanisms of Osteoporosis After Hematopoietic Cell Transplantation *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(2A):165-74.
153. Lee WY, Baek KH, Rhee EJ, Tae HJ, Oh KW, Kang MI et al. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 89–94.
154. Lee WY, Cho SW, Oh ES, Oh KW, Lee JM, Yoon KH et al. The effect of bone marrow transplantation on the osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 329–335.
155. Lee WY, Kang MI, Oh ES, Oh KW, Han JH, Cha BY et al. The role of cytokines in the changes in bone turnover following bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2002; 13: 62–68.

156. Baek KH, Oh KW, Lee WY, Tae HJ, Rhee EJ, Han JH et al. Changes in the serum sex steroids, IL-7 and RANKL-OPG system after bone marrow transplantation: influences on bone and mineral metabolism. *Bone* 2006; 39: 1352–1360.
157. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL, LeBoff MS. Cyclosporine A and prednisolone associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 950-958.
158. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int.* 2009 Apr;20(4):549-55.
159. Zarjou A, Jeney V, Arosio P, Poli M, Zavaczki E, Balla G, Balla J. Ferritin-Ferroxidase Activity: A Potent Inhibitor of Osteogenesis. *J Bone Miner Res.* 2009 Oct 12. [Epub ahead of print]

6. Artigo “Low bone mineral density is associated with insulin resistance in bone marrow transplant subjects”

6.1. Errata

Correções enviadas à Bone Marrow Transplantation / Nature:

Abstract – Line 16: Change osteopenia in 19.7% to osteopenia in 46.8%

Abstract – Line 19: Exclude HOMA-B ($p < 0.0001$), and change were for was

Abstract – Line 26: Exclude low serum 25(OH)D levels

Page 955 –First paragraph, line 13: Change (19.2%) to (46.8%)

Page 956 – Last paragraph: Exclude deficiency after vitamin D.

Page 957 – Last paragraph , line 6 – Exclude low serum 25(OH)D levels

7. Considerações gerais

O presente estudo aborda um assunto de relevância em pacientes submetidos a TCTH. A osteoporose é um distúrbio prevalente nesta população, porém muitas vezes esquecida por permanecer assintomática até a ocorrência de fratura.

Os fatores de risco descritos até o momento são insuficientes para determinar quais pacientes desenvolverão osteoporose após o TCTH alogênico. Novos fatores devem ser identificados a fim de se propor estratégias eficazes no monitoramento e prevenção de perda de massa óssea nesta população.

Nesse contexto o estudo propõe novos fatores associados até então desconhecidos, que devem ser avaliados e confirmados prospectivamente em um número maior de pacientes.

O delineamento e o número de pacientes incluídos são uma limitação importante deste estudo, sendo capaz somente de gerar hipóteses.

A prevalência elevada nesta população de osteopenia e osteoporose foram semelhantes àquelas previamente descritas na literatura.

As hipóteses geradas, entretanto, apresentam plausibilidade biológica e encontram-se de acordo com novos fatores que vem sendo descritos em diferentes populações. O aumento de ferritina decorrente de sobrecarga de ferro e/ou inflamação crônica parece interferir diretamente na mineralização óssea através de modulação de expressão gênica em osteoblastos. Novas evidências nesse contexto surgiram em estudos publicados posteriormente ao nosso. O aumento de resistência insulínica mostrou-se fortemente associado

com perda óssea, assim como hiperglicemia, hiperinsulinismo e aumento dos triglicerídeos. A glicemia e insulina não foram incluídas no modelo de regressão por apresentarem colinearidade com o HOMA-IR. Estudo prévio em transplantados já havia descrito hiperglicemia como fator independente para osteoporose, mas não incluiu dados sobre resistência insulínica. Em estudos *in vitro* a hiperglicemia acarreta aumento da atividade osteoclástica, com consequente estímulo à reabsorção óssea. Os níveis séricos de vitamina D não se associaram à osteoporose/osteopenia na análise univariada, apesar de ser um fator descrito em outras populações. A ausência dessa associação pode ser explicada em parte pelo fato dos níveis de vitamina D nos pacientes, com ou sem anormalidade óssea, estarem muito próximos daqueles recomendados pela literatura. A hipertrigliceridemia associou-se com osteoporose/osteopenia na análise univariada, mas desapareceu após regressão logística, assim como descrito previamente na literatura. O aumento dos triglicerídeos acompanhou o aumento da resistência insulínica, num contexto semelhante aos pacientes com síndrome metabólica, sendo um parâmetro também co-linear ao hiperinsulinismo e hiperglicemia.

Diversos outros fatores foram avaliados no estudo, mas não encontraram significância estatística. Na população em geral a idade é um fator de risco importante para osteoporose. Nesse estudo, assim como em estudos prévios, a idade não foi fator de risco, fato esse que pode ser explicado pelos limites de idade para TCTH alogênico e uma população com idade média baixa. O índice de massa corpórea (IMC) é um fator de risco descrito na população em geral, sendo os pacientes com índices baixos mais propensos à perda óssea. Tal fato não foi verificado até o momento em estudos com pacientes após TCTH, mas

em nosso estudo houve uma tendência ($p=0,14$) na associação entre IMC mais baixo e densidade óssea reduzida. O consumo de cálcio foi maior nos pacientes com densitometria normal, embora sem significância estatística ($p=0,18$), devendo ser estudado em grupo maior de pacientes. Não houve associação entre uso crônico de glicocorticóides e ciclosporina com osteoporose, fatores previamente identificados, possivelmente pelo número pequeno de pacientes em uso desses fármacos.

O estudo apresentado, embora apresente várias limitações, abre caminho para avaliação de novos fatores possivelmente relacionados com o desenvolvimento da perda óssea em pacientes submetidos a TCTH alogênico.