
TRANSPLANTE

TRANSPLANTE**117****TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTI-CAS PARA ESCLEROSE SISTÊMICA**Rodrigues MCO¹, Moraes DA¹, Stracieri ABPL¹, Darrigo-Junior LG¹, Barros GMN¹, Pieroni F¹, Elias JB¹, Zombrilli AF¹, Feliciano JV¹, Simoes BP¹¹Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

A esclerose sistêmica é uma doença autoimune grave e debilitante, cujo tratamento tem eficácia limitada. Casos graves, com acometimento cutâneo difuso e/ou envolvimento visceral, apresentam taxas de mortalidade que variam de 30 a 50% em cinco anos. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas tem sido avaliado em todo mundo como uma opção terapêutica para casos graves ou refratários ao tratamento convencional. No Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, 37 pacientes foram incluídos no período de 2004 a 2012, com média de idade de 32,5 (5 a 58) anos, sendo 28 do sexo feminino. Células tronco hematopoéticas autólogas mobilizadas com ciclofosfamida e G-CSF foram colhidas por aférese a partir do sangue periférico. A seguir, os pacientes receberam um regime de condicionamento imunoblato, contendo 200mg/kg de ciclofosfamida e globulina anti-timocitária de coelho, seguido por infusão endovenosa das células previamente colhidas e criopreservadas. Trinta e quatro pacientes foram acompanhados durante uma mediana de 29 (6-70) meses. O escore de Rodnan modificado, que quantifica o grau de acometimento cutâneo, diminuiu significativamente ($p < 0,0001$), a partir de 6 meses pós-transplante. A taxa de difusão pulmonar de CO (DLCO) e a capacidade vital forçada (CVF) permaneceram estáveis ($p > 0,05$) durante o acompanhamento pós-transplante. Um paciente apresentou reativação da doença seis meses pós-transplante e outro paciente não respondeu ao procedimento, mantendo atividade da doença. Uma paciente apresentou melhora cutânea e desistiu de participar do estudo após a coleta das células-tronco. Uma paciente apresentava doença muito avançada e evoluiu para óbito por pneumonia aspirativa, durante a fase de mobilização. Uma segunda paciente evoluiu para óbito durante a fase neutropênica pós-transplante, devido a sepse por *Acinetobacter baumannii*. O transplante de células-tronco autólogas é um tratamento viável para esclerose sistêmica, com reversão parcial e sustentada do envolvimento cutâneo e estabilização do acometimento pulmonar intersticial.

118**ASPECTOS PSICOLÓGICOS E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO-HEMATOPOÉTI-CAS: UM ESTUDO LONGITUDINAL**Moraes RBN¹, Oliveira-Cardoso EA¹¹Universidade de São Paulo

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença auto-imune (DAI) do tecido conjuntivo, crônica, multisistêmica, de etiologia não definida. O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) atualmente é uma opção de tratamento para a ES. Contudo, como se trata de uma terapêutica relativamente recente, são necessários estudos sobre as implicações do TCTH na qualidade de vida (QV) dos pacientes com esse tipo de doença auto-imune. O objetivo deste estudo foi avaliar a implicação do TCTH nos aspectos emocionais e qualidade de vida de pacientes com ES que foram submetidos ao procedimento. Trata-se de um estudo descritivo e exploratório. Foram avaliados 14 pacientes, sendo 12 mulheres e dois homens, com ES submetidos ao TCTH. Os instrumentos utilizados na coleta de dados foram o Questionário

Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida (SF-36), o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) e uma entrevista semi-estruturada. A coleta de dados foi realizada em duas etapas: na internação do paciente (pré-TCTH), na enfermaria, e um ano após o transplante (pós-TCTH), nos retornos ambulatoriais. Os instrumentos foram aplicados individualmente, em situação de face-a-face. Os dados foram analisados segundo as recomendações específicas de cada técnica e a entrevista foi analisada qualitativamente, mediante a análise de conteúdo temática. Os resultados indicam que antes do TCTH havia um comprometimento na QV, em especial na capacidade funcional, aspectos físicos e dor. O domínio mais preservado nesse momento era o emocional. Nessa etapa, oito pacientes apresentam quadro de ansiedade e dois de depressão. Doze pacientes apresentavam quadro de estresse, a maioria na fase de alerta. Após o transplante, o aspecto menos favorecido da QV foi o físico, e o mais preservado passou a ser a capacidade funcional. Seis pacientes tinham quadro de ansiedade e dois de depressão, 12 apresentavam estresse, com cinco pacientes já na fase de exaustão. As entrevistas mostram o diagnóstico como um divisor de água nas suas vidas, acompanhado de medo e desespero. O TCTH aparece como uma esperança de estabilização do quadro clínico. Pós-TCTH os pacientes lidam com as limitações inerentes ao TCTH, que dificultam o cotidiano. Apresentam esperança de retomada da vida tal como era antes do adoecimento. Conclui-se que, um ano pós-TCTH os pacientes apresentam melhora na qualidade de vida, diminuição no nível de ansiedade e aumento no nível de estresse, fato esse relacionado com as implicações da terapêutica.

119**PROSPECTIVE EVALUATION OF SALIVA IN ALLOGENEIC-HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTION (HSCT) RECIPIENTS.**Boer CC¹, Corrêa MEP¹, Silva AA¹, Feio PS¹, Aranha FJP¹, Shcaira VRL¹, Souza CA¹, Vigorito AC¹¹Universidade de Campinas - Centro de Hematologia e Hemoterapia

Background: The salivary condition was evaluated in allogeneic HSCT patients. **Patients and Methods:** Oral health by the DMFT, Plaque and Gingival indexes was prospectively monitored. Hyposalivation was clinically determinate and quantified. **Results:** Among 33 patients evaluated, the median of DMFT, GI and PI indexes, before and after HSCT were similar, indicating regular dental condition with gingival inflammation and plaque accumulation. Before transplant, salivary flow rate was normal in all 33 patients (0.5 mL/min), 6 reported xerostomia and 26 (78.8%) had at least one clinical sign of hyposalivation. At 8-10 days post-HSCT salivary flow rate was normal in 30 patients and one presented hyposalivation, 15 (48.4%) reported xerostomia and 26 (83.9%) had clinical signs of hyposalivation. At 80-100 days, 18 evaluated patients presented normal salivary flow, however 7 had persisted with xerostomia, and 16 (88.8%) had clinical signs of hyposalivation. **Conclusion:** Clinical hyposalivation and xerostomia were observed, despite normal flow rate. Oral health status has not changed significantly.

120**EPISTASIS AMONG IL-6, IL-10, MPO AND TNF-A GENE POLYMORPHISMS IN ASCT**Fmb T¹, Mr L², Hs D³, Mhs S⁴, Al S⁵, A M³, M N³, Bp S¹¹FMRP-USP, Departamento de Internal Medicine, Ribeirão Preto²FMRP-USP, Departamento de Pharmacology, Ribeirão Preto³Clementino Fraga Filho Hospital, UFRJ, Rio de Janeiro⁴Clinical hospital, FMRP-USP, Ribeirão Preto⁵FMRP-USP, Departamento de Genetics, Ribeirão Preto

Background: Multiple myeloma (MM) is a plasma cell neoplasm characterized by production of a monoclonal protein, bone destruction and susceptibility to infections. The introduction of ASCT increased the overall survival of these patients, but infection still remains an important complication of the procedure. SCT increases patient's vulnerability to infections due to immunological changes related to the conditioning regimen, and bacterial, viral and fungal infections represent the major obstacles to the success of this procedure. The increased levels of cytokines expression, that involved by pathogeneses of MM, like TNF- α , IL-6 and 10, have an important relationship with the response immune and disease progression. SNPs in the promoter region of cytokine genes are responsible for altering the levels of expression, thereby affecting the stage of the disease and the immune response. It has been considered that the immune response is modulated by the interaction of several factors or gene products on related on pathophysiology. **Objectives:** Based in hypothesize that SNPs in this cytokine genes may be associated with the infection susceptibility, either when considered alone or combined in haplotypes and the gene-gene interaction analysis of the SNPs in these biologically related genes. We performed association analysis of single polymorphisms, the combination of SNPs in haplotypes and epistasis or gene-gene interaction analysis. **Methods:** Through the infection status of the patients for the following conditions: fever of unknown origin (FUO), Death during the neutropenia phase, fungous blood stream infection (F. BSI), superinfection (SI), bacteremia, invasive fungous infection. Genomic DNA was extracted from mobilized peripheral-blood stem cells of 148 patients from the Bone Marrow Transplantation unit of UFRJ. Genotyping was carried out for the SNPs MPO (G463A), IL-6 (-174G/C), IL-10 (A-1082G, A-592C e T-819C) and TNF- α (G-308A) using the Real-time PCR assay and PCR-RFLP. Haplotype frequencies were estimated with Haplo. stats[®] and all the other statistical analysis were performed with SPSS[®]. Gene-gene interaction analysis was performed by Multifactor Dimensionality Reduction (MDR[®]) method. **Results:** We have not observed deviations from the Hardy-Weinberg equilibrium for the genotypes. The TNF- α SNP was significantly associated with FUO origin ($p=0.03$), IL-6 SNP was associated with fungemia ($p=0.04$) and Death ($p=0.02$), and IL-10 SNP was associated with SI ($p=0.02$). Interestingly, the IL-10 "ATA"haplotype was also associated with superinfection ($p=0.016$). In addition, the "ATA"haplotype was associated with F. BSI ($p=0.004$) and the "ACC"haplotype was associated with Gram-negative bacteremia ($p=0.040$) and SI ($p=0.048$). Epistasis analysis revealed a significant interaction model between TNF- α G308A and IL-6 G174C polymorphisms when compared the groups with and without bacteremia (Balanced Accuracy=0.6021, Cross Validation Consistency=10/10, $p=0.0380$). **Conclusions:** The results showed that despite the primary predisposition to infection typical of MM, the presence of the variants studied significantly affected the susceptibility to serious infections and outcomes of ASCT. Moreover, our findings from epistasis analysis indicate that the interaction of polymorphisms may be more important than the effects of SNPs for the immune response associated with the infection susceptibility in ASCT.

121

ANALYSIS OF CD34+ COLLECTED CELLS NUMBER AFTER DIFFERENT INDUCTION REGIMENS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA UNDERGOING AUTOLOGOUS STEM CELLS TRANSPLANTATION (ASCT)

Crusoe EQ¹, Higashi F¹, Camargo MPN¹, Quero AA¹, Miranda E², Marret ACF¹, Barros JC¹, Sampaio M¹, Peres AL¹, Cury P¹, Chiattono CS¹, Hungria VT¹

¹Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Sao Paulo

²UNICAMP

Introduction: The high-dose chemotherapy followed by (ASCT) remains the treatment of choice for patients with multiple myeloma (MM) eligible to ASCT. Until recently the most used induction therapy was the combination of vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (VAD). Factors such as age, disease status, prior radiotherapy, treatment protocols, the mobilization regimen used and type of agent used for induction, especially alkylating agents, can influence the number of collected cells. The VAD regimen rarely results in failure to collect stem cells. Currently, several new drugs combinations such as thalidomide, bortezomib and lenalidomide have been used for induction before ASCT. However, there are few studies describing the impact of these new agents in the number of CD34+ collected cells. **Aims:** Analyze the number of CD34+ collected cells after comparison three different induction regimens: VAD vs Cyclophosphamide + Thalidomide + Dexamethasone (CTD) vs Thalidomide + Dexamethasone (TD). **Patients and Methods:** Retrospective historic cohort of MM eligible ASCT patients who underwent different induction regimens (VAD, TD and CTD). Data were collected from patients treated between August 2004 and December 2011. The sufficient cell number collection for transplantation in our center was greater than or equal to 2 x10⁶/Kg. Patients with MM who underwent induction with VAD, TD or CTD were included. Mobilization was performed with GCSF, and GCSF + cyclophosphamide. We excluded patients who underwent induction with bortezomib, dexamethasone alone or patients who underwent more than eight induction cycles. Statistical analysis was performed with SPSS 15.0. Continuous variables were analyzed by ANOVA test (three groups) or, Student's t test (two groups). **Results:** One hundred and six MM patients submitted to ASCT were selected. Seventeen patients were excluded, remaining 89 analyzable patients. All the analyzed variables had a similar distribution between the three groups allowing comparability. The median age at diagnosis was 55.5 years old (30-70). 50.6% of the patients were male. The immunoglobulin subtypes at diagnosis were: IgG - 49.4%, IgA - 24.7%, light chain- 19.1%, IgM - 1.4% and non-secretor - 3.4%. Durie-Salmon stage was IIIA/B-88% and IIA/B-12%. Number by induction + mobilization scheme: VAD+ (Cy+GCSF)- 28 cases, VAD+GCSF- 10, CTD+GCSF- 19, TD+GCSF- 31. The median CD34+ collected cells were: VAD + (Cy + GCSF)/ GCSF - 5.4x10⁶/Kg; CTD+GCSF-2.9x10⁶/Kg and TD+GCSF -2.8x10⁶/Kg. The median number of apheresis to VAD+ (Cy + GCSF), CTD and TD was one and the group that performed VAD+GCSF required a median of 1.5 apheresis. The general analysis of the number of CD34+ collected cells showed differences between the groups with the advantage of greater numbers to the CY+GCSF group ($p=0.02$). However, when analyzing the collection of CD34+ cells among the different groups that used only GCSF as mobilization, there were no differences ($p=0.146$). **Conclusion:** The cell number collected was higher in the VAD group. However, both CTD and TD combination as induction and GCSF alone as mobilization allow sufficient CD34+ cells collection to perform an ASCT. It becomes clear that cyclophosphamide associated with TD scheme does not interfere in the cell collection.

122

NURSING CARE ON BONE MARROW TRANSPLANTATION: ALTERED FUNCTIONAL HEALTH PATTERNS

Coletto ELO¹, Felix JVC¹, Boller S¹, Mercês NNAD¹

¹Universidade Federal do Paraná

The hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), also named bone marrow transplantation (BMT), is used to reconstruct the hematopoietic and immune system in several malignant and non-malignant diseases. It is based on the elimination of original sick bone marrow using an immunosuppressive therapy. Although it is a high potential curative therapy, its risks are also very high. The objective was to identify the Functional Health Patterns during the initial period of hematopoietic recovery and its implication for nursing care

in the post HSCT. It was performed a quantitative, descriptive and retrospective documentary research, in a teaching hospital in the state of Paraná during August to October in 2010. It was used 30 charts of patients who had been treated with HSCT in 2009 that were randomly selected. In the sample, patients aging 0-14 years were prevalent corresponding to 46,6%. Male gender was also prevalent being 60% of the studied group. The majority was single (73,4%), Caucasian (93,4%), had no occupation (60%), and was from the state of Paraná (46,6%). The most prevalent diseases in the sample were Acute Lymphoblastic Leukaemia (23,3%) and Fanconi Anemia (16,7%). The most frequent transplant was the bone marrow allogeneic related transplantation, with 60%. From the data analysis, it was able to identify the major changes in health status and classify them in the NANDA Taxonomy II. Thus, the modified domains and classes were established. The domains mainly altered were: safety/ protection, nutrition and elimination and replacement. The domain Safety/ protection was the main dysfunctional. The Injury class showed the greater number of patients with alterations, corresponding more than 80% of the sample, during the days post HSCT D+3 to D+14. The classes Ingestion and Hydration were changed in the Nutrition domain, chiefly during D+6 to D+16. Ingestion was altered in more than 80% of the sample during D+6 to D+10. In Elimination and Replacement domain, the gastrointestinal class showed the most significant change. It was dysfunctional chiefly during D+1 to D+18, with a peak in D+10, covering approximately 50% of the group studied. After the definition of the domains and classes, it was settled the main Gordon's Functional Health Patterns changed, that was the cognition/ perception pattern. Thus, the chief demands of nursing care in HSCT were identified. The success of the transplant depends on the quality of care provided to patients by the nurse, the professional who stays 24 hours close to the patient. The role of nursing is to promote comfort, well-being to the patient and reduce the risk of complication. After evaluating and classifying the main changes, it is possible to make more effective nursing interventions.

123

DIFFERENT OUTCOMES BETWEEN CYCLOPHOSPHAMIDE PLUS HORSE ANTITHYMOCYTE GLOBULIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE PLUS RABBIT ANTITHYMOCYTE GLOBULIN FOR HLA-IDENTICAL SIBLING BONE MARROW TRANSPLANTATION IN SEVERE APLASTIC ANEMIA

Atta EH¹, Sousa AM¹, Schirmer MR¹, Bouzas LF¹, Nucci M², Abdelhay E¹

¹Instituto Nacional de Câncer

²Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ

Introduction: The standard regimen for HLA-identical sibling bone marrow transplant (BMT) in severe aplastic anemia (SAA) is cyclophosphamide (CY) and horse antithymocyte globulin (ATG). Horse ATG was replaced by rabbit ATG in many countries due to the unavailability of the former product. This study was designed to assess if these ATG preparations are interchangeable in the preparative regimen for matched related BMT in SAA. **Patients and Methods:** Forty consecutive BMT were retrospectively analyzed, 20 received CY plus horse ATG and 20 received CY plus rabbit ATG as the preparative regimen. Conditioning with CY (50 mg/kg on days -5 to -2) plus horse ATG (Lymphoglobulin®30 mg/kg on days -5 to -3) was performed from June 1995 to October 2004. Due to the unavailability of the horse preparation in Brazil, rabbit ATG (Thymoglobulin®2 mg/kg on days -4 to -1) plus CY at the same dose became the current preparative regimen since November 2004. **Results:** The day +100 probability of acute GVHD grades II-IV was 35.2% (95% confidence interval [CI] 13.8%-57.7%) and 0% (95% CI not applicable) in recipients of horse ATG and rabbit ATG, respectively (p=0.009). The three-year cumulative incidence of moderate-severe chronic GVHD was 34% (95% CI 11.5%-58.2%) and 0% (95% CI not applicable)

in recipients of horse and rabbit ATG, respectively (p=0.04). The day +100 probability of proven/probable invasive fungal disease was higher in patients conditioned with rabbit ATG, 31.2% (95% CI 12.1%-52.7%) versus 5.5% (95% CI 0.3%-23.0%), respectively (p=0.04). The day +100 cumulative incidence of CMV reactivation was similar between patients conditioned with horse and rabbit ATG, 76.4% (95% CI 46.0%-91.1%) and 76.4% (95% CI 46.0%-91.1%), respectively (p=0.36). However, the median time to CMV reactivation was shorter in recipients of rabbit ATG (40 versus 50 days, p=0.02). An inferior lymphocyte count on days +30 (0.360 versus 0.814 x 10⁹/L, p=0.01) and +90 (0.744 versus 1.330 x 10⁹/L, p=0.006) was noticed in recipients of rabbit ATG. Chimerism assessment was available in 26 out of the 30 patients surviving beyond day +100. The distribution of full donor, transient mixed, and stable mixed chimerism was different between patients conditioned with horse ATG (81.8%, 0%, and 18.2%, respectively) and rabbit ATG (13.3%, 6.7%, and 80%, respectively) (p=0.002). The median ALC was inferior in patients with mixed chimerism in comparison with those with full donor chimerism on days +30 (0.478 versus 0.770 x 10⁹/L, p=0.07), +60 (0.745 versus 1.031 x 10⁹/L, p=0.03), and +90 (0.809 versus 1.270 x 10⁹/L, p=0.07). The day +100 mortality rate was similar between recipients of horse and rabbit ATG: 25% (95% CI 8.7%-45.4%) and 25% (95% CI 8.7%-45.4%), respectively (p=0.87). Likewise, the one-year survival was similar between the two regimens, 65% in the CY plus horse ATG group and 63.3% in the CY plus rabbit ATG group (p=0.87). The main cause of death was GVHD-related complications in recipients of horse ATG (four out of ten) and infectious-related in recipients of rabbit ATG (four out of eight). **Conclusion:** Our results suggest that horse and rabbit ATG preparations should not be used interchangeably in the preparative regimen of matched sibling BMT in SAA.

124

MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (HSCT) - A RETROSPECTIVE STUDY

Ikoma MRV¹, Colturato VAR¹, Marques C¹, Penitenti M¹, Simione AJ¹, Machado CM¹, Mauad LMQ¹, Souza MP¹, Azevedo WM¹, Mauad MA¹

¹Serviço de Transplante de Medula Óssea - Hospital Amaral Carvalho - Jaú-SP

Minimal Residual Disease (MRD) is an important criterion to define risk of relapse in Acute Leukemia (AL). The most powerful methods for MRD characterization are PCR, and flow cytometry (FCM). Although PCR is more sensible than FCM, respectively 10-4 and 10-3 logs, FCM is more applicable than PCR, usually more than 80% versus less than 50% to PCR. In patients eligible for HSTC, the value of MRD is being studied and some results showed implications both in overall survival (OS) as in event free survival (EFS). The RCI seems to be influenced by the presence or absence of MRD, as well. Nowadays the most important factor that influences survival is the relapse. Then, the earlier relapse detection has a potential to improve the therapeutic **Results:** We presented the results of MRD before and after HSTC and its prognostic significance. Other evaluated factors were: age, acute and chronic GVHD (aGVHD and cGVHD), cell source (bone marrow, peripheral blood, cord blood), ATG use, myeloablative conditioning or not, related (RD) and unrelated donor (UD), donor gender and disease status. Bone marrow of 112 AML patients were analyzed by FCM, since January/ 2008 until April / 2011. The evaluation was made in irregular period of time with variable number of samples by patients. They were from 1 to 61 years old. It was considered for analysis the patients that had MRD > 0,1% and < 5%. It was considered as negative result MRD < 0,1%. A dual laser FACSCalibur™ flow

cytometer was used to data acquisition and analysis. Four color panels of monoclonal antibodies were chosen according the initial disease phenotype. Cell Quest Software was used for acquisition data and PAINT-A-GATE PRO and Infinicyt TM for FMC analysis. It was done a live gate in reference markers and it was acquired a minimum of 500000 total events in each tube. Statistical analysis were performed by Kaplan Meier curves for OS e EFS and Cox regression. It was observed statistical significance in univariate analysis related to OS the following factors: RD (64%) x UR (42%) ($p = 0,002$), no ATG use (64%) x ATG use (44%) x ($p = 0,003\%$), no aGVHD (63%) ($p = 0,016$) x aGVHD II to IV (50%), age > 40 years old (yo) (70%), 20 to 40 yo (59%) and < 20 yo (46%) ($p = 0,048$), MRD after HSCT < 0,1% (77%) and > 0,1% (36%) ($p=0,001$). The other factors did not show statistical significance with a negative tendency to cord blood use ($p = 0,079$). To RCI, the significance was observed in: patient age < 21 yo (52%), 21 to 40 yo (30%) and > 40 yo (21%) ($p=0,015$); and MRD after TCTH > 0,1% (73%) x MRD < 0,1% (15%) ($p = 0,000$). Exerted statistical tendency: MRD < 0,1% before HSCT ($p = 0,06$), 1st remission ($p = 0,07$) and cGVHD ($p = 0,08$). The group of 44 patients that did not has MRD neither before or after HSCT showed OS of 85% in three years and 11% of RCI. The five morphologic relapses observed in this group suggest that a regular monitorization of MRD must be done. The only factor that kept statistical significance in multivariate analysis was MRD > 0,1% after TCTH in RCI ($p = 0,001$ HR = 9,93) and for OS ($p = 0,001$ HR = 3,77). In conclusion, the presence of MDR > 0,1% was the only independent prognostic factor for survival and relapse in AML patients after HSCT.

125

VALIDATION OF THE EBMT RISK SCORE FOR SOUTH BRAZILIAN PATIENTS SUBMITTED TO ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Araujo BSGSP¹, Rigoni LDC¹, Ottoni EL¹, Paz A¹, Fischer GB¹, Bitencourt R¹, Daudt LE¹, Silla LMR¹

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Background: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a treatment modality able to cure many hematological disorders. Although utilized with increasing frequency and success, it is still associated with a high transplant related mortality rate. In 2009, the EBMT risk score was validated as a simple tool to predict outcome after allogeneic HSCT for acquired hematological disorders. **Objectives:** The aim of this study was to validate the applicability of the EBMT risk score for allogeneic HSCT on south Brazilian patients, from a single center. **Methods:** A retrospective observational study was performed based on patients' records and data base of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, including all allogeneic transplants for malignant and severe aplastic anemia from 1994 to 2010. Patients were categorized according to EBMT risk score and overall survival (OS), non-relapse mortality (NRM) and relapse rate (RR) were analyzed. **Results:** There were 278 evaluable patients, of whom 56% were male, and the median age was 32 years. OS, NRM, and RR at five years median follow up, were 48.7%, 40.7%, and 30.7%, respectively. The OS was 81,8% for risk score 0 and 0% for score 6 ($p < 0.001$), and NRM 13.6% and 80% for risk score 0 and 6, respectively ($p = 0.001$). Advanced disease stage was associated with an increased RR in all evaluated neoplastic disorders. **Conclusion:** The EBMT risk score can be utilized as a tool for clinical decision-making before allogeneic HSCT for malignant hematological diseases and severe aplastic anemia at a single center, in Brazil.

126

PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTIAS ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

Mazula CR¹

¹Fundação PIO XII

Introdução: A avaliação do estado nutricional dos pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) é importante para estabelecer risco nutricional. A estratégia para esta avaliação baseia-se na avaliação de fatores prognósticos positivos ou negativos, através de quatro tipos de dados: critérios antropométricos e biológicos (peso, IMC, albumina, pré albumina e variação ponderal), qualitativa (o nível de consumo de energia) e quantitativa (coleta prospectiva do consumo alimentar). A presença de desnutrição antes do TCTH é um fator prognóstico negativo comprometendo as taxas de sobrevida destes pacientes após procedimento. O mesmo acontece com infecções, anorexia, estado da doença e máximo das quimioterapias anteriores. **Objetivo:** Identificar e comparar o perfil nutricional pré e pós TCTH de pacientes atendidos ambulatorialmente. **Matérias e Métodos:** Os dados foram obtidos através de análise retrospectiva de um banco de dados contendo informações nutricionais e de variação ponderal, realizado por uma única nutricionista no Hospital de Câncer de Barretos durante um período de Março/2011 a Março/2012. **Resultados:** Foram realizados 231 atendimentos: 44 pacientes no pré TCTH e 187 atendimentos no pós TCTH, sendo que no pós TCTH existe paciente com mais de um atendimento. No período pré TCTH observou-se: 75% dos pacientes não apresentam perda ponderal; 20,4% perda significativa (1-2% em 1 semana; 5% no mês; 7,5% em 3 meses e 10% em 6 meses); 4,5% perda grave (>2% em uma semana; >5% no mês; >7,5% em três meses e >10% em seis meses). Quanto ao diagnóstico nutricional: 36,3% eram eutróficos; 11,3% foram considerados desnutridos; 25% sobrepeso e 37% obesos. Em comparação a variação ponderal dos atendimentos pós TCTH, nota-se: 63,4% sem perda ponderal; 27% perda significativa e 9,6% perda grave. Quanto ao diagnóstico nutricional: 29% eutróficos; 26,3% desnutridos; 31,7% sobrepeso e 18,2% obesos. **Conclusão:** A intervenção nutricional pré e pós TCTH é essencial em prever e diagnosticar alterações nutricionais que comprometem uma melhora na qualidade de vida destes pacientes.

127

PERFIL DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTIAS NO HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

Esteves MFV¹, Silva RC¹, Pereira VPO¹, Moretto EA¹, Souza GM¹, Rossine SM¹, Paton EJA¹

¹Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma modalidade terapêutica capaz de reconstituir o sistema hematopoético e imunológico, acometidos por doenças hematológicas, oncológicas e onco-hematológicas. Os TCTHs podem ser divididos basicamente em 3 tipos: autólogo, singênico e alogênico que se divide em aparentado e não – aparentado. A fonte de células pode ser a medula óssea, o sangue periférico ou o cordão umbilical. **Objetivo:** Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes submetidos ao TCTH no Hospital de Câncer de Barretos, no período de Setembro de 2003 a Maio de 2012. **Materiais e Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo de natureza descritiva, com base no "Livro de Registro de Transplante" em uma

Unidade de Transplante de Medula Óssea no Hospital de Câncer de Barretos. **Resultados:** A casuística foi composta por 314 pacientes transplantados nesse período. Destes 194 autólogos, 115 alogênicos aparentados, 4 alogênicos não aparentados e 2 singênicos. Em relação ao sexo, predominou o masculino com 62%. Verificou-se que a média das idades foi de 39,8 anos. A doença mais freqüente foi o Mieloma Múltiplo (26,4%) seguido por Leucemia Mielóide Aguda (22,3%), Linfoma Não Hodgkin (13,4%), Linfoma de Hodgkin (12,4%), Leucemia Mielóide Crônica (8%) e outras (17,5%). Com relação ao local de residência foram atendidos pacientes provenientes de 19 estados diferentes, sendo predominante o estado de SP (33,7%), seguido de MG (19,1%) e RO (8%). Quanto ao método de coleta das células-tronco utilizadas, 69 (22%) foram de Medula Óssea e 245 (78%) de Sangue Periférico, não havendo coleta de cordão umbilical. A data da enxertia variou do D+ 6 até o D+23, com 24,4% de enxertia no D+ 10, havendo 1 paciente que não teve a enxertia da medula. **Conclusão:** Os pacientes submetidos ao TCTH em nossa instituição são de atendimentos exclusivamente SUS, provenientes de vários estados brasileiros, a maioria dos pacientes realizaram transplante autólogo com predomínio do sexo masculino.

128

A ATUAÇÃO DA EQUIPE DE ENFERMAGEM AO PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉICAS EM REGIME DE HOSPITAL-DIA: RELATO DE EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

Silva RC¹, Esteves MFV¹, Pereira VPO¹, Moretto EA¹, Souza GM¹, Paton EJA¹

¹Fundação PIO XXII - Hospital de câncer de Barretos

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento complexo que pode levar a inúmeras complicações. Caracteriza-se pelo uso de agentes citotóxicos, físicos e químicos, que deprimem o sistema imunológico, alteram a fisiologia de múltiplos órgãos, determinando situações clínicas complexas e por tempo prolongado, exigindo assistência multiprofissional com características bastante específicas. Nesse cenário de complexidade, a equipe de enfermagem, liderado pelo enfermeiro especializado, propicia um campo vasto de ações a serem realizadas para o melhor desempenho possível na assistência ao paciente. **Objetivo:** Descrever os principais cuidados da equipe de enfermagem no Serviço de transplante de células-tronco hematopoéticas do Hospital de Câncer de Barretos, existente desde setembro de 2003. **Material e Método:** Trata-se de um relato de experiência da atuação de enfermagem nos pacientes em regime de Hospital Dia, no Hospital de Câncer de Barretos, autorizado a realizar transplante autólogo, e alogênicos aparentados e não aparentados. A coleta de dados foi obtida dos indicadores que são atualizados mensalmente pela enfermagem. **Resultados:** Entre setembro de 2003 e maio de 2012 foram realizados 314 transplantes. Destes 194 autólogos, 115 alogênicos aparentados, 4 alogênicos não aparentados e 2 singênicos. Atende-se em média 25 pacientes por mês que realizaram transplantes autólogos e 105 alogênicos. Em relação às atividades desenvolvidas temos em média 120 coletas de sangue por mês, 21 curativos em cateter venoso central, 34 procedimentos relacionados à correção de glicemia, 74 solicitações para a farmácia de medicamentos de uso via oral, 28 terapias medicamentosas intravenosas. No Hospital Dia também foi feito o acolhimento das seguintes intercorrências: dor (20,3%), tosse (10,8%), febre (6,7%), êmese (5,9%) e náuseas (3,6%). O enfermeiro realiza consultas de enfermagem no ambulatório, avalia exames realizados pelos pacientes, promove educação e orientação de pacientes e familiares, proporciona treinamentos dos profissionais de enfermagem através de educação continuada e participa de reuniões clínicas e científicas com

a equipe multiprofissional. **Conclusão:** A abordagem do paciente submetido ao transplante e de seus familiares é multiprofissional e a enfermagem está presente em todas as etapas do procedimento, prestando uma assistência humanizada, qualificada e individualizada. Os cuidados de Enfermagem no Regime de Hospital Dia requerem uma equipe de enfermagem experiente, especializada e apta a realizar o melhor cuidado possível, tanto relacionado ao paciente quanto à sua família.

129

TERAPIA LOCK NO CATETER VENOSO CENTRAL

Moretto EA¹, Martins FTM¹, Garbin LM¹, Silveira RCCP¹

¹Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII

Introdução: Os acessos venosos são ferramentas chaves para a prática da saúde moderna. Em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) o uso do Cateter Venoso Central (CVC) tornou-se indispensável para viabilizar a terapêutica dessa clientela, porém, sua utilização pode levar a complicações locais e sistêmicas. A infecção da corrente sanguínea se constitui em uma das principais complicações, sendo preocupante devido à sua gravidade e letalidade. A terapia lock é atual e utilizada como um recurso inovador para o tratamento da infecção relacionada ao cateter. Consiste no preenchimento completo do lúmen do cateter com uma solução de antimicrobiano que deve permanecer por um período de tempo e em alta concentração. **Objetivo:** Identificar a eficácia e segurança da terapia lock na prevenção, controle e tratamento da infecção relacionada ao CVC, em pacientes submetidos ao TCTH. **Método:** revisão narrativa de literatura. **Resultados:** observa-se uma variedade grande de antibióticos e concentrações utilizadas na terapia lock, tais como: vancomicina, gentamicina, ciprofloxacina, minociclina, amicacina, cefazolina, cefoxitina e ceftazidima. Tais antibióticos podem ser usados como agentes únicos ou combinados para o tratamento de infecção relacionada ao cateter intravascular. Demonstrou-se que em pacientes com infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter de longa permanência em uso de terapia lock antibiótico (TLA) associado à administração de antibiótico sistêmico obtiveram sucesso no tratamento quando comparados ao grupo controle. O grupo TLA utilizou vancomicina na concentração 2mg/mL, durante 12 horas, associado a antibiótico sistêmico apropriado para o agente isolado. Neste grupo não foi confirmada colonização de cateter, sendo removido apenas um CVC durante a terapia devido bacteremia persistente; enquanto no grupo controle foram removidos sete cateteres durante a terapia por bacteremia persistente e dois por colonização, de forma que a terapia lock mostrou-se efetiva, principalmente em infecções causadas por *Staphylococcus coagulase-negativo*. O uso preventivo de lock com etanol 70% comparado ao placebo de 10 mL de solução salina isotônica, sendo que cada lúmen do cateter foi bloqueado diariamente durante 15 minutos em CVC de longa permanência em pacientes onco-hematológicos. Foram mensuradas as taxas de incidência de infecção de corrente sanguínea relacionada ao CVC, não sendo observada diferença significativa entre os grupos. Contudo, conforme discutido pelo Centers for Disease Control and Prevention (2011), o uso de lock com etanol 70% em pacientes hematológicos reduz a incidência de infecção relacionada ao cateter e aumenta a sobrevida do mesmo. **Conclusão:** A técnica de terapia lock pode ser uma alternativa eficaz e segura para a prevenção, controle e tratamento da infecção relacionada ao cateter.

130

TRANSPLANTES AUTÓLOGOS DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS REALIZADOS EM UNIDADE PRIVADA - HOSPITAL SÃO LUCAS DE RIBEIRÃO PRETO - SP

Coutinho MA¹, Madeira MIA¹, Dalmazzo LF¹, Oliveira EG¹, Teixeira SRV¹, Romagnoli A¹

¹Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital São Lucas - Ribeirão Preto SP

Introdução: O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (ATMO) é uma modalidade terapêutica estabelecida para tratamento de doenças hematológicas malignas, sendo de escolha para paciente com linfomas refratários/recaídas e mieloma múltiplo. O procedimento não é isento de complicações e exige atenção de equipe especializada multiprofissional e estrutura hospitalar de suporte adequada. **Objetivo:** Relatar a experiência da Unidade de ATMO do Hospital São Lucas no período entre dezembro/2010 e junho/2012. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de 10 paciente submetidos a transplante de células-tronco autólogo, no período de dezembro/2010 a junho/2012. **Resultados:** Foram realizados 10 ATMO no período. A idade mediana dos pacientes foi 52 anos (26 a 66 anos), 60% foram homens. O ATMO foi realizado em 3 pacientes com Linfoma de Hodgkin e 7 com Mieloma Múltiplo. A mobilização de células-tronco foi feita com esquema de quimioterapia de altas doses para os linfomas (DHAP) e com G-CSF para os mielomas. Uma paciente com mieloma necessitou uso de ciclofosfamida após falha de coleta com G-CSF apenas. O esquema de condicionamento usado foi BEAM para linfoma e Melfalano 200 para mieloma múltiplo. Todos receberam células-tronco hematopoéticas periféricas. Uma paciente com Linfoma de Hodgkin morreu no dia + 23 por neutropenia e colite. Não houve óbitos nos 60 dias pós-ATMO nos pacientes com mieloma. A mediana de pega (neutrófilos > 500/mm³) foi de 10 dias para os Linfomas (9 a 11) e também 10 dias para os mielomas (8 a 13 dias). A mediana de internação foi de 24 dias (19 a 31) para linfomas e 18 dias para mielomas (16 a 28 dias). Até junho de 2012 todos os outros pacientes estavam vivos. **Conclusão:** A experiência na realização de ATMO em uma instituição privada demonstrou evolução concordante com a literatura. Os pacientes foram todos atendidos por uma equipe multiprofissional treinada oferecendo suporte adequado e de qualidade equiparado aos grandes centros transplantadores, oferecendo mais uma alternativa para o tratamento dos pacientes.

131

DENGUE HEMORRÁGICA EM PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS POR LINFOMA DE HODGKIN REFRATÁRIO

Coutinho MA¹, Madeira MIA¹, Dalmazzo LF¹, Oliveira EG¹, Teixeira SRV¹, Romagnoli A¹

¹Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital São Lucas - Ribeirão Preto SP

Introdução: A Dengue é uma infecção aguda causada por sorotipos 1, 2, 3 ou 4 do Dengue Virus. O principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti*, de distribuição mundial principalmente nas áreas tropicais e subtropicais. A forma clássica se caracteriza por febre, cefaléia, mialgia intensa, náuseas e promove imunidade específica permanente. A forma hemorrágica é grave, inclui manifestações hemorrágicas, síndrome de extravasamento capilar (choque tóxico) e risco de morte. A evolução pode ser muito grave em imunossuprimidos. **Relato do caso:** Paciente masculino, 46 anos, com Linfoma de Hodgkin refratário, esplenectomizado, foi submetido a transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas periféricas em dezem-

bro de 2010 no Hospital São Lucas de Ribeirão Preto- SP, Brazil. Recebeu como condicionamento o esquema BEAM, teve como complicação neutropenia febril, pega no dia + 9 e alta hospitalar no dia +12. No dia + 35 pós-transplante houve aparecimento de febre alta súbita e persistente, mialgia e cefaleia intensa. Foi internado e, devido à época e área endêmica, foi solicitado sorologia para Dengue que mostrou-se positiva (antígeno NS1 positivo). Apresentava no segundo dia de internação rash cutâneo, mais proeminente em face e tronco e hemograma com 20.000 plaquetas/mm³. Foi tratado com prednisona 1mg/Kg por apresentar petéquias em membros inferiores e abdome. Evoluiu com bradicardia (frequência cardíaca=40 bpm) e piora da plaquetopenia no terceiro dia (5.000 plaquetas/mm³). Recebeu imunoglobulina endovenosa e pulso de solumedrol. No quarto dia apresentava hepatomegalia importante e dolorosa, sinais clínicos/radiológicos de colecistite, piora dos padrões respiratórios sendo necessário suporte em unidade de terapia intensiva com suporte ventilatório não-invasivo para tratamento de hemorragia alveolar difusa. No sétimo dia houve melhora do estado geral, da febre, dos padrões respiratórios e contagens de plaquetas. Teve alta hospitalar após 10 dias de internação. **Discussão:** Raros são os relatos de casos de Dengue Hemorrágica com síndrome do choque da dengue pós transplante de células-tronco com tamanha gravidade e boa evolução. Deve-se suspeitar de Dengue a todo paciente imunossuprimido que vive ou retornou de área endêmica e que apresente quadro febril agudo, pretendendo-se evitar complicações fatais da doença com adequado suporte médico-hospitalar.

132

MOTIVOS DE RETIRADA DE CATETERES VENOSOS CENTRAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS À TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Martinho GH¹, Romanelli RMC¹, Teixeira GM¹, Chiaia JMC¹, Nobre V¹

¹hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Introdução: A implantação de cateteres venosos centrais (CVC) constitui componente essencial do manejo de pacientes submetidos à transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Entretanto, os CVC podem associar-se a diversas complicações, muitas vezes, justificando a sua retirada. **Objetivos:** Identificar a incidência de complicações associadas aos CVC em pacientes submetidos a TCTH, definindo o tempo de permanência dos cateteres, e os motivos da sua da retirada. Além disso, objetivamos descrever os micro-organismos envolvidos nos casos confirmados de infecção associada ao cateter (IAC). **Métodos:** Estudo prospectivo de observação, realizado em um centro de referência em TCTH. Período de inclusão de maio de 2010 a junho de 2011. Os critérios de inclusão compreenderam: idade > 14 anos, a inserção do CVC durante a internação, realização do TCTH em até 28 dias após o implante de CVC, e assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Para o diagnóstico de infecções associadas ao cateter (IAC) foram considerados os critérios de diagnóstico de infecção do National Healthcare Safety Network do Centers for Disease Control and Prevention. **Resultados:** Durante o período previsto, 56 pacientes foram incluídos no estudo. Desses, 29 (52%) realizaram transplante autólogo. Dos CVC inseridos, 29 (52%) eram semi-implantados e 27 (48%) eram cateteres temporários. Os principais motivos para retirada do CVC foram: término da indicação, em 22 (39%) casos, presença de sinais inflamatórios locais, em 12 (21,4%) casos, febre, em oito (14%) casos, óbito, em dois (4%) casos, obstrução do cateter, em um (2%) caso e sepse, em um (2%) caso. Considerando-se toda a população estudada, a mediana de permanência do CVC temporário foi de 14 dias (variação de 4 a 22 dias), e para o CVC semi-implantado foi de 24 dias (variação de 6 a 67 dias), com diferença significativa entre os grupos (p=0,008). Dez pacientes (18%) permaneceram com o cateter após o 28º dia de seguimento, sendo todos esses

pacientes submetidos a transplante alogênico. Ao todo, 14 casos de infecção associadas a CVC foram diagnosticados, sendo 11 casos de infecções da corrente sanguínea, e três casos de infecções no local de inserção do CVC. Os micro-organismos isolados nas hemoculturas foram: *Staphylococcus* spp coagulase negativa (três amostras), *Enterobacter cloacae* e *P. aeruginosa* (duas amostras cada agente), *S. aureus*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *S. sanguinis* e *S. pluranimalium* (1 amostra cada agente). Nas pontas de cateter foram isolados *Staphylococcus* spp coagulase negativa (três amostras). Apesar do menor tempo de permanência do CVC ter sido um fator de risco significativo na análise univariada para ICS associada a cateter, quando o motivo de retirada do CVC foi analisado, observou-se que em 21 (37,5%) pacientes a suspeita de infecção (febre e/ou sinais inflamatórios locais) motivou a retirada do cateter antes do 28º dia de seguimento. Destes 21 casos, oito pacientes tiveram ICS, o que poderia justificar a redução do tempo de permanência do CVC nos pacientes que apresentaram bacteremia. **Conclusão:** O principal motivo de retirada de CVC foi o término de indicação, seguido de sinais inflamatórios locais. Tendo em vista a elevada incidência de complicações IAC, faz-se necessário a padronização de cuidados na inserção e no manuseio dos CVC em pacientes submetidos a TCTH.

133

TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS PARA ANEMIA APLÁSTICA GRAVE EM ADULTOS ACIMA DE 40 ANOS DE IDADE – ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL EM 10 ANOS.

Dulley FL^{1,2}, Coracin FL^{1,3}, Saboya R^{1,2}, Nicolau JE^{1,4}, Cortez AJP¹, Barban A^{1,2}, Vigorito AC⁵, Aranha FJP⁵, Miranda EC⁵, Ruiz MA¹, Barros JCA⁶, Souza CA⁵

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo

³Universidade Nove de Julho - UNINOVE

⁴Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES

⁵Universidade Estadual de Campinas

⁶Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

A idade é um dos fatores associados ao prognóstico favorável para os pacientes adultos portadores de anemia aplástica grave (AAG) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (alo-TCTH). Os avanços ocorridos nos cuidados de suporte, técnicas de transplante e resultados levaram a uma melhor sobrevida após o transplante ser realizado precocemente. Os pacientes mais velhos que eram definidos como não elegíveis para o alo-TCTH agora são considerados para o transplante. O objetivo deste trabalho foi analisar retrospectivamente o impacto da idade na sobrevida global nos pacientes portadores de AAG, acima de 40 anos, elegíveis para o alo-TCTH. Foram analisados os pacientes diagnosticados com AAG e que foram submetidos ao alo-TCTH aparentado. O regime de condicionamento consistiu de busulfano 4mg/kg dividido em 4 doses de 1 mg/kg administrado por via oral a cada 6 horas no dia -6 e ciclofosfamida 50 mg/kg por via endovenosa diariamente do dia -5 até o dia -2. A profilaxia da DECH consistiu de ciclosporina e metotrexate (15 mg/m² no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3, +6 e +11). A ciclosporina foi administrada com dose total de 3 mg/kg/dia por via endovenosa dividida em 2 doses do dia -1 e modificada para 12. 5 mg/kg/dia por via oral dividida em 2 doses assim que o paciente apresentou capacidade de deglutição. Todos os pacientes usaram dose completa de ciclosporina por, pelo menos, 2 anos após o transplante. Foi analisada a sobrevida global com acompanhamento por 10 anos em pacientes adultos portadores de AAG submetidos ao alo-TCTH com idade maior que 40 anos e comparada com um grupo de pacientes com idade

abaixo de 40 anos. A amostra foi composta por 178 pacientes submetidos ao alo-TCTH sendo, 149 com idade menor que 40 anos e 29 acima de 40 anos. A mediana de idade foi de 46 anos (variação: 40-62) e 22 anos (variação: 1-39) para o grupo de paciente acima de 40 anos e abaixo de 40 anos, respectivamente. Os resultados mostraram que o grupo de pacientes acima de 40 anos no momento do transplante apresentaram sobrevida global de 59,1% em 10 anos, enquanto os pacientes abaixo de 40 anos de idade apresentaram sobrevida global de 70,8% em 10 anos. Quando analisados os pacientes acima de 40 anos que receberam mais de 20 e menos de 20 transfusões antes do transplante, a sobrevida foi de 41,7% e 72,7% (p=NS), respectivamente. A rejeição do enxerto foi vista em um paciente no grupo acima de 40 anos (recebeu mais de 20 transfusões) e em 13 pacientes no grupo abaixo de 40 anos (6 em pacientes que receberam menos de 20 transfusões e 7 em pacientes que receberam mais de 20 transfusões). Conclui-se que os pacientes acima de 40 anos portadores de AAG podem seguramente ser submetidos ao alo-TCTH como tratamento, principalmente se receberem poucas transfusões antes do transplante.

134

ERITHROCYTE SPLIT CHIMERISM IN PREGNANCY FOLLOWING ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Barjas-Castro ML¹, Moretto FA¹, Vigorito AC¹, Costa-Silva C¹, Aranha FJP¹, Ramos CF¹, Souza CA¹, Castro V¹

¹Hemocentro UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

Increasing numbers of successful pregnancies are reported in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Herein, we report a case of a pregnant woman after an allogeneic HSCT for aplastic anemia (AA), with an unusual and transient split erythrocyte chimerism detected during routine ABO blood grouping in pre-natal tests. A 35 years-old woman with history of severe AA after a miscarriage 11 years (y) before, received a myeloablative conditioning regimen (CTX 200mg/Kg; BU 4mg/Kg) followed by the infusion of unmanipulated bone marrow cells from an HLA-identical sibling. The patient was blood group B and donor group O (minor incompatibility) however, both had the phenotype R1R2 kk MNss Fy (a-b) . Post-HSCT cyclosporine was maintained for 2 years to prevent rejection. The patient had been seen by hematologist monthly for 3 years and thereafter each 6 months, routine exams had been required including ABO grouping (gel and tube tests). For chimerism controls, recipient and donor DNA samples were typed by variable number of tandem repeats (VNTR). Five loci were studied and informative locus (33.6 in chromosome 1) was screened in post-transplant samples, to quantify percentage of donor cells. The patient has remained with no disease recurrence since her transplant up to date and her graft was considered stable with 100% of her peripheral blood DNA of donor origin. ABO blood grouping after HSCT presented the donor group (O Rh D+) and no mixed field was observed in all tests done after day +89 post transplantation. Ten years after HSCT she became pregnant naturally and pre-natal exams were collected only at 20 weeks of gestation. ABO blood group tests presented a characteristic mixed field of O and B RBCs, observed clearly at 30 weeks of gestation until delivery. The chimerism analysis carried out during the same period of pregnancy showed 100% of donor origin. At 36 weeks of gestation she had a placental abruption and delivered a normal preterm neonate (cesarean section). There were no other complications during pregnancy and no evidence of AA recurrence. Six month after delivery the donor ABO group was recovered (O/no mixed field). This case suggests that the transitory erythrocyte split chimerism was an epiphenomenon associated with pregnancy. The T regulatory cells can limit immune responses and has been im-

plicated in maternal tolerance of the fetus. They are also involved in transplantation tolerance. Furthermore, type1 regulatory cells were also associated with split erythroid /lymphoid chimerism after HSCT for thalassemia. The biological mechanisms underlying these observations require further investigation and would contribute towards the knowledge of the real risks of disease relapse and pregnancy complications after transplantations.

135

BAIXAS DOSES DE BUSULFANO E CICLOFOSFAMIDA COMO REGIME DE CONDICIONAMENTO PARA ANEMIA APLÁSTICA GRAVE PODE REDUZIR A REJEIÇÃO - ANÁLISE DE 178 PACIENTES

Dulley FL^{1,2}, Coracin FL^{1,3}, Saboya R^{1,2}, Barban A^{1,2}, Vigorito AC⁴, Aranha FJP⁴, Miranda EC⁴, Ruiz MA¹, Nicolau JE^{1,5}, Cortez AJP¹, Barros JCA⁶, Souza CA⁴

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

³Universidade Nove de Julho - Uninove

⁴Universidade Estadual de Campinas

⁵Universidade Metropolitana de Santos - Unimes

⁶Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento para pacientes portadores de anemia aplástica grave (AAG) com doador relacionado HLA compatível, cuja sobrevida entre 70%-90%. A enxertia ocorre na dependência do regime de condicionamento, da profilaxia da DECH, do número de células infundidas e aloimunização do paciente. O regime de condicionamento inicial utilizado foi ciclofosfamida apenas, com rejeição entre 30-60%. A adição de busulfano foi baseada na evidência de que ele pode melhorar as propriedades imunossupressoras da ciclofosfamida. Neste estudo, foram analisados retrospectivamente 178 pacientes portadores de AAG, com mediana de idade de 24 anos (variação: 1-62) que foram submetidos ao TCTH alogênico aparentado HLA-identico em três Centros de TCTH brasileiros entre fevereiro de 1991 a julho de 2010. O regime de condicionamento foi busulfano 4mg/kg dividido em 4 doses de 1 mg/kg via oral de 6/6 horas (D-6) e ciclofosfamida 50 mg/kg endovenoso (D-5 ao D-2. A profilaxia da DECH consistiu de ciclosporina e metotrexate (15 mg/m² no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3, +6 e +11). A ciclosporina foi administrada com dose total de 3 mg/kg/dia por via endovenosa dividida em 2 doses do dia -1 e modificada para 12. 5 mg/kg/dia por via oral dividida em 2 doses assim que o paciente apresentou capacidade de deglutição. Todos os pacientes utilizaram dose completa de ciclosporina por, pelo menos, 2 anos após o transplante. A mediana de células nucleadas infundidas foi de 3,11x10⁸/kg (1,03-20,29). Dos 178 pacientes, 146 (82%) apresentaram enxertia com contagem absoluta de neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ com mediana de 19 dias (8-52) e entre 129/178 (73%) pacientes alcançaram a independência de transfusão de plaquetas na mediana de tempo de 24 dias (11-53). Houve rejeição precoce do enxerto, antes do D+90, em três (1,7%) pacientes e a rejeição tardia ocorreu em 13 (7%) pacientes. DECH aguda graus II-IV foi observada em 27,3% dos pacientes avaliáveis e DECH crônica foi vista em 52/128 (40,6%) pacientes avaliáveis, sendo que 18 (34,6%) apresentaram a forma limitada e 34 (65,4%) a forma extensa. A análise univariada mostrou que a falência do enxerto e a rejeição apresentaram tendência de associação com o tratamento prévio ao transplante. Dos 178 pacientes inseridos, 102 (58%) pacientes estavam vivos no último acompanhamento (mediana: 99 meses; variação: 24-240 meses) após o transplante. A sobrevida global foi de 58% aos 10 anos. Na análise univariada, o maior número de transfusões prévias mostrou associação negativa com a sobrevida e a situação transfusional foi estatisticamente significativa para a sobrevivência na análise multivariada. Os resultados

deste estudo sugerem que a adição de busulfano à ciclofosfamida no regime de condicionamento para AAG é viável sendo que o tratamento prévio e o número de transfusões antes do transplante são os fatores importantes associados à sobrevida destes pacientes.

136

ESTRATÉGIAS DE ENSINO NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Castanho LC¹, Mantoani CC¹, Margatho AS¹, Mendes KDS¹, Garbin LM¹, Braga FTMM¹, Silveira RCCP¹

¹Universidade de São Paulo

Ao longo dos últimos anos, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem representado uma crescente alternativa terapêutica para o manejo de algumas doenças onco-hematológicas. A agressividade deste tratamento é uma característica peculiar que pode levar o paciente a morte devido às diversas complicações envolvidas, sendo a presença do cateter venoso central (CVC) um fator preocupante nesses agravos. Tendo em vista estas possíveis complicações, são necessários investimentos em estratégias de ensino que minimizem tais alterações. Informar o paciente é um meio importante para reduzir ansiedade, melhorar adesão ao tratamento, prevenir complicações e potencializar capacidade de autocuidado e de tomada de decisões. No entanto, dependendo da estratégia adotada pode ocorrer dificuldade na retenção desse conhecimento como aprendizado, ao ponto de gerar mudanças de atitudes. O objetivo do presente estudo foi identificar quais são as estratégias de ensino utilizadas pelos profissionais e quais são as que os pacientes submetidos ao TCTH gostariam que fossem utilizadas para informá-los sobre os cuidados com o CVC. Trata-se de um estudo observacional, transversal que para a coleta de dados foi aplicado questionário validado contendo questões a respeito de estratégias de ensino e dos principais cuidados com o cateter. A amostra foi constituída por 47 pacientes, 32% pertencia a faixa etária entre 20 e 30 anos e 74% se submeteu ao transplante autólogo. A estratégia de ensino utilizada por 70% dos profissionais de saúde foi o recurso verbal sendo este apontado por 26% dos pacientes como sendo a melhor estratégia de ensino. Outros 26% dos pacientes relataram preferir a utilização de material educativo impresso seguido de informações verbais. O ensino por meio de informações verbais com demonstração prática do cateter foi apontado por 19% pacientes. Outras estratégias relatadas foram: vídeo com demonstração do CVC (15%), leitura do material informativo impresso (6%), manequim para demonstração do CVC (2%) e outros (6%). Diante destes resultados, percebe-se a diversidade de preferência por formas de aprendizagem existente entre os pacientes. Assim, infere-se que as estratégias de ensino utilizadas precisam ser repensadas no sentido de serem trabalhadas individualmente com os pacientes, considerando as necessidades particulares de aprendizagem de cada um, no intuito de atingir uma forma eficaz de ensino capaz de transformar a informação fornecida em aprendizagem.

137

ANÁLISE DE FALHA DE PEGA EM 212 PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS EM UM CENTRO ÚNICO BRASILEIRO

Sola CB¹, Piloneto D¹, Bitencourt MA¹, Bonfim C¹, Funke VAM¹, Farah N¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹, Neto JZ¹

¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética rara caracterizada por instabilidades cromossômicas que geram anormalidades somáticas de graus variáveis, falência medular progressiva

e susceptibilidade aumentada a neoplasias. O único tratamento curativo é o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), entretanto a toxicidade e falha de pega ainda são limitantes para sua realização. Entre Janeiro de 1985 e Outubro de 2011, 238 pacientes com AF realizaram TCTH nessa instituição. Duzentos e doze pacientes foram avaliáveis quanto à pega medular e divididos em 3 grupos. O grupo 1 foi constituído por 25 pacientes que tiveram falha primária de pega (FPP). O grupo 2 por 9 pacientes com falha secundária de pega (FSP) ou evolução para leucemia e o grupo 3, por 178 casos com pega medular adequada. Os pacientes com FPP e FSP apresentaram maior duração de doença e maior número de transfusões sanguíneas prévias ao TCTH do que o grupo com pega medular ($p=0,001$ e $p<0,001$). Doador não aparentado (NAP) foi utilizado em 84% dos pacientes do G1 e apenas 33% do G3 ($p<0,001$); houve ainda menor número de transplantes totalmente compatíveis no G1 do que nos outros grupos ($p<0,001$). A fonte de células foi sangue de cordão umbilical (SCU) em 56% dos pacientes do G1 e 13% no G3. Na análise multivariada os fatores associados a uma maior FPP foram maior número de transfusões ($p=0,003$), a utilização de doadores NAP ($p=0,001$) ou com incompatibilidades HLA ($p=0,025$) ou a ausência de fludarabina no regime de condicionamento ($p=0,005$). O fator predisponente para FSP ou evolução para leucemia foi maior número de transfusões ($p=0,032$). Vinte e quatro pacientes foram submetidos a um novo TCTH, sendo 20 do G1 e 4 do G2 e apenas seis pacientes estão vivos. A incidência cumulativa para a falha de pega foi de 18,9%, sendo maior nos transplantes com doadores NAP ($p<0,001$), presença de incompatibilidades HLA ($p<0,001$), mais do que 10 unidades de transfusões previamente ao TCTH ($p<0,001$), ausência de fludarabina no regime de condicionamento ($p=0,022$) ou uso prévio de andrógenos ($p<0,001$). A falha de pega ou rejeição é uma complicação extremamente grave e mais frequente nos transplantes não aparentados, com incompatibilidades e em pacientes mais transfundidos. Novos regimes de condicionamento, imunomodulação ou redução do tempo para o encontro de doadores NAP podem ser alternativas na tentativa de reduzir a incidência da rejeição nos pacientes com AF.

138

AVALIAÇÃO DO PERFIL CELULAR DE PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉICAS NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO-CONTRA-HOSPEDEIRO AGUDA.

Gomes BE¹, Rezende MA¹, Ferreira GL¹, Bouzas LF¹, Abdelhay E¹

¹Centro de Transplante de Medula Óssea-INCA

Introdução: A doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DE-CHa) é uma das maiores complicações e causa de morbidade e mortalidade pós-transplante de células-tronco hematopoéticas alogeneico (TCTHa). É uma doença mediada por fatores imunológicos, que é definida como uma enfermidade que rapidamente progride com injúria tissular em vários órgãos como pele, fígado e intestinos. Uma vez que os sintomas clínicos da DECHa são caracterizados por uma inflamação sistêmica do organismo, estudos sobre a DECHa têm como alvo populações celulares e moléculas presentes na atividade inflamatória. Porém ainda não são aplicados na clínica biomarcadores para a DECHa, pois os estudos realizados até então mantêm-se controversos. Sendo assim propusemos a análise de populações celulares possivelmente envolvidas na patogênese da DECH. **Metodologia:** Foram analisados 123 pacientes submetidos ao TCTHa onde, em uma primeira coorte 100 pacientes foram acompanhados durante a recuperação imunológica pós-transplante. Foram analisadas populações celulares como os linfócitos T, linfócitos B e células NK, comparando o grupo de pacientes que desenvolveram a DECHa com o grupo de pacientes sem a doença. Sub-populações de células dendríticas, células T regulatórias

também foram analisados em uma nova coorte de 23 pacientes. **Resultados:** Foi observado que as células B se encontram em um percentual diminuído em pacientes com DECHa (0,01085% versus 0,3709%, $p=0,0198$), enquanto que diferenças significativas não foram observadas para linfócitos T e células NK. Nossos dados também revelaram que as células dendríticas mielóides (MDCs) se encontram em número reduzido no grupo de pacientes acometidos pela DECHa quando comparado ao grupo sem a doença (1,134 cel/mm³ versus 32,22 cel/mm³, $p=0,0283$ no D28) e (3,49 cel/mm³ versus 19,04 cel/mm³, $p=0,0167$ no D45). A população dendrítica plasmocitóide (PDCs) no dia D28 também se encontrou diminuída no grupo com DECH (0,095 cel/mm³ versus 0,772 cel/mm³, $p=0,0479$) e embora no dia D45 o resultado não tenha sido significativo, é clara uma tendência a diminuição no grupo acometido pela DECH. Com relação às células T regulatórias não foram observados resultados estatisticamente diferentes entre os grupos com DECH e sem DECH. **Conclusão:** Nossos resultados são compatíveis com outros dados da literatura e sugerem que a população de células B e sub-populações de células dendríticas podem vir a ser úteis no acompanhamento pós-transplante. **Financiamentos:** FINEP, FAPERJ, CNPQ, Ministério da Saúde.

139

REAVLIAÇÃO RETROSPECTIVA DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO (DECH) SEGUNDO OS CRITÉRIOS DO NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH) EM PACIENTES DE UMA INSTITUIÇÃO BRASILEIRA: UM ESTUDO PILOTO.

Santos GR¹, Fiorini V¹, Fagundes T¹, Nunes EC¹, Sola CB¹, Ioshii S¹, Setubal DC¹, Malvezzi M¹, Pasquini R¹, Funke VAM¹

¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro é importante causa de morbidade e mortalidade no transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). O desafio no diagnóstico e classificação desta complicação vem sendo abordado em todo o mundo através de estudos que procuram validar a classificação proposta pelo Consenso do NIH em 2005. Este estudo piloto tem por objetivo descrever retrospectivamente os principais achados clínicos em pacientes com diagnóstico de DECH confirmado por histopatologia nos últimos três anos e reclassificá-los (clínica e histopatologicamente) conforme a nova proposta. Numa segunda fase avaliaremos o impacto prognóstico destas mudanças. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR. Foram avaliados registros de 33 pacientes, que realizaram exame histopatológico no período de agosto de 2007 a 2010 e com evidência clínica de DECH cutânea, hepática e/ou gastrointestinal, sendo 24 do sexo masculino e 9 do feminino, com média de idade, ao transplante, de 20 anos. Dezoito pacientes receberam células de medula óssea (58%), 8 receberam de cordão umbilical (24%) e 6 receberam células obtidas do sangue periférico do doador (18%). Entre os diagnósticos, encontravam-se: 19 pacientes (58%) com hematopatias malignas e 14 pacientes (40%) por doenças benignas. A média de tempo de início dos sintomas de DECH após o transplante foi de 39 dias ($S=54,2$). Dos pacientes, 31 (94%) apresentaram manifestações cutâneas, sendo mais frequentes o rash maculopapular (72%), eritema (51%) e lesões liquenóides (55%), além de ceratose pilar (23%) e hiperpigmentação (19%); dos pacientes com alterações hepáticas (64%), a elevação de AST (85%) e ALT (81%) além do dobro do limite superior foi o achado mais comum; dos pacientes com acometimento gastrointestinal (58%), diarreia (84%), perda de peso (47%) e vômitos (42%) foram mais frequentes. Conforme o critério prévio ao NIH, 91% dos pacientes seriam considerados como tendo DECH aguda, sendo grave (graus III e IV) em 53%, ao passo que, pelo novo critério, 14 pacientes (42%) teriam DECH aguda (sendo 64% com

grau III ou IV), 2 (6%) teriam DECH crônica 'clássica' e 17 (52%) teriam a forma 'overlap'. Quanto a gravidade dos pacientes com DECH crônica, 5 (26,32%) foram classificados como portadores de forma moderada, e 14 (74%) apresentavam a forma severa pelo escore do NIH. A sobrevida em 1 ano foi de 71% para pacientes com DECH aguda e de 84% para DECH crônica, conforme a nova classificação; até o momento, 58% dos pacientes avaliados estão vivos. Este estudo demonstra significativas alterações na classificação da DECH conforme as recomendações do NIH. Maior amostragem permitirá correlações estatísticas com os achados clínicos, bem como avaliação prognóstica destes subgrupos.

140

ESTUDO RANDOMIZADO COMPARANDO A MANUTENÇÃO COM GANCICLOVIR VS. OBSERVAÇÃO APÓS TRATAMENTO PREEMPTIVO, NA PREVENÇÃO DA REATIVAÇÃO E DOENÇA CAUSADA PELO CMV, EM PACIENTES SUBMETIDOS A ALO-TCTH APARENTADO

Nogueira MC¹, Borges C¹, Moragas S¹, Azevedo AM¹, Lerner D¹, Maradei S¹, Tavares R¹, Castro R¹, Zalberg I¹, Bouzas LF¹, Nucci M², Hassan R¹

¹CEMO- INCA
²HUCFF

Introdução: A reativação do CMV é causa de elevada morbimortalidade após TCTH. Infecção pelo CMV é definida como presença do vírus circulante e doença como presença do vírus associada à lesão tecidual e sintomatologia clínica. Há duas formas de prevenção da doença: profilaxia e tratamento preemptivo. O CDC recomenda o tratamento preemptivo baseado em uma antigenemia positiva, com ganciclovir por via intravenosa. Não existem estudos randomizados que subsidiem a decisão de fazer ou não manutenção com ganciclovir após tratamento preemptivo. **Objetivo:** Determinar o valor da manutenção com ganciclovir na prevenção da reativação e da progressão para doença pelo CMV após primeira reativação do CMV. **Pacientes e Métodos:** Ensaio clínico randomizado (erro Alfa: 5%, Beta 80%), comparando a manutenção com ganciclovir e a observação em pacientes preemptivamente tratados com ganciclovir por infecção pelo CMV. Após consentimento livre e informado, 106 pacientes foram recrutados e acompanhados por antigenemias e PCRs semanais. O tratamento preemptivo, iniciado frente a um resultado positivo para antigenemia, consistiu em ganciclovir 5mg/Kg IV 12/12h por 14 dias. Após este tratamento, os pacientes foram randomizados em dois grupos: manutenção vs. observação, e acompanhados com dosagens de creatinina, hemograma e contagem de plaquetas 3 vezes por semana. **Resultados:** 56/105 pacientes (53%) apresentaram reativação do CMV e foram randomizados: 28 para manutenção e 28 para observação. A soropositividade para CMV foi alta em ambos os grupos (D+/R+ 82% manutenção e 93% observação). Segunda reativação do CMV em 17/56 pacientes (30%), 9 na manutenção e 8 na observação (p=0,77). O tempo entre randomização e segunda reativação não foi diferente entre os dois grupos (p=0,92, Log-rank test). Oito pacientes evoluíram para doença CMV, 3 manutenção e 5 observação (p=0,45) (3 cistite hemorrágicas, 3 esofagites e 2 pneumonites), sem diferenças no tempo de evolução para a doença (p=0,39, log-rank). 30/56 (54%) pacientes desenvolveram DECHa, 25/30 graus II-IV (13 na manutenção e 12 na observação). Condicionamento com ATG e DECHa foram fatores de risco para doença CMV. Em relação à toxicidade medular, 17/28 pacientes em cada grupo (60,7%) tiveram neutropenia (p=1,00), com duração de 1 a 27 dias na observação (mediana 10) e 2 a 19 dias na manutenção (mediana 4) (p=0,11); trombocitopenia foi mais frequente na manutenção (85,7%), que na observação (67,9%) (p= 0,11). Houve complicações infecciosas em 18/28 pacientes (64,3%) na manutenção e 20/28 (71,4%) na observação (p=0,57). 11 pacientes desenvolveram infecção bacteriana (6 na observação e 5 na manutenção) e 12, in-

fecção fúngica (40%), 6 em cada grupo. **Conclusão:** A introdução da manutenção com ganciclovir após tratamento preemptivo não tem impacto nas taxas de reativação do CMV ou da incidência de doença pelo CMV. A toxicidade medular não demonstrou ser diferente nos dois grupos avaliados. Apesar da elevada taxa de infecção nos pacientes estudados, não houve diferença entre os dois grupos. Os resultados desta pesquisa poderão ser utilizados para estabelecer condutas clínicas no paciente transplantado.

141

AVALIAÇÃO CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE GVHD CRÔNICO DE MUCOSA BUCAL

Orti-Raduan ESL¹, Nunes AJF², Lara VS¹, Santos PSS¹, Tinoco-Araujo JE¹, Colturato VAR², Souza MP², Mauad MA²

¹Universidade de São Paulo/ Faculdade de Odontologia de Bauru
²Hospital Amaral Carvalho - Jaú/SP

A doença enxerto contra hospedeiro (DECH ou GVHD) é uma complicação comum nos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Neste estudo avaliamos as condições bucais de pacientes com GVHD crônica (GVHDc) (G1) (n=30) e sem GVHD crônica (G2) (n=30), que realizaram TCTH no Hospital Amaral Carvalho Jau – SP, quanto às suas características clínicas e microscópicas. Os pacientes dos dois grupos analisados tinham idade entre 21 e 40 anos e eram predominantemente do sexo masculino. Os pacientes foram submetidos à biópsia de mucosa bucal entre 101 a 300 dias pós-TCTH. No G1, 27 pacientes com doador aparentado, 2 não aparentados e 1 com fonte de células de cordão umbilical. No G2, 27 com doador aparentado, 1 não aparentado e 2 com fonte de células de cordão umbilical. Nos dois Grupos, os pacientes receptores, tiveram medula obtida de doadores do mesmo sexo. Os sinais e sintomas bucais encontrados no momento da biópsia foram dor, xerostomia, úlceras e lesões liquenóides. Todos os pacientes do G1 apresentaram pelo menos uma das alterações bucais. Na análise microscópica seguindo o consenso de Shulman et al. (2006), de biópsias de mucosa bucal de G1 e G2, foram observadas características epiteliais, do tecido fibroso subjacente e glândulas salivares menores. No epitélio observamos presença de hiperparaqueratose, acantose (G1 > G2), espongirose (G1 > G2). Não observamos em ambos os grupos outras células inflamatórias epiteliais nem espessamento da membrana basal. Identificamos alteração hidrópica de forma localizada e corpos apoptóticos somente no G1. No tecido conjuntivo fibroso subjacente houve predominância maior de linfócitos (G1 > G2). Nas glândulas salivares menores observamos alterações apenas do G1, sendo que os achados mais expressivos foram exocitose ductal e infiltrado crônico periductal misto. Os resultados mostraram que o diagnóstico clínico de GVHDc de mucosa bucal foi compatível com o diagnóstico histopatológico, e os pacientes sem diagnóstico clínico de GVHDc não apresentaram alterações histopatológicas em mucosa bucal.

142

ANÁLISE DE ÓBITOS POR CAUSAS ESPECÍFICAS EM ANEMIA APLÁSTICA PÓS-TMO: MODELOS DE RISCOS COMPETITIVOS

Sousa AM¹, Atta EH¹, Moreira MC¹, Pacheco AG²

¹Instituto Nacional de Câncer
²ENSP, Fiocruz

Introdução: A anemia aplástica (AA) é uma doença rara, potencialmente curável com o transplante de medula óssea (TMO). A análise de fatores prognósticos pode melhorar os resultados dessa terapia. **Metodologia:** Coorte retrospectiva de pacientes com AA adquirida

submetidos ao TMO em um centro de 1983 a 2010. Análises estatísticas por regressão de Cox, com variáveis tempo-dependentes e riscos competitivos. **Resultados:** Foram incluídos 126 pacientes. A idade mediana foi de 20 anos. O intervalo mediano entre diagnóstico-TMO foi de 153 dias para TMO aparentado e 1.115 dias para o não-aparentado. A sobrevida global em cinco anos foi de 52% (IC 44-62%), sendo superior para aqueles com idade <20 anos (64% versus 37%, $p<0,01$). As incidências de falha primária e secundária de enxerto foram de 5,7% e 10%, respectivamente. As incidências da DECH aguda grau II-IV em 100 dias e da DECH crônica moderada-grave em 5 anos foram de 30% e 30%. As variáveis significantes para o óbito em análise univariada foram: idade >20 anos (Hazard ratio [HR] 2,1, $p=0,01$), período 1991-1995 (HR 3,6, $p<0,01$), DECH aguda (HR 2,2, $p=0,02$) e DECH crônica (HR 7,8, $p<0,01$). Na multivariada, permaneceram significantes: idade >20 anos (HR 2,4, $p<0,01$), período 91-95 (HR 3,5, $p<0,01$) e DECH crônica (HR 10,6, $p<0,01$). O único fator associado ao óbito por infecção foi o período 91-95 (HR 3,0, $p=0,01$) – decorrência da realização de alguns transplantes fora da unidade isolada com ar filtrado. Na análise univariada, foram significantes para o óbito por DECH: intervalo diagnóstico-TMO >120 dias (HR 5,5, $p=0,02$) e DECH crônica (HR 3,9, $p=0,015$). Para óbito por DECH até o D+120 em multivariada foi significativa apenas a idade (HR 5,0, $p=0,04$), e a partir do D+120 foi significativa o uso de radioterapia no condicionamento (HR 8,8, $p=0,03$). Na análise univariada, o óbito por falha secundária associou-se às seguintes variáveis: uso prévio de ATG (HR 6,0, $p<0,01$), doador não aparentado (HR 6,1, $p<0,01$), realização do TMO em 2006-2010 (HR 4,1, $p<0,01$), presença de DECH aguda (HR 0,2, $p=0,05$) e DECH crônica (HR 0,1, $p=0,04$). No modelo multivariado, foram significantes o ano do TMO 06-10 (HR 5,3, $p<0,01$) e a profilaxia contra a DECH diferente de CsA+MTX (HR 3,79, $p=0,007$). **Conclusão:** A análise de sobrevida através de técnicas estatísticas mais apuradas, além de reduzir o risco de enviesamento estatístico, leva a melhor identificação de variáveis que influenciam a mortalidade por causas específicas e poucos estudos com este tipo de abordagem foram publicados até o momento em portadores de AA submetidos a TMO. Em nosso estudo, a idade >20 anos e a ocorrência da DECH crônica associaram-se de forma independente à mortalidade global. O uso de radioterapia no condicionamento e a idade >20 anos associaram-se independentemente ao óbito por DECH. A realização do TMO após 2006 e o tipo de profilaxia contra DECH associaram-se independentemente ao óbito por falha secundária de enxerto. A partir deste resultado, levantamos algumas hipóteses que poderão ser testadas futuramente e recomendamos as seguintes estratégias: modificar o regime de condicionamento para pacientes com idade >20 anos, adotar medidas para reduzir a ocorrência da DECH crônica, não utilizar radioterapia no condicionamento, evitar o uso prévio do ATG nos candidatos ao TMO aparentado e utilizar CsA+MTX para profilaxia da DECH.

143

SÍNDROME NEFRÓTICA COMO COMPLICAÇÃO APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CELULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS: ASSOCIAÇÃO COM DECH CRÔNICA E INFECÇÕES VIRAIS

Meija MM¹, Soares AMR¹, Setubal DC¹, Sola CB¹, Oliveira MM¹, Bitencourt MA¹, Nabhan SK¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹, Funke VAM¹

¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Introdução: Uma infrequente complicação do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é a doença renal crônica (DRC). Entretanto, com o aumento da sobrevida dos pacientes nos últimos anos sua incidência também vem aumentando. A síndrome nefrótica é uma das síndromes clínicas mais comuns associadas à DRC em pacientes após TCTH. **Objetivo:** Relatar o quadro clínico e evolução de quatro pacientes submetidos a TCTH no Hospital de Clínicas

cas – UFPR, e que evoluíram com síndrome nefrótica. **Materiais e Métodos:** Estudo clínico retrospectivo, com revisão de prontuários de pacientes submetidos ao TCTH no HC – UFPR. **Resultados:** Quatro pacientes apresentaram síndrome nefrótica como complicação após transplante alogênico de medula óssea. Três deles eram homens, e uma mulher. A idade mínima ao transplante foi de 14 anos, e a máxima de 43. Todos os doadores foram irmãos, com compatibilidade HLA. Os pacientes apresentavam os seguintes diagnósticos: anemia aplásica (2), leucemia mielóide crônica (1) e leucemia mielóide aguda (1). Condicionamento: Bussulfan (BU) 16 mg/kg e Ciclofosfamida (CFA) 120 mg/kg em dois pacientes; BU 12 mg/kg + CFA 120 mg/kg em um paciente e CFA 200 mg/kg em 1 paciente. Todos receberam imunoprofilaxia com metotrexate e ciclosporina. Três deles apresentaram doença do enxerto versus hospedeiro crônica extensa, e apenas um teve grau limitado, mas este apresentava concomitantemente infecção por vírus da hepatite C. Um paciente apresentou recidiva da doença de base, recebeu infusão de linfócitos do doador com posterior DECH crônica e desenvolvimento de síndrome nefrótica. Um paciente apresentava doença linfoproliferativa pós transplante causada por EBV e foi tratado com rituximab. Os demais receberam tratamento com corticosteroides. Três pacientes estão vivos e houve um óbito por choque séptico. O tempo de sobrevida médio foi de 4.528 dias. **Conclusões:** A síndrome nefrótica e uma complicação infrequente do TCTH, porém geralmente relacionada a ocorrência de doença do enxerto contra hospedeiro crônica, sendo hoje reconhecida como uma de suas manifestações. Outras situações como infecções virais podem ainda causar esta complicação em receptores de TCTH.

144

SÍNDROME NEFRÓTICA ASSOCIADA AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO EM PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS – UFPR

Meija MM¹, Soares AMR¹, Funke VAM¹

¹Universidade Federal do Paraná

Palavras-chave: Síndrome nefrótica; transplante de medula óssea. **Introdução:** O transplante de medula óssea (TMO) é reconhecidamente um tratamento para uma gama de neoplasias malignas, doenças auto-imunes e metabólicas. Uma complicação que vem se tornando freqüente é a doença renal crônica (DRC) nestes pacientes, em especial quando associada ao aumento da sobrevida destes nos últimos anos. A síndrome nefrótica é, apesar de infrequente, um das três entidades clínicas associadas à DRC em pacientes pós transplante de medula óssea. **Objetivo:** Relatar o quadro clínico e evolução de 4 pacientes submetidos a transplante de medula óssea no Hospital de Clínicas – UFPR, e que evoluíram com síndrome nefrótica. **Materiais e Métodos:** Estudo clínico retrospectivo, com revisão de prontuários de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea no Serviço de Hematologia do HC – UFPR. **Resultados:** Quatro pacientes apresentaram síndrome nefrótica como complicação ao transplante alogênico de medula óssea. Três deles eram homens, e uma mulher. A idade mínima ao transplante foi de 14 anos, e a máxima de 43. Três com grupo ABO tipo O positivo, e um AB positivo. A idade dos doadores variou entre 9 e 39 anos. Todos os doadores foram irmãos, com compatibilidade HLA. O diagnóstico dos pacientes que resultou no TMO como tratamento foi anemia aplásica em dois deles, leucemia mielóide crônica e leucemia mielóide aguda. Nenhum foi submetido à irradiação de corpo total e todos receberam imunoprofilaxia, com uso de pelo menos metotrexate. Três deles apresentaram doença do enxerto versus hospedeiro crônica limitada, e apenas um teve grau extenso desta condição. Apenas um teve recidiva da doença de base. E dos quatro pacientes, um ao final da evolução clínica foi a óbito. O tempo de sobrevida médio foi de 4.528 dias. **Discussão:** A síndrome nefrótica na condição de complicação em pacientes pós-transplante de

medula óssea é uma afecção infrequente, porém que desperta para a necessidade de contínua monitorização da função renal, pressão arterial e proteinúria, em especial em pacientes com doença renal prévia. Estudos mais acurados também são necessários, haja vista que a atual literatura ainda não é uniforme ao decidir quais parâmetros são considerados para diagnóstico de doença renal crônica. O entendimento do dano renal, o tempo que decorre após o TMO até sua ocorrência e o melhor método de tratamento será importante no manejo dos pacientes com síndrome nefrótica associada ao TMO.

145

EOSINOFILIA NA APRESENTAÇÃO DE LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA COM T (6;9) (P23;Q24): RELATO DE CASO

Souza CLEM¹, Bub CB¹, Campregher PV¹, Velloso EDRP¹, Silveira PAA¹, Kondo AT¹, Odone V^{1,2}, Hamerschlag N¹

¹Hospital Israelita Albert Einstein

²ITACI - Instituto de tratamento do cancer infantil do Departamento de Pediatria da FMUSP

Introdução: Segundo a classificação da WHO 2008, a leucemia mielóide aguda com t (6;9) (p23;q34) é uma entidade rara (0,7-1,8% das LMAs) caracterizada por displasia multilineagem e marcada basofilia, com prognóstico desfavorável. Esta alteração citogenética geralmente se apresenta como única anormalidade, mas pode associar-se a cariótipo complexo. A mutação FLT3-ITD é observada em 70% dos casos. **Relato de caso:** Relatamos o caso de um paciente de 16 anos, masculino, com quadro de prurido cutâneo generalizado e febre associado a eosinofilia periférica (7830/mm³). Afastadas as causas secundárias de eosinofilia mais comuns, foi realizado mielograma que mostrou acentuada hiperplasia eritróide (58,8%) com diseritropoese, eosinofilia (16,4%), disgranulopoiiose, e 9,6% de blastos, caracterizando LMA-M6 pela classificação FAB. Estudo citogenético mostrou t (6;9) (p23;q34), FISH negativo para inv (16) e pesquisa negativa para mutação FLT3-ITD. Tratado com poliquimioterapia (Cladribina, Arabinosilcitosina (1 ciclo) e Arabinosilcitosina e Daunoblastina (1 ciclo)) obteve critérios de remissão absoluta: 10655/mm³. Estudo medular mostrou ausência de blastos, 50,8% de eosinófilos, e perda parcial do quimerismo. Estudo genético mostrava persistência da t (6;9) (p23;q34) associada agora a novas anormalidades, configurando cariótipo complexo. Foi tratado com hipometilante, imatinibe e DLI, evoluindo com GVHD crônico de pele, ocular e hepático. Após tratamento com imunossupressores, houve melhora do GVHD, resolução da eosinofilia, normalização do cariótipo e retorno ao quimerismo completo. No entanto, 11 meses após o paciente voltou a evoluir com eosinofilia, dessa vez sem surgimento de blastos ou perda do quimerismo nos linfócitos totais. Foi realizada então o uso de beads para CD66b da Easysep para separação dos granulócitos, sendo isolada uma amostra com 80% eosinófilos. Foi realizado quimerismo nesta subpopulação, com achado de 100% de quimera do doador. O que descartou nossa hipótese inicial de que os eosinófilos pertenceriam ao clone leucêmico. O paciente encontra-se estável, com controle do GVHD e sem sinais de recidiva, um ano e meio após transplante. **Comentários:** Eosinofilia nas leucemias mielóides agudas está associada a algumas anormalidades citogenéticas recorrentes, particularmente a inv (16) e t (8;21), não sendo descrita na LMA associada a t (6;9), na qual a basofilia é o achado morfológico mais frequente. A t (6;9) leva a formação da oncoproteína DEK-NUP214, uma nucleoporina que estimula a proliferação celular. No caso apresentado, os eosinófilos pareciam pertencer ao clone leucêmico, antecedendo o aparecimento de mieloblastos e apresentando estreita relação com

resposta citogenética e quimerismo. No entanto, o quimerismo de subpopulação foi capaz de descartar esta suspeita. O que demonstra mais um uso de valor deste tipo de exame, além de outros que vem sendo apresentados nos últimos anos como pesquisa de DRM.

146

INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: UM ESTUDO OBSERVACIONAL

Teixeira GM¹, Santoro ALR¹, Silva ROP¹, Macedo AV¹, Almeida EA¹, Vieira AK¹, Muzzi GC¹, Lodi FM¹, Cota GF¹

¹serviço de Transplante de medula óssea do Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Introdução: Além da considerável morbidade decorrente dos efeitos citopáticos diretos, reconhece-se, hoje, uma variedade de efeitos indiretos associados à infecção pelo citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (aloTCTH), como aumento da susceptibilidade à infecções oportunistas e do risco de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). A morbi-mortalidade relacionada a infecção pelo CMV justifica a necessidade de vigilância e aprimoramento das estratégias de prevenção e tratamento. **Objetivo:** Avaliar a incidência e a morbidade associada à infecção por CMV no contexto do aloTCTH em um centro brasileiro de transplante. **Métodos:** Revisão retrospectiva de todos os pacientes submetidos a aloTCTH no HC-UFMG entre jan/2007 a dez/2011. Realizou-se a monitorização semanal da viremia pelo CMV por meio da antigenemia pp65 (AgCMV), iniciando-se a partir da pega de neutrófilos até o D150. O tratamento "preemptivo" com ganciclovir, iniciado após evidência de viremia e antes da manifestação da doença, era deflagrado diante de AgCMV ≥ 1 célula, se ocorrência até o 100º dia após o aloTCTH, ou diante de AgCMV ≥ 5 células, se ocorrência após o D+100. Profilaxia secundária para CMV era indicada após a 2ª documentação de viremia nos primeiros 100 dias após o aloTCTH, com ou sem doença por CMV. **Resultados:** De 153 transplantados 86 (56%) eram do sexo masculino, 92,3% eram CMV-IgG soropositivos e neoplasia hematológica era a condição de base em 73% dos casos. A mediana de idade foi de 28 anos (6-63 anos) e 128 pacientes (83,7%) tiveram doador aparentado. Havia disparidade HLA em 14 (9,2%). A profilaxia de DECH aguda usada foi ciclosporina (CSP) +/- metotrexato (TCTH mieloablativo, 58,8% dos casos) ou CSP + micofenolato de mofetila (TCTH não-mieloablativo). Em 71 (46,4%), utilizou-se alemtuzumabe no regime de condicionamento. Células-tronco periféricas foram a fonte de enxerto predominante (53,6%). "Pega" de neutrófilos ocorreu em 84,3% dos receptores (129/153) e teve mediana de 19 dias (10-89 dias). Dos pacientes com recuperação de neutrófilos e, portanto, passíveis de monitoração com AgCMV, viremia foi detectada em 57,6%, a mediana até a primeira AgCMV positiva foi de 36 dias (15-229 dias) e 40% dos pacientes experimentaram ≥ 2 episódios de viremia nos 6 primeiros meses após o aloTCTH. Viremia assintomática ocorreu em 60,8% dos casos. Dos casos sintomáticos, as manifestações mais comuns foram: úlcera esofágica (12,2%), colite (6,8%), acometimento simultâneo do trato digestivo alto e baixo (2,7%) e pneumonite (10,9%). Na análise univariada, encontramos associação com ocorrência de viremia por CMV com: maior idade (33 x 27 anos, p=0,015); regime de condicionamento não-mieloablativo (p=0,03); uso de alemtuzumabe (p=0,045); uso de corticosteroide sistêmico (p=0,006) e DECH aguda (p<0,001). Houve tendência de associação entre viremia por CMV e disparidade no HLA (p=0,07). Não houve associação estatisticamente significante entre viremia por CMV e óbito. **Conclusão:** Apesar dos avanços em diagnóstico e prevenção, a infecção pelo CMV permanece como preocupação atual no contexto do aloTCTH. A elevada incidência de viremia aqui observada, em contraste com taxas relativamente baixas de acometimento orgânico pela infecção, reforça a importância da vigilância constante de sua ocorrência nessa população.

147

USO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL SUPLEMENTADA COM L-ALANIL-GLUTAMINA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO-HEMOCE

Leitão JPV¹, Duarte FB¹, Ribeiro RA¹, Kaufman J¹, Freire NCB¹, Eulalio ES², Matos DM², Araújo BSGSP¹, Lopes GS¹, Dantas FER¹

¹Universidade Federal do Ceará

²HEMOCE

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma opção terapêutica importante principalmente nas neoplasias hematológicas. A toxicidade gastrointestinal secundária ao condicionamento é um fator que traz grande impacto na morbimortalidade relacionada ao procedimento, o transporte de nutrientes, que por sua vez, leva a um aumento do estresse oxidativo, consumo excessivo de proteínas corporais e alterações da função imunológica. Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado benefícios do uso da glutamina em situações de estresse metabólico tais como sepse e uso de quimioterapia. No transplante de medula óssea, estudos mostram que o uso de glutamina parenteral pode levar a redução de infecção, mucosite, tempo de internação e custos. **Objetivo:** Descrever a evolução e desfecho clínico dos pacientes submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas que utilizaram nutrição parenteral total (NPT) com L-Alanil-Glutamina no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. **Método:** Foi realizada revisão de prontuários de 8 pacientes que foram submetidos a transplante autólogo de medula óssea e realizaram NPT com suplementação de 10g de L-Alanil-Glutamina, sendo analisados o tempo de internação, grau de mucosite, uso de antimicrobianos, hemoculturas e tempo de enxertia granulocítica. **Resultados:** Dos 40 pacientes transplantados até dezembro de 2011, 8 pacientes analisados (20%) receberam NPT com glutamina. O tempo de enxertia granulocítica variou entre D+9 e D+21, com mediana D+9; o grau de mucosite variou entre II e IV, sendo 37,5% dos pacientes grau II, 37,5% dos pacientes grau III e 25% dos pacientes grau IV; todas as hemoculturas foram negativas, porém todos os pacientes apresentaram febre e diarreia necessitando de uso de antibióticos; a mediana do dia da alta foi D+18. Dos pacientes estudados, 1 paciente foi a óbito por doença venocclusiva hepática no D+13, sem enxertia granulocítica. **Conclusão:** A mediana de enxertia granulocítica e dia da alta dos pacientes que receberam NPT com Glutamina foi semelhante a dos pacientes do serviço que não receberam tal tratamento. Contudo mais estudos prospectivos e randomizados são necessários para determinar o potencial benefício da suplementação da glutamina em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

148

AValiação da Mobilização e Coleta de Células CD34+ no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio - HEMOCE

Lopes GS¹, Dantas FER¹, Leitão JPV¹, Kaufman J¹, Duarte FB¹, Santiago SP², Fava FCS²

¹Universidade Federal do Ceará

²HEMOCE

Introdução: O transplante autólogo de células hematopoiéticas é hoje um dos pilares do tratamento de doenças como: mieloma múltiplo, linfomas Hodgkin e não Hodgkin recidivados e tumores de células germinativas. O sucesso da coleta de células CD34+

após mobilização, seja com fatores estimuladores de colônias (G-CSF), antineoplásicos (ciclofosfamida e citarabina) ou antagonistas do receptor CXCR-4, é passo fundamental para realização do procedimento. Um ponto de corte de 10 células CD34+/mm³ no sangue periférico tem sido arbitrariamente definido como preditor de sucesso de mobilização. A infusão de no mínimo 2,0 x 10⁶ células CD34+/kg é necessária para segurança da enxertia. O objetivo do presente trabalho é avaliar o processo de mobilização e coleta de células CD34+ no serviço de transplante de medula óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio. **Materiais e Métodos:** Foi realizada revisão de prontuário de todos os pacientes que foram submetidos à mobilização e coleta de células-tronco hematopoiéticas no período de 20/09/2010 até 10/04/2012. Para mobilização das células CD34+, foi utilizado G-CSF na dose de 10-16mg/kg de peso, por via subcutânea, sendo a dose dividida em 3 a 4 aplicações por dia. No quarto dia de tratamento, era puncionado acesso duplo lumen para coleta das células. As coletas eram realizadas no quinto e sexto dia de aplicação do fator, com aparelho Colbe Spectro Cell Separator, sob controle manual para obter produto final com hematócrito 3%. O tempo de coleta é fixo, 180 minutos, devido ao limite de volume da bolsa. As aplicações do G-CSF eram interrompidas após a segunda coleta. Amostras de sangue periférico eram coletadas no quinto e sexto dias e enviadas ao laboratório de citometria de fluxo para quantificação das células CD34+. Amostras coletadas por aférese também eram enviadas ao laboratório, para quantificação de células CD34+. **Resultados:** Foram avaliados 17 pacientes, sendo 12 (70%) do sexo masculino e 5 (30%) do sexo feminino. A média de células CD34+ no sangue periférico foi de 28,92/mm³, variando de 10,86/mm³ a 72,86/mm³. Já a média de células CD34+ coletadas por aférese foi de 3,21 x 10⁶/kg, variando de 0,48 x 10⁶/kg a 4,32 x 10⁶/kg. Não ocorreram falhas de mobilização e a falha de coleta foi de 38%. Do total 70% dos pacientes conseguiram coletar o mínimo de 2,0x10⁶ células CD34+/kg. Um dos pacientes foi mobilizado 2 vezes e em ambas houve falha de mobilização, porém a contagem final de células CD34+ coletadas foi > 2,0 x 10⁶/kg. **Conclusões:** A dosagem de células CD34+ após estimulação com G-CSF foi maior que 10/mm³ em todos os pacientes, significando que não houve falhas de mobilização. Porém, contagem menor 20/mm³ foi preditor de insucesso na coleta. Melhores do processo, como aumento do número de volemias processadas e do volume das bolsas para coleta podem melhorar as taxas de sucesso, permitindo acesso ao transplante para um maior número de pacientes.

149

ABORDAGEM DE ALTA COMPLEXIDADE PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE (PTLD)

Hassan R¹, Gama B¹, Emmel V¹, Colares M¹, Lerner D¹, Tavares R¹, Maradei S¹, Romani SO¹, Scheliga A¹, Ramires J¹, Bouzas LF¹, Abdelhay E¹, Zalberg I¹, Stefanoff G¹

¹Instituto Nacional de Câncer (INCA) - RJ

A PTLT é uma complicação grave do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e do transplante de órgãos, causada por uma proliferação dirigida pelo vírus Epstein-Barr (EBV), combinada a uma imunidade T defeituosa. O diagnóstico precoce da doença permite intervenção terapêutica em tempo levando a melhor sobrevida dos pacientes e apresenta desafios, devido a sua variabilidade biológica e à necessidade de diferenciá-la de outras complicações pós-TCTH. Para a abordagem diagnóstica da PTLT, estabeleceram-se algoritmos diagnósticos para duas situações: 1) avaliação de uma linfoproliferação suspeita em um paciente não acompanhado por qPCR, em que a investigação inicia-se a partir da suspeita clínica; e 2) acompanhamento prospectivo de pacientes por qPCR, em que a investigação inicia-se

baseada nos níveis do EBV no plasma (DNAemia com cutoff arbitrário de 1000 cópias EBV/mL). Para complementar o diagnóstico histopatológico e por imagens, foram implementados métodos para (i) avaliação da clonalidade B, através de análise por heteroduplex e GeneScan, para discriminação entre linfoproliferações mono-, oligo- e policlonais; (ii) associação com EBV e (iii) origem doador x receptor. A avaliação da associação com o EBV é inicialmente investigada por PCR convencional (alvo EBNA3C, LOD 75 cópias) no plasma e células mononucleares do sangue periférico, seguido de qPCR nos casos positivos. Caso haja indicação de biópsia, o diagnóstico é realizado no material de parafina através de hibridização in situ para os RNAs virais EBERS (EBER-ISH) e clonalidade. A origem doador x receptor é investigada através de PCR-STR fluorescente. Como teste piloto da aplicabilidade do algoritmo diagnóstico, foram investigados 7 casos suspeitos de PTLD (3 AAS, 2 LMAs, 1 LLA, 1 linfoma folicular), tendo sido confirmado o diagnóstico em 5 casos (3 casos monoclonais, 1 caso sem clonalidade informativa (Hodgkin-like) e um caso inconclusivo por presença de extensas regiões de necrose na amostra), os 5 associados ao EBV. O diagnóstico de PTLD ocorreu nos primeiros 6 meses pós-TCTH, em 4 casos. O caso tardio ocorreu mais de 5 anos pós-TCTH aparentado. Os tipos histológicos de PTLD encontrados nos casos precoces foram: linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), e um caso indeterminado. A PTLD tardia foi linfoma tipo-Hodgkin. Todos os casos apresentaram DNAemia EBV na amostra investigada para diagnóstico. Os casos não confirmados para PTLD tratavam-se de crianças com leucemia aguda, uma cursando com quimerismo misto e associação com DECH e infecção por CMV (baixa carga). O diagnóstico da PTLD deve ser realizado por abordagem multidisciplinar, incluindo aspectos clínicos do transplante, patologia, imagens e métodos laboratoriais de alta complexidade. A avaliação prospectiva da DNAemia por qPCR pode auxiliar no diagnóstico precoce, mas devido ao seu baixo poder preditivo positivo, deve ser acompanhada de outras técnicas e marcadores que incluam todos os aspectos em que a variabilidade das PTLDs traz problemas diagnósticos. Financiamento: FAPERJ-PPSUS e CNPq.

150

RESULTADOS INICIAIS DO REGISTRO DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA NO NORDESTE (CONEXÃO NORDESTE DE TMO)

Duarte FB¹, Pitombeira MS¹, Ribeiro RA¹, Kaufman J¹, Araujo MAS², Fonseca H³, Leitão JPV¹, Lopes GS¹, Dantasc FER¹, Landim SV¹, Eulalio ES⁴, Matos DM⁴, Araújo BSGSP¹, Soares RDA³

¹Universidade Federal do Ceará

²Universidade Federal da Bahia

³Natal Hospital Center

⁴HEMOCE

No intuito de colocar o transplante de medula em discussão pela sociedade e, bem como, despertar a importância do tema perante as autoridades, foi realizado o I Encontro de Transplante de Medula Óssea do IBRAPEC – Instituto Brasileiro de Pesquisa Científica, no dia 18 de junho de 2010, em Fortaleza. Nessa ocasião, com a presença de representantes de quatro estados do Nordeste, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Ceará, foram discutidos os principais problemas e perspectivas do desenvolvimento do Transplante de Medula Óssea nessa região. Com a finalidade de reunir o maior número de casos para discussão e análise de resultados, foi proposta a criação da Conexão Nordeste de TMO. O IBRAPEC ficou responsável pela criação de um site para armazenamento das informações sobre todos os pacientes transplantados, com absoluta segurança e privacidade no manuseio dos dados. Os dados são digitalizados e armazenados no banco de dados do site, ficando disponível para o pesqui-

sador responsável visualizar, incluir, e atualizar as informações via internet. Estão registrados três centros de transplante (Natal, Salvador e Fortaleza) com 55 pacientes cadastrados, sendo 52 autólogos e 3 alogênicos. O formulário contém informações epidemiológicas, clínicas, tratamento e resultados do pré e do pós-transplante. Esperamos com essa iniciativa estimular a pesquisa científica e estatística no Nordeste, refletindo na melhora da qualidade de vida e da sobrevivência dos pacientes transplantados.

151

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTI-CAS EM MIELOFIBROSE: COMPARAÇÃO ENTRE REGIME DE CONDICIONAMENTO MIELOABLATIVO E DE INTENSIDADE REDUZIDA.

Funke VAM¹, Furtado VF¹, Santos GR¹, Sinamura LA¹, Fagundes T¹, Nunes EC¹, Sola CB¹, Medeiros LA¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹

¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

O TCTH alogênico é indicado para pacientes portadores de Mielofibrose de alto risco ou risco intermediário 2 e nos pacientes portadores de Policitemia Vera ou Trombocitemia Essencial que tenham evoluído para mielofibrose com características de alto risco; Os resultados do TCTH alogênico com condicionamento mieloablativo parecem ser melhores para os pacientes com idade abaixo de 45 anos, havendo um menor risco de recidiva. No entanto, resultados recentes com condicionamento de intensidade reduzida para 45-65 anos tem se mostrado bastante promissores. Este estudo tem por objetivo descrever uma série de pacientes com diagnóstico de mielofibrose transplantados no HC-UFPR e no Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG). **Pacientes e Métodos:** no período de 1984 a 2011, foram transplantados 14 pacientes com diagnóstico de MF, sendo 11 no HC-UFPR e 3 no HNSG. A mediana de idade foi de 42 anos (10-51). Sexo masculino: 10 pacientes, feminino: 4 pacientes. Mediana de 5 transfusões (0-61). Sexo masculino com doador feminino: 5 pacientes. Mediana de duração de doença: 20 meses (2-150). Todos os pacientes apresentavam risco alto ou intermediário 2, segundo a classificação de Dupriez. Condicionamento: Fludarabina 125 mg/m² + Melfalan 140 mg/m² (6 pacientes); BU + Cy (4 pacientes); CY + TBI (1), Flu + Mel + ATG (2 pac.), Flu 180 + BU 10 + ATG 5mg/kg (1pac.). Fonte de células: mo (7 pac.), sp (7 pac). Mieloablativo: 5 pacientes; Intensidade reduzida (RIC): 09 pacientes. Dois pacientes receberam TCTH de doador não aparentado. **Resultados:** No grupo do TMO mieloablativo (n=5): houve pega em 100% dos pacientes. Um paciente apresentou recaída. Três pacientes apresentaram DECH-A II-IV e 4 pacientes evoluíram com DECH crônico extenso grave. Quatro dos cinco pacientes foram a óbito. A única paciente viva tinha 10 anos de idade a época do transplante. A sobrevivência mediana foi de 479 dias. No grupo do RIC (n=9): houve falha de pega em 1 paciente que recebeu medula de doador não aparentado e apresentada esplenomegalia de 18 cm no momento do transplante. Três de nove pacientes recaíram. Sete dos nove pacientes permanecem vivos, com sobrevivência mediana de 750 dias (34-1872). p= 0,000123, **Conclusão:** Apesar da pequena amostragem os dados sugerem que a utilização de regimes de intensidade reduzida parece permitir melhor taxa de sobrevivência, apesar da maior taxa de recaída.

152

EXPERIÊNCIA DE 500 TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA REALIZADOS NO HOSPITAL A. C. CAMARGO – SÃO PAULO.

Watanabe RT¹, Camandoni VO¹, Paivajr TF¹, Rodrigues NAF¹, Silva CSS¹, Vieira GMM¹, Moura FL¹, Lima VCC¹, Fanelli MF¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Altas doses de quimioterapia seguida de resgate de células-tronco hematopoéticas (TCTH) vem se consolidando cada vez mais como uma modalidade terapêutica benéfica para inúmeras doenças hematológicas e não-hematológicas. Nossa instituição iniciou o serviço de transplante de medula óssea em março de 1995, com 4 leitos, realizando neste primeiro ano, 14 transplantes autólogos (média de 2 procedimentos por mês). Em outubro de 2010 expandimos a unidade para 5 leitos e completou-se no final de 2011, 500 transplantes, entre autólogos e alogênicos, com uma média de 8 internações/ mês. **Objetivo:** Descrever a experiência com TCTH em nosso serviço. **Material e Método:** Descrição dos casos do Serviço. **Resultados:** Foram realizados 500 transplantes, sendo destes, 400 transplantes autólogos, 94 alogênicos aparentados e 06 alogênicos não aparentados. Nos transplantes autólogos, a idade mínima foi de 01 ano e a máxima de 69 anos. Nos transplantes alogênicos, a idade mínima foi de 04 anos e a máxima de 70 anos. Em relação ao sexo, foram atendidas 229 mulheres e 271 homens. Os diagnósticos apresentados foram os linfomas (197), mieloma múltiplo (124), leucemias (89), tumores embrionários/germinativos (23), tumor de mama (39), aplasia medular e síndrome mielodisplásica (07), neuroblastoma (8), rhabdomyosarcoma (3), meduloblastoma (1), sarcoma de Ewing (4), PNET (3), tumor de Wilms (1) e amiloidose (1). **Conclusão:** Os 500 transplantes realizados proporcionaram grande experiência nesta modalidade terapêutica, desde a classificação dos candidatos, esquemas de condicionamento individualizados e manejo das complicações, além da valorização da participação da família e do paciente no auto cuidado e continuidade do tratamento, dentre outros. O número de pacientes classificados em nosso serviço tem aumentado significativamente nos últimos anos. Nesse sentido está previsto o aumento da nossa unidade para 15 leitos destinados ao TCTH até o final de setembro deste ano, diminuindo o tempo de espera e contribuindo para a formação especializada das equipes multidisciplinares, já que a instituição é referencial de assistência e formação em oncologia.

153

REVISÃO DOS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS EM PACIENTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO SEGUNDO O CONSENSO DO NIH: UM ESTUDO PILOTO.

Santos GR¹, Fagundes TS¹, Furtado VF¹, Nunes EC¹, Sola CB¹, Oliveira LV¹, Pasquini R¹, Malvezzi M¹, Ioshii S¹, Funke VAM¹

¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) apresenta diagnóstico difícil, sendo um desafio ao sucesso do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). A histopatologia é uma importante ferramenta na compreensão fisiopatológica e no diagnóstico da DECH. Entretanto, sabe-se que não é um método diagnóstico definitivo. Este é um estudo piloto retrospectivo de pacientes com DECH diagnosticada no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC da UFPR com os objetivos de reclassificar e descrever as alterações anatomopatológicas conforme

a proposição do Consenso do NIH, e analisar a concordância com o diagnóstico clínico de DECH. Foram rastreados pacientes no registro do Serviço de Anatomia Patológica que realizaram biópsia de pele, fígado ou trato gastrointestinal (TGI). A partir de revisão de laudos e lâminas, levantou-se os critérios diagnósticos propostos pelo NIH quanto a esses três sítios, enquanto a evidência clínica de DECH foi verificada em registros médicos. Foram selecionados exames com requisições com suspeita clínica de DECH. Quarenta e cinco exames histopatológicos de 28 pacientes foram avaliados, no período de 2007 a 2010. Eram 19 pacientes do sexo masculino e 9 feminino, com média de idade de 17 anos e 9 meses, e com tempo médio do transplante à biópsia de 255 dias. Fonte de células: medula óssea (19 pac), cordão umbilical (7) e sangue periférico (4). Dos exames avaliados, 25 (55,6%) eram compatíveis com DECH, 12 (26,7%) eram negativos e 8 eram indeterminados. Doze (52%) das biópsias cutâneas eram condizentes com DECH, apresentando queratinócitos apoptóticos (100%) e vacuolização (75%) como principais achados, enquanto nos 4 (17,4%) não condizentes foram encontradas exocitose linfocitária e queratose laminar e nos 7 (30,4%) indeterminados, se observava infiltrado linfocitário perivascular, acantose (42%), queratinócitos apoptóticos (42%), vacuolização (42%), espongiose e edema de derme (28 e 14%). No fígado, um exame condizente apresentava colestase e inflamação portal e lobular, enquanto o outro caso, mais sugestivo de hepatite medicamentosa, apresentava tumefação hepatocitária e siderose. . Dos 12 exames do TGI condizentes (60%), todos apresentavam células apoptóticas, destruição glandular (75%), ulceração (42%) e fibrose (17%), enquanto os exames não sugestivos cursavam com inflamação crônica (62%) e edema de córion (25%). Não havia exames indeterminados desse sistema nesta amostra. Havia 27 exames de pacientes com DECH crônico (classico ou overlap) sendo 17 (63%) com critérios mínimos para doença ativa e 8 (30%) também com critérios específicos. Destes, apenas 52% dos laudos liberados previamente eram compatíveis com DECH. Na pele (n=14), 57% das biópsias apresentavam critérios mínimos e 7% específicos. No fígado (n=2) os dois casos tinham apenas critérios mínimos. Em TGI (n=11) 64% das biópsias apresentavam critérios mínimos e também específicos. Embora muitos fatores possam interferir no resultado histopatológico, e da amostragem pequena, há importante fração de casos em que o exame patológico não confirma os achados clínicos. Deste modo, este deve ser considerado dentro de suas limitações como um instrumento de apoio diagnóstico, apresentando um bom valor preditivo positivo e oferecendo a possibilidade de exclusão de outras situações diferenciais.

154

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IL10, IL12, IL17 E STLR2 E SUA RELAÇÃO COM COMPLICAÇÕES EM PACIENTES SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA EM ALTA DOSE COM RESGATE DE CÉLULAS HEMATOPOÉTICAS PROGENITORAS AUTÓLOGAS.

Machado LN¹, Camandoni VO¹, Silva CSS¹, Rodrigues NAF¹, Melo LMMP¹, Paivajr TF¹, Vieira GMM¹, Moura FL¹, Fanelli MF¹, Lima VCC¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Complicações decorrentes da quimioterapia de alta dose com resgate de células hematopoéticas progenitoras autólogo (TCTH) são especialmente resultantes do dano direto dos agentes utilizados no condicionamento sobre os órgãos e sistemas. A liberação de citocinas resultante desta injúria pode ser responsável pela patogênese de muitas destas complicações, mas ainda necessita ser melhor investigada. **Objetivo:** Avaliar os níveis séricos de IL10, IL12, IL17 e sTLR2, e sua relação com as

complicações mais freqüentes durante o TCTH: febre, mucosite, diarreia, insuficiência respiratória e sepse. **Metodologia:** Estudo de coorte prospectiva, que incluiu 60 pacientes, com diagnóstico de mieloma múltiplo (MM), linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH), submetidos à TCTH, no período de maio de 2010 a setembro de 2011. As concentrações de IL10, IL12, IL17 e sTLR2 nas amostras de soro foram medidas utilizando-se ELISA de captura e correlacionadas com as características clínicas e de tratamento e com os eventos supracitados. **Resultados:** A média de idade foi de 50,6 anos (16-72), com discreto predomínio do sexo feminino. 48% tinha diagnóstico de MM e 52% encontrava-se em resposta completa. Trinta e oito por cento apresentava ECOG 0 e o índice de comorbidade específico (HCT-CI) foi de 0 para 52 pacientes. Observamos 132 eventos de interesse do estudo. Destes, 98 tiveram amostras coletadas para análises das proteínas, sendo 54 eventos de febre, 31 de diarreia e 13 de mucosite. A indicação do transplante apresentou associação com mucosite ($p=0,0115$), mostrando maior incidência entre os que realizaram o transplante por doença refratária. A elevação de sTLR2 esteve associada com a ocorrência de diarreia, mucosite e febre, e apresentou correlação com o tempo de internação. As outras proteínas avaliadas não estiveram associadas com nenhum dos desfechos. **Conclusão:** Doença refratária pré-transplante está associada a maior incidência de mucosite. Elevação de sTLR2 está associada com desenvolvimento de febre, mucosite e diarreia.

155

EXPERIÊNCIA DO USO DO ÁCIDO URSODESOXICÓLICO NA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICO

Rodrigues NAF¹, Berriel LGS¹, Camandoni VO¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹, Fanelli MF¹, Paivajr TF¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: O ácido ursodesoxicólico (AUDC) tem ações anti-inflamatória, estabilizadora de membrana e imunomoduladora. Esta medicação tem sido utilizada na profilaxia de toxicidade hepática, dentre elas a síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), além de apresentar um potencial na redução da doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD), em pacientes tratados com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico. Este trabalho relata a experiência de seu uso neste cenário no Hospital A. C. Camargo. **Métodos:** Análise retrospectiva dos pacientes submetidos à TCTH alogênico que utilizaram AUDC, observando toxicidade hepática através das dosagens séricas de bilirrubina total e ALT/TGP. O critério de toxicidade utilizado foi alteração laboratorial acima de 2,5 vezes o valor limite da normalidade, até o D+30 pós transplante. **Resultados:** Foram avaliados 21 pacientes submetidos à TCTH alogênico no período de março de 2011 a abril de 2012, sendo 13 mulheres e 8 homens. Dez portadores de LMA, 5 de LLA, 3 LNH, 2 LMC e 1 aplasia de medula óssea. Com relação ao condicionamento, foram 10 mieloablativos, 9 de intensidade reduzida (RIC) e 2 não-mieloablativo. Quatorze pacientes realizaram condicionamento com bussulfan e 12 receberam radioterapia de corpo inteiro (TBI). Nenhum paciente apresentou elevação acima do previsto de bilirrubina total, enquanto 2 (9,5%) apresentaram elevação significativa de ALT/TGP. Nestes 2 pacientes, um apresentava diagnóstico de LMC, recebendo condicionamento RIC com uso de TBI, sendo o doador haploidêntico. O outro, com diagnóstico de LMA, recebeu condicionamento não-mieloablativo com uso de fludarabina e TBI. **Conclusão:** A baixa taxa de toxicidade hepática encontrada na instituição é compatível com os melhores dados encontrados na literatura. Acreditamos que a utilização de AUDC em pacientes submetidos a TCTH alogênico contribuiu para estes resultados.

156

INTERCORRÊNCIA GRAVE DURANTE O CONDICIONAMENTO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DE UM PACIENTE COM LLA

Rodrigues NAF¹, Paivajr TF¹, Moura FL¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹, Vieira GMM¹

¹Hospital AC Camargo

Relataremos o caso de uma paciente de 50 anos, do sexo feminino diagnosticada em Julho de 2009, com LLA células B precursoras, hospitalizada com exames de admissão com Hb:9,8 g/dl; leucócitos:136.000/ul (90% de blastos), plaquetas:15.000/ul. A imunofenotipagem de sangue periférico com blastos (CD34+, HLA-DR+) da linhagem linfóide B (CD19+, CD22 parcial) e expressão anômala de CD33 (parcial) e com citogenética 46,XX,t(11,19)(q23;p13.1)[20] metáfases. A paciente foi estratificada com LLA-B de alto risco e iniciado indução quimioterápica conforme MRC UKALL XXII/ECOG E2993 obtendo resposta hematológica e citogenética completa, porém com doença residual mínima por análise de imunofenotipagem por citometria de fluxo. Proposto a realização de Transplante de Medula Óssea (TMO) alogênico com condicionamento mieloablativo (MAC) para o qual a paciente não tinha inicialmente doador aparentado e não aparentado compatível, com posterior identificação de doador não aparentado, cerca de 16 meses após o diagnóstico. O condicionamento planejado foi com irradiação corporal total (TBI) na dose de 12Gy divididas em 6 frações de 2Gy a partir do D-6 aD-4 e ciclofosfamida 60mg/Kg/dia no D-3 e D-2. No D-4 após realização de 8 Gy da TBI, a paciente apresentou episódio de síncope ao deambular, dor retroesternal e hipotensão (PA:70 x 40 mmHg). Diante do quadro de choque, paciente transferida para UTI, realizado investigação para IAM,TEP (ambas negativas) e iniciado antibioticoterapia empírica com posterior resultado de urocultura positiva para *K. pneumoniae* multissensível. Neste momento, foi realizada ampla discussão da equipe médica com a paciente e esposo para decisão de conduta relativa ao transplante e também se ressalta que as condições clínicas da paciente não permitiam o seu deslocamento da UTI para a realização de radioterapia. Foi ponderado sobre a menor toxicidade aguda com menor potencial de controle de doença a longo prazo com a realização transplante com regime de intensidade reduzida e o risco de maior toxicidade com maior potencial de controle com a realização do transplante mieloablativo. Optado pela realização de regime de condicionamento de intensidade reduzida, com suspensão da dose restante de TBI e da ciclofosfamida e adicionado Fludarabina 50 mg/m² (D-4 aD-2). A fonte de células progenitoras hematopoiéticas foi periférica com infusão de 5,03x10E (6) células CD34+/kg no D0 e a profilaxia de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) foi feita com timoglobulina, ciclosporina e metotrexato. Apresentou resolução do choque após antibioticoterapia e suporte clínico intensivo com alta hospitalar no D+25. Após um ano e três meses do TMO, a paciente está bem, plenamente ativa, com doença em remissão e quimerismo completo e sem sinais de DECH crônica. **Discussão:** Este caso ilustra uma intercorrência grave durante o regime de condicionamento de paciente com LLA de alto risco. Diante disto, foi necessária a personalização de conduta, visto que não há em literatura uma conduta padronizada. A modificação do regime de condicionamento MAC para RIC, visou à redução da toxicidade aguda relacionada ao transplante e permitir uma recuperação mais rápida do quadro. Diante da ausência de recidiva de doença até o presente momento podemos considerar que tal estratégia foi bem sucedida.

157

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO HAPLO-IDENTICO EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA EM CRISE BLÁSTICA

Vieira GMM¹, Camandoni VO¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Paivajr TF¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Reportaremos o caso de um paciente de 24 anos, do sexo masculino, previamente hígido, diagnosticado com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica, em Outubro de 2010, com escores de risco alto (Sokal) e intermediário (Hasford), que iniciou tratamento com imatinibe 400mg/dia em Janeiro de 2011, resposta hematológica completa e citogenética de medula óssea c/ 40% de metáfases Philadelphia positivas (Ph+) aos três meses de tratamento. Na reavaliação aos seis meses de tratamento, mantinha resposta hematológica, porém com citogenética de medula óssea com 70% de metáfases Ph+ com a ocorrência adicional em duas metáfases de um cromossomo duplo Ph e translocação entre os braços curtos dos cromossomos 3 e 19 em quatro metáfases, caracterizando progressão clonal. A pesquisa de mutações contra inibidores tirosinaquinase detectou a mutação G250E, a qual é resistente a imatinibe e sensível a dasatinibe e nilotinibe. Foi indicado o tratamento com dasatinibe, o qual o paciente não conseguiu obter prontamente pelo SUS, vindo a evoluir com crise blástica de fenótipo misto (mielóide e linfóide T) em Setembro, dois meses após a detecção de progressão clonal. O paciente foi hospitalizado e tratado com quimioterapia de indução com protocolo Ida-FLAG com dasatinibe 140mg/dia por sete dias, atingindo remissão hematológica. Após recuperação hematológica foi mantido com dasatinibe e sem possuir doador de medula óssea (aparentado e não aparentado), foi optado por prosseguir com transplante de medula óssea (TMO) com doador alternativo haplo-identico, cujo doador foi o pai do paciente. O paciente recebeu condicionamento de intensidade reduzida com ciclofosfamida 14,5mg/Kg no D-6 e D-5, fludarabina 30mg/m² no D-6 aD-2 e irradiação corporal total na dose de 2Gy no D-1. Recebeu infusão de 6,0x10E (6) células hematopoiéticas periféricas CD34+ no D0 e profilaxia para doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) com ciclofosfamida 50mg/Kg no D+3e +4, micofenolatomofetil e tacrolimus a partir do D+5. O paciente teve como complicações neutropenia febril controlada com antibióticoterapia e doença venoclusiva hepática controlada com restrição hídrica, apresentando pega medular no D+16. A citogenética de medula óssea do D+30 foi 46XY sem metáfases Ph+ e o PCR em tempo real quantitativo para o rearranjo BCR/ABL foi indetectável. A pesquisa de quimerismo entre doador e receptor por VNTR mostrou quimerismo completo. Até este relato o paciente se encontrava no D+81 do TMO em uso de dasatinibe 140mg/dia e já em desmame de tacrolimus, sem sinais de DECH aguda. **Discussão:** O tratamento da LMC com inibidores tirosinaquinase propiciou aos pacientes um bom controle da doença, dispensando a necessidade de TMO como tratamento de primeira linha na grande maioria dos pacientes. Entretanto, 30 a 35% dos pacientes falharão ao tratamento de primeira linha com imatinibe, necessitando de inibidores de segunda geração e para aqueles que evoluem em crise blástica o prognóstico é geralmente muito ruim com sobrevida curta, sendo o TMO até o momento a única opção terapêutica de cura, e infelizmente muitos pacientes não têm um doador compatível. O caso exposto mostra que o TMO alogeneico com doador alternativo de célula tronco hematopoiética haplo-identico pode ser uma alternativa eficaz em um cenário de prognóstico tão desfavorável como o de LMC em crise blástica.

158

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS EM LINFOMA DE HODGKIN – EXPERIÊNCIA DA UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL A. C. CAMARGO – SÃO PAULO – BRASIL.

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Terapias correntes falham em promover cura em 1/3 dos pacientes com Linfoma de Hodgkin (LH) avançado. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo é o tratamento de escolha nos pacientes com LH que progridem após o tratamento quimioterápico de primeira linha. O nosso estudo tem como objetivo avaliar a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) nos pacientes submetidos a TCTH autólogo. **Métodos:** Estudo observacional de coorte retrospectiva. Foram analisados dados clínicos e laboratoriais de 47 pacientes transplantados consecutivamente entre fevereiro de 2005 a abril de 2011. Os critérios de inclusão foram pacientes com LH submetidos a TCTH num serviço terciário de oncologia. A SG e a SLP foram obtidas através do método de Kaplan-Meier. **Resultados:** A idade mediana dos pacientes foi 29 anos (12 a 60 anos), 53% eram homens. Em relação ao status da doença pré-transplante 57% encontravam-se em remissão completa, 26% em remissão parcial, 15% eram refratários e em 2% não estava disponível. O TCTH foi realizado em 2º, 3º e 4º linha de tratamento em 66%, 19% e 13% respectivamente. A fonte de células-tronco hematopoiéticas foi periférica em 85%, medula óssea em 9% e periférica + medula óssea em 6%. O CBV foi o esquema de condicionamento em 55% dos casos e BEAM em 45%. Em 2 anos e 5 anos, a SLP foi de 58% e 54%, respectivamente. A SG aos 2 anos e 5 anos foi de 70% e 54%, respectivamente. Um plateau foi atingido na curva de Kaplan-Meier após 28 meses. Em relação à mortalidade, 5 pacientes faleceram nos primeiros 100 dias após TCTH, sendo 1 por neoplasia e 4 por infecção/falência de órgão, resultando numa taxa de mortalidade relacionada ao transplante de 2% até o D+30 e 8% até o d+100. Todos os 4 pacientes que apresentaram TRM até o D+100 receberam CBV no condicionamento. **Conclusão:** A sobrevida após TCTH em LH no nosso Serviço foi comparável aos resultados publicados em registros internacionais. Portanto, o TCTH é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento de pacientes com LH no nosso meio.

159

AVALIAÇÃO PLASMÁTICA DE UMA DOSE ÚNICA DE BUSSULFANO PRÉ TCTH E DOSAGENS PLASMÁTICAS NO PRIMEIRO DIA DE CONDICIONAMENTO EM PACIENTES QUE RECEBERAM BUSSULFANO POR VIA ENDOVENOSA

Esteves I¹, Sugawara EK¹, Rodrigues JF¹, Santos FP¹, Nakashima SS¹, Ribeiro A¹, Kerbauy FR¹, Hamerschlag N¹

¹Hospital Israelita Albert Einstein

Introdução: Transplante alogênico de células hematopoiéticas (TCTH), é uma opção de tratamento indicada para pacientes com patologias hematológicas e não hematológicas. Altas doses de bussulfano (Bu) associadas a outros agentes quimioterápicos, desempenham importante papel em esquemas mioablativos para TCTH. Atualmente, o Bu por via endovenosa é utilizado com uma frequência maior nos centros transplantadores brasileiros. Alguns trabalhos citavam a correlação entre a via de administração dessa droga e uma possível estabilidade plasmática em pacientes trans-

plantados. Esse quimioterápico, por possuir uma absorção errátil, necessita de dosagens plasmáticas para ajuste de dose. **Objetivos:** Avaliar a farmacocinética do Bu administrado por via endovenosa, bem como suas dosagens teste pré TCTH e durante o primeiro dia do condicionamento. **Material e Métodos:** Entre agosto de 2011 a Junho de 2012, foram avaliados 9 pacientes sob o uso de Bu por via endovenosa que se submeteram a uma dose teste pré TCTH de 32 mg/m², 48 horas pré TCTH e durante o 1º dia do regime de condicionamento. Suas dosagens plasmáticas foram realizadas através da metodologia em HPLC com dosagens plasmáticas realizadas nos tempos 0h, 30 min, 45 min, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h e 7h após infusão da droga. Assim, o AUC foi obtido nesses pacientes e a dose ideal de Bu foi calculada para o primeiro dia de condicionamento para cada um deles. **Resultados e Conclusão:** Foram avaliados 9 pacientes com idade entre 18 a 55 anos que receberam bussulfano por via endovenosa. Cinco (45%) do sexo feminino e 4 (55%) masculino. Todos (100%) tinham diagnóstico de LMA e dois deles com doença em atividade no momento do TCTH. Uma dose teste única de 32 mg/m² foi administrada 48 horas pré TCTH. Para 6 (66,6%) pacientes desse grupo, o AUC desejado era de 6000 µMol/L/min. Na dosagem teste pré TCTH, houve variação de 1001 a 1684 µMol/L/min de AUC. Após correção de dose, o AUC atingido variou entre 5538 a 8818 µMol/L/min no 1º dia de condicionamento. Para 2 pacientes (22,2%) que necessitavam de AUC alvo de 5000 µMol/L/min, a dosagem teste pré TCTH evidenciou 1308 µMol/L/min para um e 1507 µMol/L/min para o outro. Para 1 (11,1%) paciente foi estipulado o alvo de 4500 µMol/L/min. Sua dosagem teste pré TCTH foi de 2021 µMol/L/min e após correção da dose, no 1º dia do condicionamento, o AUC foi de 4789 µMol/L/min. Dos 9 pacientes que receberam bussulfano por via endovenosa, apenas 1 (11%) que recebeu 6000 µMol/L/min de AUC teve mucosite grau IV. Um (11,1%) teve DECH de pele agudo grau IV. Dois (22,2%) recidivaram até o D+100 (tinham doença ativa e receberam AUC de 6000 µMol/L/min). A mortalidade até o D+100 foi 11,1% devido recidiva de doença. Observamos que a dosagem teste pré TCTH é útil para orientar a dose ideal de bussulfano durante o regime de condicionamento. O bussulfano administrado por via endovenosa também apresentou alteração farmacocinética como o da formulação por via oral, já que em diferentes indivíduos, as dosagens se comportaram de formas diferentes. Concluímos que o uso de Bu por via endovenosa também merece a realização de uma dose teste pré TCTH com posteriores dosagens no 1º dia do condicionamento para melhor ajuste de dose e melhor controle de toxicidade e efetividade da mieloablação durante o condicionamento em TCTH.

160

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO EM MIELOMA MÚLTIPLO – EXPERIÊNCIA DA UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL A. C. CAMARGO – SÃO PAULO – BRASIL

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Chinen LTD¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Mieloma múltiplo (MM) é a principal indicação para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo segundo o CIBMTR. O TCTH autólogo está associado a ganho de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) e, em princípio, é considerado tratamento padrão em pacientes elegíveis ao transplante, mesmo na era dos novos agentes. **Métodos:** Foram analisados, de forma retrospectiva, dados clínicos e laboratoriais de 56 pacientes submetidos consecutivamente ao primeiro TCTH autólogo entre maio de 2007 a fevereiro de 2011. A SG e a SLP foram obtidas através do método de Kaplan-Meier. **Resultados:** A idade mediana dos pacientes foi 54 anos (30 a 69 anos), 62,5% eram homens. O tipo do mieloma foi IgG em 30%, IgG + cadeia leve

em 28%, IgA em 12%, IgA + cadeia leve em 12%, cadeia leve em 7% e não secretor em 5%. O Durie-Salmon foi disponível em 96% dos casos, sendo III em 73%, II em 20% e I em 3%. O ISS esteve disponível em 82% dos casos, sendo 3 em 7%, 2 em 36% e 1 em 39%. Setenta por cento dos pacientes foram submetidos ao TCTH em 1ª linha e 25% em 2ª linha. Esquema contendo bortezomibe foi utilizado pré TCTH em 23% dos casos. Resposta completa (RC) + VGPR foi alcançada em 50% dos pacientes pré TCTH, enquanto 45% foram submetidos ao TCTH em resposta parcial (RP). A fonte das células-tronco foi periférica em 100% dos casos. O condicionamento utilizado foi melfalan em 100% dos pacientes. A mortalidade relacionada ao transplante (TRM) foi de 0% em 30 dias e 1,7% (1 paciente no D+97) em 100 dias. Em 50% dos pacientes a resposta foi melhorada com o TCTH, resultando no status pós TCTH de RC observada em 51%, VGPR em 39% e RP em 8%. Trinta e quatro pacientes receberam manutenção com talidomida com tempo mediano de 6 meses e 1 paciente com lenalidomida por 4 meses. A SG foi de 90% e 80% aos 2 anos e 5 anos respectivamente. A SLP aos 2 anos foi de 62%. Analisando o subgrupo de pacientes tratados com tratamento de indução e submetidos ao TCTH em 1ª linha a SG foi de 90% e 80% aos 2 anos e 5 anos respectivamente e a SLP aos 2 anos e aos 5 anos foi de 65% e 20%. **Conclusão:** O TCTH autólogo está associado à melhora na resposta clínica ao tratamento de indução. As taxas de TRM, SLP e SG em nosso centro são compatíveis com a literatura.

161

TRANSPLANTE NÃO APARENTADO COM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL

Silva AG¹, Felix O¹, Simões P¹, Ginani V¹, Gouveia R¹, Zecchin V¹, Barros DP¹, Ibanez A¹, Temin J¹, Seber A¹

¹Instituto de Oncologia Pediátrica - GRAACC - Unifesp

Uma importante limitação aos Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) alogênicos é a disponibilidade de doadores HLA-compatíveis. Dentre os doadores não-aparentados, o sangue de cordão umbilical (SCU) é uma opção mais rápida e permite oferecer TCTH para praticamente todos os pacientes, pois a necessidade de compatibilidade HLA é muito menor. Além disso, a combinação de unidades torna possível realizar transplantes mesmo em pacientes de maior peso. O objetivo deste trabalho é descrever a experiência com transplantes de SCU já realizados em nossa instituição. **Método:** O número mínimo de células recomendado para a pega do enxerto foi 3x10⁷ CNT/kg para unidades com HLA compatível 6/6, 4x10⁷/kg para as 4/6 ou 5/6 (Verneris. Blood 114:4293, 2009) ou 6x10⁷ quando o paciente tinha síndrome mielodisplásica (Maddureira. Leukemia 25:449, 2011). A tipagem HLA foi disponível em baixa resolução para os antígenos A e B e alta resolução de DR. A tipagem do HLA-C, já demonstrado como importante fator prognóstico para a mortalidade associada ao transplante de cordão (Eapen. Lancet Oncol 12:1214, 2011), não estava disponível na maior parte dos pacientes. Embora a maior parte das instituições americanas hoje selecione os cordões segundo a alta resolução de A, B, C e DR a tipagem de alta resolução também não estava disponível na maior parte das unidades. Os pacientes fizeram pesquisa de anticorpos anti-HLA (Luminex) e foram selecionadas unidades contra as quais não possuíam anticorpos. As unidades foram descongeladas com solução de dextrano-albumina 40C segundo método de Rubinstein, centrifugadas, ressuspensas na mesma solução e imediatamente infundidas. O sobrenadante foi repetidamente centrifugado até restarem menos de 0,1x10⁷ CNT/kg. **Resultados:** No período de 6/2000 a 2/2012, foram realizados 330 transplantes na instituição e destes, 29 pacientes utilizaram SCU não aparentado. Foram 16 meninas, com diagnóstico de LLA-11, LMA-8, LMC-1, LMMJ-1, SMD-3 (o paciente com LMMJ e um com SMD realizaram 2 transplantes por falha de pega), LH-1, SCID-2, DCG-1, Leucodistrofia-1. Foram

utilizados, no total, 37 cordões. O enxerto foi duplo em ambos os 2oHSCTe em outros quatro transplantes, baseando-se em celularidade e peso do paciente. A compatibilidade HLA foi 4/6 em 15, 5/6 em 19 e 6/6 em 3 cordões. Os cordões eram provenientes de bancos brasileiros-11, europeus-4 ou americanos-22, sendo 16 destes do NYBC. Somente quatro transplantes usaram regimes de intensidade reduzida. A mediana de viabilidade foi de 87% (53-100) e recuperação de 77% (62-100). No total, 13 crianças (40% segundo o método de Kaplan-Meier) estão vivas em remissão (4 delas com duplo cordão) e 16 faleceram. Onze cordões tiveram falha de pega primária (26%), sendo esta a principal causa de falha do tratamento, seguido de infecções e recidiva da doença. Devido ao número restrito de pacientes, não pudemos demonstrar fatores prognósticos significantes para pega ou para sobrevida. **Conclusão:** Em um quarto dos transplante houve falha de pega do enxerto. Novos métodos de seleção de unidades talvez possam melhorar a chance de pega dos cordões. Sugerimos que todos os pacientes, ao iniciar o transplante, tenham já selecionadas duas outras unidades ou identificado doador haplo-idêntico para resgate em caso de falha do 1º enxerto.

162

O CUSTO DE TRANSPLANTES NÃO APARENTADOS DE MEDULA ÓSSEA

Barros DP¹, Domingues F¹, Antunes LA¹, Araújo VD¹, Félix OMWO¹, Zecchin VG¹, Gouveia RV¹, Ginani VC¹, Ibanez ASS¹, Petrilli AS¹, Vergueiro C², Seber A¹

¹Instituto de Oncologia Pediátrica - GRAACC - Unifesp

²Associação da Medula Óssea - AMEO

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico não aparentado é um tratamento complexo, necessitando de estrutura hospitalar adequada, equipe multiprofissional capacitada, medicações e procedimentos de alto-custo. Atualmente, o SUS remunera R\$ 22.968 para transplantes autólogos, R\$ 54.939 alogênico aparentado de medula óssea ou sangue periférico, R\$ 58.372 aparentado com sangue de cordão umbilical e R\$ 71.602 não-aparentado de qualquer fonte de células-tronco. No Brasil, até onde sabemos, não há estudos publicados quanto aos custos reais do TCTH alogênico não aparentado. **Objetivo:** Levantamento dos custos diretos e indiretos de TCTH alogênico não aparentado no Instituto de Oncologia Pediátrica-GRAACC-Unifesp, incluindo o período desde a 1ª consulta do receptor em nosso Serviço até um ano após o TCTH. **Metodologia:** Estudo exploratório, descritivo, retrospectivo de levantamento de custos por análise de prontuários clínicos (eletrônico e manual) de dez pacientes submetidos a TCTH não-aparentado de qualquer fonte de células, no período de junho de 2010 a maio de 2011. O projeto foi aprovado pelo CEP-UNIFESP sob número 1875/11. Os custos foram divididos em: pré-TMO (1ª consulta até o dia da internação); condicionamento; Dzero até alta; alta a D+100; D+100 a D+180; D+180 a D+360 – incluindo de custo de internações, hospital-dia e acompanhamento ambulatorial. Foram avaliados custos diretos (medicamentos, materiais, procedimentos, hemoterapia, exames laboratoriais e de imagem) e indiretos. Os pacientes foram classificados conforme o Risco de Mortalidade associada ao TCTH (EBMT) em escores 1 a 3. Foram levantados sobrevida dos pacientes, o tempo entre o diagnóstico e a internação, duração da internação, número de readmissões e permanência, complicações clínicas e causas de óbito. **Resultados:** Os pacientes tinham idades entre 2 e 14 anos (mediana 7,5). Os diagnósticos foram Leucemia Linfóide Aguda (n=4), Leucemia Mielóide Aguda (n=3), Linfoma de Hodgkin, Linfoma não Hodgkin e Aplasia de Medula; destes, um paciente estava em 1ª remissão, dois em 2ª e o restante tinha doença em fase avançada. Cinco pacientes receberam MO e cinco SCU; oito pacientes eram CMV positivo. As medianas de tempo foram 3,7 anos (0,6

a 7) entre o diagnóstico e o transplante; 80 dias (21-473) entre o encaminhamento para o serviço e o transplante; 22 dias (11-62) na 1ª internação; 2 (0-6) readmissões no 1º ano, com permanência de 17 dias (2-50). A mediana da pega de neutrófilos aconteceu no D+22 (12-56); seis pacientes necessitaram de internação em UTI. Sete pacientes tiveram alta hospitalar e três recidivaram; a sobrevida foi de 50%. A média de custo total foi de R\$348.000,00 (mediana R\$250.679), 33% maior do que os custos diretos (média R\$ 270.000,00; mediana Rid=mce_marker69.138). A maior parte dos gastos (44%) ocorreu até o D+100: média de R\$ 142.822 na primeira internação e R\$ 66.042 da alta até o D+100. Os maiores valores foram com hemoderivados e medicamentos – destes, total de R\$ 316.000,00 somente com antifúngicos. Não houve relação entre custo e idade, sexo, diagnóstico, fonte de células ou grau de gravidade. **Conclusão:** O TCTH não aparentado é um procedimento dispendioso que o SUS reembolsa apenas parcialmente. Mesmo com o aumento na tabela do SUS para Rid=mce_marker14.563 (60%) ainda haverá déficit em mais da metade dos procedimentos.

163

INFLUÊNCIA DA ALORREATIVIDADE DE CÉLULAS NATURAL KILLER NO RESULTADO DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO BASEADO NA GENOTIPAGEM KIR/HLA

Cardozo DM¹, Marangon AV¹, Aranha FJP¹, Visentainer JEL², Guimarães F¹, Souza CA¹

¹Universidade Estadual de Campinas

²Universidade Estadual de Maringá

O transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas é uma das mais indicadas terapias para doenças hematológicas. Estudos mostram que células NK presentes no doador podem apresentar alorreatividade e provocar o efeito enxerto versus leucemia (GvL), auxiliam a pega do enxerto e previne a doença enxerto versus hospedeiro. Mediadores de sinais inibitórios incluem os receptores KIR, que são conhecidos por ter diferença em ligantes específicos nas moléculas HLA de classe I. A falta de um único ligante HLA no receptor para o ligante KIR no doador aumenta a citotoxicidade de NK pela ausência de sinais inibitórios e provocar efeitos como enxerto versus tumor e aumento da sobrevida global. Hsu et al., 2005 mostrou que pacientes homozigotos para HLA-C1C1 apresentam menores taxas de recidiva em transplante HLA mismatch. O objetivo do trabalho foi avaliar a alorreatividade de NK baseado na presença ou ausência de ligantes KIR/HLA entre doadores e receptores que passaram por transplante de medula alogênico. No período de março de 2009 a abril de 2012, 47 pacientes do Hemocentro da Unicamp encaminhados ao transplante alogênico e seus respectivos doadores foram analisados quanto a alorreatividade de NK. O DNA genômico de doadores e receptores foram extraídos a partir do sangue venoso periférico, coletado em tubo com EDTA, utilizando o kit Quiagen. As amostras foram tipadas pela técnica de PCR-SSO para HLA-A, B, C DR e DQ e para 14 genes KIR e 2 pseudo-genes, a amplificação do DNA foi realizada com três grupos de iniciadores específicos para os éxons 3, 5 e 7-9 e o produto foi aplicado em gel de agarose a 2% com SYBR safe DNA gel stain, para confirmar a amplificação. O produto amplificado foi hibridizado com microesferas ligadas a sondas específicas para os genes e alelos KIR. As leituras das reações foram realizadas em citômetro de fluxo que utiliza a tecnologia Luminex e organizadas pelo programa de computador Labscan®. As amostras foram analisadas (programa HLA FusionTM Research, One Lambda) quanto à presença e ausência dos genes KIR e HLA. Aplicou-se o teste de correlação de Spearman e uso de Kaplan-Maier, curva de sobrevida global considerando o teste de Log-Rank no momento da estratificação, foi considerado o P – value < 0.05 como

estatisticamente significativa e para a análise o software SPSS versão 15.0. Analisando a frequência das doenças observou-se que Leucemia Mielóide Aguda foi a que mais ocorreu (31,9%), seguida de Leucemia Mielóide Crônica (17%) e depois Linfomas, Leucemias Linfóides e Mielomas. Dos 47 pacientes, 29 (61,7%) apresentaram falta do ligante HLA-C para o receptor KIR do doador, enquanto 18 pacientes (38,3%) mostraram todos os ligantes presentes. Na análise de sobrevida global o grupo que apresentou falta do ligante HLA-C para o KIR demonstrou 60% de sobrevida, sugerindo ocorrência de alorreatividade NK pós-transplante e possível aumento do efeito enxerto versus tumor, enquanto que o grupo com os ligantes presentes apresentou uma sobrevida de 30% e taxas de morte por recaída maiores do que no grupo com falta de ligante. Ensaios com técnica de citometria de fluxo baseado em marcadores de degranação CD107a, estão sendo realizados para confirmar a possível alorreatividade do grupo que apresenta a falta do ligante HLA-C para o receptor KIR

164

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTIICAS PARA TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA REFRAATÁRIA.

Moraes DA¹, Rodrigues MCO¹, Stracieri ABPL¹, Barros GMN¹, Pieroni F¹, Dias JBE¹, Feliciano JVP¹, Cunha RLG¹, Zombrilli A¹, Simões BP¹

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

A imunossupressão intensa seguida pelo transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) tem sido usada como tratamento de pacientes com esclerose múltipla (EM) severa. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e a toxicidade do TACTH em pacientes com EM refratários ao tratamento com interferon. **Materiais e Métodos:** Foram selecionados pacientes de 18 a 60 anos, com tempo de doença maior que 1 ano, refratários ao tratamento com interferon, e com EDSS entre 3,0 e 6,5. A mobilização das células-tronco foi realizada com ciclofosfamida (CY) 2g/m² e G-CSF 10 µg/Kg/dia. As células-tronco hematopoéticas foram coletadas em sangue periférico, e congeladas. O condicionamento foi feito com CY 200mg/Kg, e globulina anti-linfocitária (ATG) de coelho 4,5mg/Kg, seguido pela infusão das CTH previamente congeladas. Foi iniciado G-CSF 5 µg/Kg/dia, a partir do D+5 até enxertia. As avaliações neurológicas foram realizadas no pré-transplante, e com 6, 12, 24, 36, 48 e 60 meses. **Resultados:** Foram transplantados 68 pacientes. Destes, 47 eram do sexo feminino, e a média da idade foi 38,23 anos (19-59). Dezesete pacientes apresentaram complicações durante a mobilização, sendo infecções as mais comuns (16%). A partir do condicionamento, as infecções foram complicações mais frequentes. Cinquenta e quatro pacientes cursaram com neutropenia febril, 12 com pneumonia, sendo 3 de etiologia fúngica, 12 com infecções urinárias, 1 com tífite, 1 com dengue e 3 com choque séptico. Quatro pacientes necessitaram de tratamento para citomegalovírus. Sete pacientes tiveram cistite hemorrágica, com melhora após terapêutica adequada. Quatro pacientes cursaram com arritmia, 8 com alergia a ATG de coelho e 3 com alergia a transfusão de plaquetas. O número médio de células CD34+ infundidas foi 8,95 x 10⁶/Kg, a enxertia de neutrófilos ocorreu em média no D+9, e de plaquetas no D+13. Não ocorreram óbitos. Na avaliação de 6 meses pós TACTH, observou-se que 8 pacientes progrediram (11%), e 60 permaneceram com estabilização da doença (88,23%). Em avaliações após este período, foi registrada progressão em 23 pacientes (33%). O tempo médio de seguimento foi 47,29 meses (8-85). **Conclusões:** O TACTH parece ser uma terapêutica viável no tratamento de pacientes com formas severas de EM. A estabilização da doença sugere que o TACTH induz a supressão da inflamação por longo período. No entanto estudos randomizados precisam ser concluídos.

165

ANÁLISE DESCRITIVA RETROSPECTIVA DE 165 CASOS DE LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA) EM 1ª REMISSÃO CITOLÓGICA COMPLETA (RCC) SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO (TCTH) NO HEMONÚCLEO REGIONAL DE JAÚ – FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO

Grilo VB¹, Colturato VAR¹, Romanini S¹, Souza FL¹, Simione AJ¹, Machado CM¹, Azevedo WM¹, Ikoma MRV¹, Mauad MA¹, Souza MP¹

¹Serviço de Transplante de Medula Óssea - Hospital Amaral Carvalho - Jaú-SP

Introdução: A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é a patologia mais contemplada com o Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH), principalmente em 1ªRCC, com bons resultados de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de recaída (SLR) em 5 anos. **Objetivo:** Análise de SG, SLR e incidência de recaída (IR) dos pacientes submetidos a TCTH com relação ao tipo de doador, a presença de doença residual mínima (DRM) definida por citometria de fluxo pré TCTH e faixa etária. **Materiais e Métodos:** Foram analisados os dados de 165 pacientes submetidos a TCTH Aparentado (AP) (n=150) e Não Aparentado (ANA) (n=15) entre o período de agosto de 2006 a março de 2012, com mediana de idade de 32 anos (0,8 – 64). Os condicionamentos utilizados foram: Bussulfano 16 mg/kg e Fludarabina 120 mg/m² (BU-FLU) foi utilizado em 93 pacientes (56,4%), Bussulfano 16 mg/kg e Ciclofosfamida 120 mg/kg (BU-CY) em 67 pacientes (40,6%), Ciclofosfamida e Irradiação Corporal Total (CY-TBI) em 2 pacientes (1,2%). Bussulfano + Etoposídeo (BU-VP), Fludarabina e Melfalan (FLU-MEL) e Tandem foram utilizados em 1 paciente cada (0,6%). As fontes utilizadas foram: Medula Óssea (MO) em 93 pacientes (56,4%), células-tronco periféricas (CTP) em 68 (41,2%), MO + CTP ou cordão umbilical (SCUP) em 2 (1,2%) cada fonte. Do total de pacientes, 54 possuíam análise do DRM pré TCTH. Desses, 19 (35%) eram positivos e 35 (65%) negativos. **Resultados:** Nesta análise, dos 165 pacientes, 113 (68%) estão vivos, com mediana de seguimento de 45,4 meses (0,9 – 136,4), tendo como causa de óbito 50% por recaída e 50% por mortalidade relacionada ao TCTH. A SG nesta amostra se mostrou em 65%, sendo que a SG dos pacientes submetidos a TCTH ANA se mostrou superior ao TCTH AP (67% x 64%) (p =0,921). Já a SLR foi de 56%, com 63% para TCTH ANA e 55% para TCTH AA (p =0,809). Na análise do DRM pré TCTH, os pacientes que não apresentavam doença mostraram SG maior que os portadores de DRM positivo (73% x 66%, p =0,913) e também maior SLR (56% x 47%, p =0,414). A incidência de recaída nesses pacientes foi maior nos pacientes com DRM positivo (46% x 39%, p =0,570). Analisando os dados com relação a idade, os pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos (n=28) apresentaram resultados superiores aos maiores de 18 anos (n= 137) tanto de SG (77% x 62%, p =0,155) como de SLR (62% x 54%, p =0,555). **Conclusão:** A análise dos dados mostram que os pacientes portadores de Leucemia Mielóide Aguda em 1ª Remissão Citológica Completa que possuíam DRM pré TCTH negativa, idade menor ou igual a 18 anos e o TCTH Alogênico Não Aparentado influenciaram positivamente as taxas de sobrevida global em 5 anos e a sobrevida livre de recaída. Já os pacientes que apresentavam DRM pré TCTH positiva apresentaram maiores taxas de recaída pós TCTH, sendo necessárias novas terapias de indução e submetidos a um 2ºTCTH.

166

ANÁLISE DESCRITIVA RETROSPECTIVA DE 177 CASOS DE LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA (LMA) EM 1ª REMISSÃO CITOLÓGICA COMPLETA (RC) SUBMETIDOS À TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TCTH) NO HEMONÚCLEO REGIONAL DE JAUÍ – FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO

Grilo VB¹, Souza MP¹, Romanini S¹, Leite FS¹, Simione AJ¹, Machado CM¹, Azevedo WM¹, Ikoma MRV¹, Mauad MA¹, Colturato VAR¹

¹Serviço de Transplante de Medula Óssea - Hospital Amaral Carvalho - Jauí-SP

Introdução: A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é a patologia mais contemplada com o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), principalmente em 1ªRC, com bons resultados de sobrevida global (SG) em 5 anos. **Objetivo:** Analisar os dados dos pacientes com relação ao tipo de TCTH e sua fonte de células e correlacionar com a SG. **Materiais e Métodos:** Foram analisados 177 pacientes quanto ao tipo de TMO e fonte entre o período de Agosto de 1996 e Março de 2012. 94 (53%) dos pacientes são do sexo masculino e 83 (47%) do sexo feminino, com mediana de idade de 32 anos (0,8 – 64). Dos 177 pacientes, 150 (84,7%) foram submetidos a TCTH Alogênico Aparentado, 15 (8,5%) a Alogênico Não Aparentado, 1 (0,8%) Singênico e 11 (6,2%) a TCTH Autólogo. A fonte de células foram 93 (53%) Medula Óssea (MO), 80 (45%) células-tronco periféricas (CTP), 2 (1%) MO + CTP e 2 (1%) células de cordão umbilical (SCUP). Na análise dos casos, foi retirado o paciente submetido a TMO singênico por se tratar de amostra única. **Resultados:** A análise estatística da SG em 5 anos mostrou que os pacientes submetidos ao TCTH Alogênico Aparentado apresentaram taxas de SG de 64%, os submetidos ao TCTH Alogênico Não Aparentado de 67% e os TCTH Autólogos de 54%, com valor de p sem significância estatística (p = 0,727). **Conclusão:** A análise mostra que os pacientes portadores de LMA em 1ªRC submetidos a TCTH Alogênico Aparentado e Não Aparentado mostraram maiores taxas de sobrevida global em 5 anos que os pacientes submetidos ao TCTH Autólogo (64% x 67% x 54%), mostrando que os pacientes se beneficiam do TCTH alogênico, com aumento da SG em 5 anos, apesar do p sem significância estatística.

167

PERSISTENTLY ELEVATED NUMBER OF LARGE GRANULAR LYMPHOCYTES AFTER STEM CELL TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Feliciano JVP¹, Dias JBE¹, Barros GMN¹, Stracieri ABPL¹, Moraes DA¹, Rodrigues MCO¹, Darrigo-Junior LG¹, Falcão RP², Simões BP², Pieroni F¹

¹Clinical Hospital of the School of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo - Brazil

²School of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo - Brazil

Persistently elevated number of large granular lymphocytes (LGL) have been described after allo-SCT. The clinical features and meaning of this syndrome are still poorly understood. A 47-year-old woman transplanted for AML/2^oCR presenting with persistently elevated number of LGL after allo-SCT. The donor was her HLA identical brother. There was no ABO/Rh incompatibility. The conditioning regimen was FLUBU16 plus ATG. She received bone marrow cells in a dose of 2,8x10⁸ mononuclear cells/kg. The GVHD prophylaxis was CSA plus MTX. Neutrophils and platelets engrafting occurred on D+20 and on D+15 respectively. She is in full donor chimerism as assessed by VNTR analysis. CMV infection was detected by antigenemia at days +38, +42, +66 and +73. She was pre-emptively treated with ganciclo-

vir. During the CMV infection period, on D+59, the patient developed neutropenia, fever, mild diarrhea and a central venous line infection caused by multisensitive *Pseudomonas mendocina*. She was successfully treated with GCS-F, cefepime and withdrawal of the central venous line. Augment of lymphocytes in peripheral blood (>5000/ul) was noted on D+94 and persists since then. On D+144 she initiated with intermittent episodes of pain in the joints of the carpal, metacarpal phalangeal, hip and knees without inflammatory symptoms. On D+244 she developed edema and erythema around the fingernails and multiples itching lenticular erythematous papules affecting the face, the neck and antero-posterior trunk region. The morphologic analyses of the peripheral blood lymphocytes showed that these cells were predominantly large lymphocytes, showing round to indented nuclei with coarse chromatin and azurophilic cytoplasmic granules. The peripheral blood immunophenotypic analysis showed lymphocytes CD3+/CD4+ = 14%, CD3+/CD8+ = 53%, CD3-/CD16+ = 28%, CD3-/CD56+ = 15%, CD3+/CD57+ = 43%, CD8+/CD16+ = 4%, CD8+/CD56+ = 4%, CD8+/CD57+ = 40%. After the LGL expansion the patient never developed cytopenias. Beta 2 microglobulin, protein C and erythrocyte sedimentation rate were elevated, whereas alpha 1-acid glycoprotein and C3/C4 dosage were within normal range. Antinuclear antibody and rheumatoid factor were negative. Two immunoglobulin dosages showed IgG within normal range, IgA slightly lower and IgM below normal range. The protein electrophoresis was normal. The patient was treated with topical corticosteroids and systemic antihistamines for six weeks with partially resolution of the clinical symptoms. Recently, M. Mohty et al Leukemia 2002, identified six cases of CD3+, CD8+, CD57+ T cell lineage LGL proliferation (four polyclonal and two oligoclonal) in a total of 201 consecutive patients transplanted over a period of 7 years. Autoimmune manifestations including polyarthritis and hypergammaglobulinemia were also observed. LGL proliferation was observed in the context of chronic antigenic stimulation associated with recurrent viral infections especially CMV. Moreover, five out of these six high risk patients achieved a long-term complete remission concomitant or following LGL expansion. Our patient developed the LGL expansion after repeated CMV reactivation and is in remission almost one year and a half after the transplant for AML/2^oCR what is in agreement with this series already described. Currently we are investigating the clonal nature of this expansion by PCR of the TCR.

168

INCIDENCE OF VARICELLA ZOSTER VIRUS INFECTION AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION FOR AUTOIMMUNE DISEASES.

Rabelo YS¹, Elias JB¹, Feliciano JVP¹, Stracieri ABPL¹, Moraes DA¹, Darrigo-Junior LG¹, Barros GMN¹, Rodrigues MCO¹, Simões BP², Pieroni F¹

¹Clinical Hospital of the School of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo - Brazil.

²School of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo - Brazil.

Autoimmune diseases have been successfully treated with high-dose immunosuppression followed by autologous stem cell transplantation (auto-SCT). Varicella zoster virus (VZV) infections are common in patients receiving either allo-SCT or auto-SCT for hematologic malignancies. Here we describe the incidence, temporal course, and outcome of VZV infection in 137 consecutive patients submitted to an auto-SCT for autoimmune disease from January 2001 to June 2011 at our Institution. Two patients, one transplanted for bullous pemphigoid and one for Crohn's disease were excluded from the analyses, since both of them died of bacterial sepses before the infusion of the CD 34+ cells. Herpes zoster was defined as the appearance of typical vesicular skin lesions with dermatomal distribution. Disseminated herpes zoster consisted of six skin lesions beyond the boundaries of the primary dermatome and/or visceral involvement. Since we do

not know the pre-transplant VZV serological status of the patients we cannot distinguish between primary infection and reactivation, so we decided to define varicella as vesicular eruption with a generalized onset and no dermatomal distribution. Postherpetic neuralgia was defined as dermatomal pain that persisted for more than 28 days after the onset of infection. All patients received prophylaxis with oral acyclovir from the conditioning regimen until D+60. Thirteen patients (9.6%) developed VZV infection after auto-SCT. Only one patient presented disseminated herpes zoster (0.7%) and none of them developed varicella as defined above or encephalitis. No patient had visceral dissemination. The median time to VZV infection was 321 days (range: 4 to 1333 days). Fifty eight percent and 75% of the cases occurred during the first and second year of the auto-SCT. Nine infections (69%) occurred in multiple sclerosis (MS), two (15.6%) in systemic sclerosis, one (7.7%) in neuromyelitis optica, and one (7.7%) in type I diabetes mellitus transplanted patients. All patients with dermatomal VZV were treated with oral acyclovir 800mg 5 times per day for 7 to 14 days. The patient with disseminated VZV was treated with i. v. acyclovir 15mg/kg 3 times a day for 14 days. Postherpetic neuralgia occurred in three patients (23%). No patient died of VZV infection. No patients with VZV infection had lymphopenia at the diagnosis. The incidence of VZV infection in patients undergoing allo-SCT is reported to be between 16% and 50% and for those undergoing auto-PBSCT for hematologic diseases and solid tumors is between 6% and 18%. Here we report an VZV infection incidence of 9.4% for patients undergoing auto-SCT for autoimmune disease. In **Conclusion:** these patients submitted to auto-SCT for autoimmune disease had similar incidence of VZV infection of those undergoing auto-SCT for hematologic malignancies and solid tumors. So, patients submitted to auto-SCT for autoimmune disease are candidates for studies that could identify different risk groups for VZV infection, and also for studies that develop more effective preventive strategies for prevention of VZV infection in this high-risk subgroup of patients.

171

ANÁLISE DE SEGUNDO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO APARENTANDO IDÊNTICO (TCTH-ALO-ID) EM 42 PACIENTES QUE RECIDIVARAM APÓS PRIMEIRO TCTH NO HEMONÚCLEO REGIONAL DE JAÚ – FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO.

Leite FS¹, Colturato VAR¹, Romanini S¹, Grilo VB¹, Simione AJ¹, Machado CM¹, Azevedo WM¹, Ikoma MRV¹, Souza MP¹, Mauad MA¹

¹Serviço de Transplante de Medula Óssea - Hospital Amaral Carvalho - Jaú-SP

Introdução: A maioria dos pacientes portadores de doenças onco-hematológicas que serão submetidos ao TCTH não atingirão remissão completa. Entretanto, há uma taxa de recidiva significativa após o transplante. Avaliar o perfil de pacientes recidivados sujeitos a segundo TCTH e sua probabilidade de remissão pode contribuir para uma boa terapêutica. **Objetivos:** Avaliar variáveis associadas à sobrevida global (SG) em pacientes que recidivaram pós primeiro TCTH e foram submetidos à segundo TCTH. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo envolvendo a análise de sobrevida global de 42 pacientes submetidos à segundo TCTH após recidiva. Variáveis analisadas: diagnóstico de base (Leucemias Agudas - LA, Leucemia Mielóide Crônica - LMC, Síndrome Mielodisplásica - SMD, Outros), status pré segundo TCTH (remissão completa ou doença em atividade), tipo de condicionamento (mieloablativo ou não), escolha do doador do segundo TCTH (mesmo doador ou novo doador em relação ao primeiro transplante) e, ainda, análise de tempo de recaída pós primeiro TCTH e entre a realização dos transplantes. **Resultados:** os pacientes portadores de LMC, LA e SMD tiveram sobrevida global de, respectivamente, 67%, 32% e 0% após o segundo TCTH (p = 0,560). Os transplantes realizados com novo doador no segun-

do procedimento mostraram SG = 54%, enquanto a utilização do mesmo doador resultou em SG = 27% (p = 0,543). O tipo de condicionamento também não apresentou alteração em sobrevida global com significância estatística: mieloablativo ou não apresentaram SG = 33 e 35%, respectivamente (p = 0,734). O tempo entre os dois procedimentos, quando maior de seis meses resultou em 38% de sobrevida global, enquanto nenhum dos pacientes que foi submetido ao segundo transplante em menos de seis meses sobreviveu (P = 0,000). Status pré segundo TCTH: pacientes em remissão completa tiveram 57% de sobrevida global, contra 9% dos pacientes que se encontravam com doença em atividade (p = 0,004). Tempo de recaída após o primeiro TCTH: seis meses ou mais apresentou SG = 41% pós segundo TCTH, enquanto pacientes que recaíram antes dos seis primeiros meses, apenas SG = 10% (p = 0,009). Pacientes que recidivaram nove meses após o primeiro TCTH e que estavam em remissão completa no momento pré-transplante apresentaram 79% de SG, contra 19% em relação ao outro braço estudado - agrupados os pacientes com recaída em menos de nove meses pós transplante e/ou que não se encontravam em remissão (p = 0,022). **Conclusão:** tempo de recaída após o primeiro transplante de células-tronco hematopoéticas e remissão clínica completa dos pacientes antes de um segundo transplante são fundamentais para resultados positivos.

172

LATE-ONSET NEUTROPENIA AFTER RITUXIMAB PROPHYLAXIS FOR PTLD IN THE UNRELATED ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANT SETTING: CASE REPORT.

Dias JBE¹, Feliciano JVP¹, Barros GMN¹, Stracieri ABPL¹, Moraes DA¹, Rodrigues MCO¹, Darrigo-Junior LG¹, Curciolli AC¹, Simões BP², Pieroni F¹

¹Clinical Hospital of the School of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo - Brazil.

²School of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo - Brazil.

Prophylactic rituximab has been recently employed after an alternative donor transplant to prevent EBV DNA-emia with consequent protection against PTLD. However, several cases of late-onset neutropenia (LON) have been described in relation to its utilization in the treatment of non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and more recently in the treatment of autoimmune diseases. Here we describe three male patients that were transplanted for heavily transfused severe aplastic anemia (SAA) and prophylactic treated for PTLD with rituximab that developed LON. Patients were 15, 40 and 20 years old respectively. All patients were conditioned with FLUCY+ATG. One patient also received 2Gy of TBI. They were infused with >2x10⁸NC/kg. All donors were unrelated 10x10 HLA match with the respective patient. Rituximab was prophylactic prescribed for each patient in a dose ranging from 200mg/m² to 375mg/m² on D+5 after the NC infusion. Two patients received MTX/CSA and one MMF/rapamycin as GVHD prophylaxis. All patients had neutrophils and platelets engraftment before D+30. None of the patients developed GVHD by the current criteria. LON was defined as ANC < 0.5 x 10⁹/L. The beginning of LON was on D+82, D+80 and D+78 for the three patients respectively. The duration of LON was 70 and 87 days for two patients. One patient is currently on day 37 of LON and without resolution. We decided to treat the patients with GCSF five days a week during the LON. All patients presented good response to GCSF. One patient developed diarrhea during the period of the LON that was diagnosed as mild nonspecific lymphocytic colitis by colonoscopy biopsy that resolves spontaneously. No infection was documented during the LON for the patients described. Based on studies with non-Hodgkin lymphoma, the incidence of LON range from 3% to 27%, appears after a median of 38 to 175 days from rituximab dose, and has a duration that ranges from 5 to 77 days (Cattaneo C, et al Leukemia & Lymphoma, 2006; Rozman S, et al

Leukemia & Lymphoma, 2012). The pathogenesis of LON has not been elucidated and several theories have been proposed. Recently Li SC, et al. Am J Hematol 2010 showed that polymorphism in immunoglobulin G Fc receptor FCγRIIIa 158 V/F is associated with LON. Infectious complications during the LON period range from 0 to 64%, and except for some autoimmune diseases treated patients are generally not severe (Wolach O, et al, Curr Opin Hematol 2012). In relation to treatment, myeloid maturation arrest, a frequent finding in the bone marrow of patients with LON, seems to support the treatment of these patients with GCSF since early myeloid precursors carry GCSF receptors. Others authors found that hypogammaglobulinemia was common in these patients, and that LON also resolved following IVIG infusions (Saikia TK, et al, Ann Oncol 2001). In **Conclusion:** here we documented 3 cases of LON related to the rituximab prophylaxis for PTLTD in the setting of unrelated bone marrow transplantation for SAA, emphasizing the apparent favorable course of this recently described complication of rituximab therapy.

173

TCTH HAPLO IDÊNTICO EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOHEMATOLÓGICA REFRAATÁRIA – RELATO DE DOIS CASOS

Macedo MCMA^{1,2,3,4}, Villa PR^{1,2}, Rohr SS^{1,2,3}, Santos MFDD^{1,2,3}, Pereira TDM^{1,2,3}, Ito GM^{1,2,3}, Geraldo BLSS¹, Ferraz PD², Monetta L¹, Silva RL^{1,2,3,4}

¹Bio Sana's Serviços Médicos

²IBCC - Instituto Brasileiro De Controle Do Câncer

³Hospital São Camilo Pompéia

⁴CUSC - Centro Universitário São Camilo

O transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico mieloablativo ou de intensidade reduzida é um tratamento de potencial curativo para uma série de doenças hematológicas malignas. Pacientes que não possuem doadores aparentados compatíveis podem buscar alternativas em: banco de doadores não aparentados, de cordão umbilical, ou doadores aparentados parcialmente compatíveis ou haploidenticos (haplo). Para os que encontram doadores compatíveis no banco de medula resta a dificuldade em viabilizar o TCTH em tempo adequado e hábil, principalmente para casos graves, o que torna esta modalidade muitas vezes inacessível à alguns pacientes. O TCTH haplo aparentado passa a ser uma alternativa viável, dado que potencialmente todos os pacientes compartilham haplótipo com os pais e filhos, entretanto, tem sido associado alto índice de rejeição e de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). **Objetivos:** Relatar dois casos de pacientes portadores de linfoma Hodgkin refratário e leucemia mieloide aguda em terceira remissão parcial pós TCTH. I: 16 anos, masc, diagnóstico de LH clássico E. N, estágio IIXB em 2007. Tratado com ABVDx6 e RDT em manto, evoluiu com progressão da doença em área irradiada 3 meses após término do tratamento. Recebeu resgate com DHAPx3 e ICEx2, obteve resposta parcial e foi submetido a TCTH com condicionamento BEAM. Recaído após o TCTH, nova biópsia revelou LNHGCB, foi tratado com RCHOP/RCOP, obtendo resposta transitória. Houve progressão tumoral em abdome, perihepático e mediastino cuja nova biópsia revisada confirmou LH. Tratado com GIV e não obteve resposta. II: 16 anos, masc, diagnóstico de LMA M2 em 2010. Tratado com D3A7 evoluiu para remissão após o seg. ciclo, sendo consolidado com 2 ciclos de citarabina em altas doses. Apresentou recidiva precoce, sendo resgatado com protocolo MEC evoluiu para segunda remissão, sendo indicado o TCTH autólogo com condicionamento BU/MEL, apresentou segunda recidiva pós TCTH sendo realizado novo resgate com IDA-FLAGx2 sem resposta satisfatória (79% blastos), fez sete dias de azacitidina 100mg/m2 até a viabilização do TCTH. **Método:** o regime de condicionamento e profilaxia da DECH foi realizado conforme descrito por Luznik ET al: ciclofosfamida 14,5mg/Kg/dia no -6 e -5, Fludarabina 30mg/m2/

dia do -6 ao -1 e TBI 200cGy no -1. A profilaxia de DECH foi realizada com ciclofosfamida 50mg/Kg/dia no +3, tacrolimos do D+4 até redução a partir do D+180 e micofenolato mofetil do D +4 a +35. A fonte de células foi periférica. TCTH do paciente I foi realizado em 17/03/2011 e do paciente 2 em 15/05/2012. O primeiro paciente evoluiu com pega medular e apresenta quimera completa (FISH 100%XX) sustentada desde o D +28, apresentou DECH aguda G II e evoluiu com DECH crônica leve sob dose baixa de tacrolimo. Do ponto de vista oncológico evoluiu com remissão completa, com desaparecimento das lesões captantes ao PET-CT a partir do D +135, apresenta ainda alterações de imunidade humoral e celular, porém sem infecções graves. O paciente II evoluiu com pega medular no D+12. No mielograma do D+30 apresenta remissão completa e imunofenotipagem negativa para doença residual mínima. **Conclusão:** O TCTH não mieloablativo haploidentico foi uma alternativa viável para estes pacientes e, até o momento, apresentam resposta oncológica satisfatória sem a ocorrência de DECH ou infecções graves.

172

RELATO DA INCIDÊNCIA DAS PATOLOGIAS E TIPOS DE TMO REALIZADOS DE JUNHO DE 2010 A MAIO DE 2012 NA UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL DE TRANSPLANTES EURYCLIDES DE JESUS ZERBINI

Nunes RFM¹

¹Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini

Introdução: o Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini (HTEJZ), pertencente à rede pública da cidade de São Paulo, conta com uma unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO) com oito leitos, e recebe pacientes de todo Brasil para realização de TMO autólogo e alogênico aparentado. **Objetivo:** relatar dados da incidência das patologias e tipos de TMO realizados de junho de 2010 a maio de 2012 na Unidade de TMO do HTEJZ. **Materiais e Métodos:** trata-se de um estudo baseado na análise de registro de dados dos prontuários de 101 pacientes submetidos a TMO autólogos e alogênicos aparentados no período de junho de 2010 a maio de 2012. **Resultados:** foram realizados 101 transplantes, sendo um total de 19 transplantes em 2010 (10 alogênicos e 9 autólogos); 54 transplantes em 2011 (26 alogênicos e 28 autólogos) e 28 transplantes até maio de 2012 (11 alogênicos e 17 autólogos). Em relação as patologias transplantadas foram: 27 (26,7%) pacientes com mieloma múltiplo; 20 (19,8%) com linfoma não Hodgkin; 20 (19,8%) com leucemia mieloide aguda; 14 (13,9%) com leucemia linfóide aguda; 7 (6,9%) com linfoma Hodgkin; 4 (3,9%) com anemia aplástica grave; 4 (3,9%) com síndrome mielodisplásica; 1 (0,9%) com hemoglobinúria paroxística noturna; 1 (0,9%) com tumor de testículo; 1 (0,9%) com amiloidose; 1 (0,9%) com leucemia linfóide crônica e 1 (0,9%) com esclerose múltipla. **Conclusão:** concluímos que relatar a experiência do nosso serviço, com ênfase no aumento do número de atendimentos realizados no período estudado, é de fundamental importância no momento atual do país onde as necessidades deste procedimento são crescentes.

173

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTIAS PARA DIABETES MELITO DO TIPO 1: ESCALONAMENTO DE REGIME IMUNOABLATIVO

Rodrigues MCO¹, Moraes DA¹, Couri CEB², Farias KCM¹, Stracieri ABPL¹, Barros GMN¹, Pieroni F¹, Zombrilli AF², Elias JB², Simões BP¹

¹Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

²Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

O diabetes melito do tipo 1 é uma doença autoimune, em que ocorre destruição progressiva das células beta pancreáticas, produtoras de insulina. O quadro é subclínico durante sua fase inicial, mas quando aproximadamente 70% da massa de células beta são destruídos, ocorrem manifestações de hiperglicemia, seguidas pelo diagnóstico da doença. Protocolos de imunossupressão agressiva, visando interromper a agressão imunológica vigente, e resgatar a massa remanescente de células beta têm sido investigados, entre eles aqueles de imunossupressão em altas doses, seguidas por infusão de células-tronco. No Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 25 pacientes com diabetes do tipo 1 recém-diagnosticado foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Os pacientes foram condicionados com 200mg/kg de ciclofosfamida e ATG de coelho, recebendo CTH não selecionadas. Após o transplante, vinte pacientes deixaram de usar insulina exógena completamente, mantendo adequado controle glicêmico. Entretanto, após o primeiro ano de seguimento, um número crescente de pacientes voltou a necessitar de insulina e, após seguimento médio de 49,8 meses, somente três pacientes encontravam-se livres de injeções de insulina. Uma análise retrospectiva avaliou o perfil de reatividade de linfócitos T contra antígenos pancreáticos específicos, revelando que pacientes com maior reatividade linfocitária encontravam-se entre aqueles com menor tempo de independência insulínica. Surpreendentemente, o grupo de pacientes mais reativos já apresentava tal perfil desde a fase pré-transplante, não havendo modificação dessa hipereatividade imunológica após o transplante. O estudo, portanto, concluiu que o regime de condicionamento usado foi insuficiente para controlar a autoreatividade celular e motivou a intensificação do esquema quimioterápico para incluir fludarabina às drogas já estabelecidas. Em 2011, um novo protocolo de transplante de células-tronco hematopoiéticas para DM1, cooperativo com participação de centros da América do Norte e Europa, foi iniciado, visando avaliar os efeitos em longo prazo de um regime intensificado de imunossupressão sobre o controle glicêmico e níveis de peptídeo C de pacientes com DM1 recém-diagnosticado.

174

FUSARIOSE INVASIVA E DISSEMINADA EM PACIENTE PÓS TMO ALOGÊNICO PARA LLA-T: RELATO DE CASO

Candolo AA¹, Dias JBE¹, Feliciano JVP¹, Pieroni F¹, Barros GMN¹, Rodrigues MCO¹, Moraes DA¹, Stracieri ABPL¹, Chahud F², Simões BP²

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

²Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

As espécies de *Fusarium* causam um espectro de infecções em humanos desde infecções cutâneas superficiais até infecção invasiva e disseminada, principalmente em imunodeprimidos. O principal fator de risco é o comprometimento do sistema imune com neutropenia e/ou imunodeficiência severa de linfócitos T, e portanto, pacientes que realizam tratamento com transplante de células-tronco hematopoiética estão em maior risco. Paciente de 26 anos, com diagnóstico de LLA T recaída, foi submetido a TMO alogênico aparentado usando protocolo sequencial. No D-2, apresentou surgimento de uma lesão em quarto pododáctilo à esquerda, sendo introduzido cefepime. Após 3 dias, por continuar apresentando platô febril, piora das imagens radiológicas (pneumonia em tomografia de tórax), além de instabilidade hemodinâmica, foi optado por introduzir teicoplanina (paciente com insuficiência renal dialítica) e anfotericina B lipossomal, além da substituição do cefepime para meropenem com transfusão de granulócitos. Isolada em cultura uma *E. coli* sensível a meropenem e mantida terapia antimicrobiana. Como paciente apresentou quadro clínico suspeito de

síndrome de oclusão sinusoidal, houve necessidade de suspensão do metotrexato que seria usado para profilaxia de DECH agudo, e optado por esquema com ciclosporina e metilprednisolona em altas doses. A enxertia de neutrófilos ocorreu no D+15 e como paciente alguns dias depois apresentou rash cutâneo, mantido tratamento com corticoide visando controle de DECH agudo de pele grau 2. Paciente evoluiu bem, porém no D+18 apresentou piora da lesão em quarto pododáctilo com surgimento de área de necrose e pústulas em membros superiores. Devido à alta suspeita clínica de infecção por *Fusarium* pelo aspecto das pústulas, optado por troca de anfotericina por voriconazol, colhido swab de lesão em pé esquerdo, hemoculturas e realizado biópsia de lesão cutânea. No D+24, optado por amputação do pododáctilo. Culturas colhidas do paciente detectaram presença de fungos, posteriormente confirmado como *Fusarium*. Biópsias revelaram infiltração dos tecidos por *Fusarium*. Apesar de uso de voriconazol e múltiplas trocas de cateteres, paciente mantinha-se com hemoculturas persistentemente positivas para o fungo. Ecocardiograma transtorácico estava normal, no momento não era possível fazer transesofágico devido a refratariedade a transfusões de plaquetas. Paciente evoluiu com piora clínica e radiológica, sendo que houve surgimento de novas lesões e turvação visual. A avaliação oftalmológica que ocorreu no D+32 confirmou que havia lesão retiniana à esquerda. O quadro pulmonar se agravou e houve necessidade de IOT sendo o paciente encaminhado a UTI. Optado por terapia anti-fúngica combinada com anfotericina B lipossomal. Paciente mesmo com terapia combinada mantinha hemoculturas positivas para fungo. Realizado ecocardiograma transesofágico que evidenciou 2 vegetações em septo atrial. No D+35, paciente apresentou sangramento cerebral intraparenquimatoso grave, com desvio de linha média, evoluindo a óbito no dia seguinte. O caso exposto ilustra a gravidade de infecção fúngica em pacientes com necessidade de tratamento com TMO alogênico, e mesmo com terapêutica adequada, apresentam alta taxa de mortalidade, inclusive após enxertia da medula óssea, o que reflete também o papel da imunossupressão causada pela corticoterapia sistêmica.

175

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICA AUTÓLOGO APÓS PROTOCOLO DE RESGATE ENVOLVENDO QUATRO FÁRMACOS EM PACIENTE PORTADOR DE MIELOMA MÚLTIPLO REFROTÁRIO - RELATO DE UM CASO.

Macedo MCMA^{1,2,3,4}, Villa PR^{1,2}, Pereira TDM^{1,2,3}, Rohr SS^{1,2,3}, Santos MFDD^{1,2,3}, Ferraz PD², Ito GM^{1,2,3}, Monetta L¹, Geraldo BLSS¹, Silva RL^{1,2,3,4}

¹BIO Sana's Serviços Médicos

²IBCC - Instituto Brasileiro De Controle Do Câncer

³Hospital São Camilo Pompéia

⁴CUSC - Centro Universitário São Camilo

INTRODUÇÃO: Para pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo (MM) a combinação de fármacos, como os esquemas dexametadona e talidomida, VAD, associações com bortezomibe, e lenalidomida promove na maioria dos casos boa resposta, porém alguns pacientes são refratários aos esquemas clássicos que envolvem estes fármacos. Nestes pacientes, há dificuldade na consolidação com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) principal terapia aplicada com o objetivo de prolongar a vida e otimizar a sua qualidade de vida. **Objetivo:** Relatar caso de paciente jovem portador de MM refratário a vários esquemas terapêuticos, que alcançou boa resposta após a utilização de esquema envolvendo talidomida, dexametasona, bortezomibe e doxorubicina lipossomal, permitindo a viabilização do TCTH e proporcionando fase de platô. **Paciente e Métodos:** 51 anos, masculino, diagnóstico MM IgG Kappa, como lesão lítica no corpo da

vértebra L3 em 12/2008. Em 01/2009 iniciou tratamento com dexametasona e talidomida, e radioterapia em região lombar. Avaliação de 04/2009 apresentou progressão da doença com mielograma mostrando 63% de plasmócitos. Foi iniciado VAD e após quatro ciclos a avaliação mostrava mielograma com 32% de plasmócitos. Devido a resposta insatisfatória, foram realizados quatro ciclos de bortezomibe 1,3mg/m² nos dias 1,4,8 e 11 e talidomida 100mg/dia, porém, paciente não apresentou resposta satisfatória, além de diversas complicações infecciosas. Em avaliação de 06/2010, o mielograma apresentava 37% de plasmócitos. Por se tratar de um paciente refratário aos principais esquemas terapêuticos para MM e com a intenção de reduzir a carga tumoral antes do TCTH, foi iniciado esquema terapêutico que consistia em: bortezomibe 1,3mg/m²D1,D4,D8 e D11; doxorubicina lipossomal 30mg/m²no D4; dexametasona 40mg/dia por 4 dias e talidomida 400mg/dia (Harousseau JL,2008 modificado). Realizados três ciclos, o paciente apresentou resposta satisfatória com redução importante do número de plasmócitos, permitindo a realização do auto TCTH. Após cinco dias de estímulo com filgrastim 10mcg/kg/dia, o paciente realizou coleta de células-tronco hematopoiéticas que resultou em 2,2x10⁶células CD34+/Kg. O condicionamento foi realizado com melfalano 200mg/m². O TCTH foi realizado em 10/2010 e a enxertia ocorreu no D+12. Em avaliação de 05/2012 o mielograma apresentava 7% de plasmócitos. Tendo em vista a estabilidade do quadro, o paciente foi mantido em uso de talidomida continuamente. **Conclusão:** Em situação onde o MM mostra-se refratário aos esquemas clássicos, há possibilidade de se utilizar a associação de doxorubicina lipossomal, bortezomibe, dexametasona e talidomida como protocolo de resgate seguido de TCTH autólogo, no entanto, há necessidade de um maior número de casos para confirmarmos os resultados obtidos.

176

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO EM LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B – EXPERIÊNCIA DA UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL A. C. CAMARGO – SÃO PAULO - BRASIL

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Silva MJBE¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: O prognóstico é reservado para pacientes com Linfoma não Hodgkin Difuso de Grandes Células B (LNHDGCB) que não atingem remissão completa após a 1ª linha de tratamento ou recidivados. Apenas 20-30% obtêm sobrevida prolongada com QT convencional. O transplante de células-tronco-hematopoiéticas (TCTH) autólogo é a terapia de escolha para pacientes em primeira recidiva e quimiossensíveis. **Métodos:** Entre julho de 2005 a maio de 2011, 51 pacientes com LNH foram submetidos consecutivamente ao 1º TCTH, sendo: LNHDGCB= 27, Linfoma do Manto= 8, LNH T= 8, Linfoma Folicular= 3, Linfoma de Burkitt= 2, Linfoma Anaplásico= 1, Linfoma inclassificável entre LNHDGCB e Linfoma de Hodgkin= 1 e Linfoma B SOE=1. O objetivo desse estudo foi analisar, retrospectivamente, dados clínicos e laboratoriais dos 27 pacientes com LNHDGCB. Os critérios de inclusão foram pacientes com LNHDGCB submetidos ao 1º TCTH autólogo num serviço terciário de oncologia. A sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) foram obtidas através do método de Kaplan-Meier. **Resultados:** A idade mediana dos pacientes foi 49 anos (22 a 65 anos), 55% eram homens. O TCTH foi realizado em 2º, 3º e 4ª linha de tratamento em 70%, 19%, 11% respectivamente. Oitenta e cinco por cento dos pacientes fizeram uso de rituximabe previamente ao TCTH. A maioria dos pacientes (96%) foi considerada quimiossensível pré-TCTH (74% em resposta completa e 22% em resposta parcial). A fonte de células-tronco hematopoiéticas foi periférica em 81%, PBSC+MO

em 15% e medula óssea em 4%. O BEAM foi o esquema de condicionamento em 48% dos casos, CBV em 44% e ivBuCyVP em 8%. Dois pacientes faleceram nos primeiros 100 dias, sendo 1 por infecção e outro por neoplasia, resultando numa mortalidade relacionada ao tratamento de 0% em 30 dias e 3,7% em 100 dias. Em 2 anos e 5 anos a SLP foi 62,7% e 62,7%, respectivamente. A SG em 2 anos e 5 anos foi 65,7% e 65,7% respectivamente. **Conclusão:** A SLP e a SG foram compatíveis com publicações internacionais. Portanto, o TCTH é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento de pacientes com LNHDGCB em nosso meio. Devido a grande semelhança entre a SLP e SG, novas drogas ou modalidades de TCTH alogênico devem ser exploradas no intuito de melhorar o prognóstico dos pacientes que recaem após TCTH autólogo.

177

TMO NA ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND: UMA REVISÃO

Ferraz ST¹

¹Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

A anemia de Blackfan Diamond pode ser definida como uma aplasia de células vermelhas hereditária, rara, e heterogênea do ponto de vista clínico e genético. Os casos clássicos ocorrem na incidência de 7 para cada um milhão de nascidos vivos, mas casos não clássicos, com fenótipos variáveis, tem sido descritos em adultos e crianças. A fisiopatologia da anemia de Blackfan Diamond costuma ser descrita como um defeito celular no qual os progenitores eritróides são muito sensíveis a apoptose, resultando em falha na eritropoiese. Além da falência medular, podem ocorrer anomalias congênitas e pré disposição a neoplasias. O principal tratamento é realizado com o uso de corticoterapia, porém alguns pacientes são refratários e mantêm dependência transfusional. O transplante de medula óssea alogênico é a única terapia curativa possível, porém suas indicações ainda são muito controversas. A própria raridade da patologia dificulta grandes estudos sobre o tema, e os dados da literatura são insuficientes em aspectos como o condicionamento ideal e a melhor fonte de células-tronco. O objetivo desse trabalho foi revisar a literatura existente, na tentativa de aprofundar o conhecimento a respeito do tema, para que as decisões quanto a indicação e a condução do transplante tornem-se mais simples e adequadas. Os dados dos estudos revisados mostram que os resultados mais seguros são obtidos na idade de 2 a 5 anos, com doadores aparentados, e que o transplante de doadores não aparentados deve ficar restrito a situações em que há evidências de evolução para síndrome mielodisplásica ou leucemia mielóide aguda. No entanto, fica claro que mais estudos sobre o tema ainda são necessários e que registros nacionais e internacionais de casos são essenciais para que o conhecimento dessa patologia e de seu tratamento possa ser aprimorado.

178

PAPEL DA LEVOFLOXACINA NA PROFILAXIA DE NEUTROPENIA FEBRIL DURANTE A MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO

Camandoni VO¹, Paivajr TF¹, Silva CSS¹, Pereira AAR¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: A mobilização de células-tronco hematopoiéticas é uma das etapas mais importantes no processo de transplante autólogo de medula óssea. Nesta fase, a neutropenia febril é comum, dificultando e aumentando os custos da coleta, além de muitas vezes prejudicar a qualidade do produto coletado. O uso de antibiótico pro-

filático já demonstrou reduzir a ocorrência de neutropenia febril em pacientes durante TMO, pacientes com leucemia aguda recebendo esquema de indução e tumores sólidos, entretanto sem reduzir a mortalidade na maioria dos estudos. O objetivo desse estudo foi avaliar o papel da profilaxia com levofloxacina no contexto de mobilização e coleta de stem cell para transplante autólogo. **Método:** Estudo observacional de coorte retrospectiva. Realizamos o levantamento da frequência de neutropenia febril entre pacientes submetidos à mobilização e coleta de stem cell que receberam levofloxacina profilático e comparamos com o mesmo perfil de pacientes, mas que não fizeram uso de levofloxacina profilático. **Resultados:** Dos 199 pacientes analisados, 82 eram portadores de Mieloma Múltiplo, 49 Linfoma de Hodgkin, 58 Linfoma não Hodgkin e 10 tinham outras doenças oncológicas. Cento e dez pacientes não receberam nenhum tipo de antibiótico durante a fase de mobilização e 89 receberam levofloxacina (dose de 500mg VO, 1x dia) do D7 da quimioterapia até a recuperação de neutrófilos (>1000 µL). G-CSF 10µg/Kg ao dia foi iniciado no D5 e mantido até a coleta de stem cell. A incidência de neutropenia febril foi de 34,5% entre os pacientes que não receberam a profilaxia e de 11,2% entre os pacientes que receberam a profilaxia (p= 0,001 Fisher's test). Entre os pacientes sem profilaxia e que tiveram neutropenia febril, 26,3% já estavam fazendo a mobilização internados, e tiveram seu período de internação prolongado, em média, por 7 dias, enquanto 73,7% que estavam fazendo a mobilização em regime ambulatorial foram hospitalizados para terapia antimicrobiana endovenosa, com tempo médio de internação de 9 dias. Por outro lado, no grupo de pacientes que receberam profilaxia, 100% dos que tiveram neutropenia febril necessitaram hospitalização para uso de antibiótico endovenoso, com mediana de permanência de 7 dias. Nenhuma toxicidade foi relatada associada ao uso da levofloxacina. **Conclusão:** A incidência de neutropenia febril foi reduzida em aproximadamente 68% devido à profilaxia com levofloxacina, com significância estatística. A decisão sobre o uso de profilaxia com levofloxacina deve levar em conta a redução da necessidade ou prolongamento da internação, menor uso de antibiótico de amplo espectro, redução de custos versus a preocupação em relação à resistência antimicrobiana.

179

INFECÇÃO POR NOCARDIA EM PACIENTE PÓS TMO ALOGÊNICO POR LMC: RELATO DE CASO

Feliciano JVP¹, Dias JBE¹, Darrigo-Junior LG¹, Pieroni F¹, Barros GMN¹, Stracieri ABPL¹, Rodrigues MCO¹, Moraes DA¹, Curcioli ACJV¹, Simões BP²

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

²Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Nocardia é um actinomiceto aeróbio que habitualmente é encontrado no solo, sendo que a infecção em humanos acontece mais frequentemente por meio das vias aéreas. Apresentam características de resistência a terapia antimicrobiana, sendo necessário tratamento a longo prazo e são capazes de causar infecções graves disseminadas, principalmente em pacientes imunodeprimidos. **Relato de caso:** Paciente masculino, 35 anos, portador de leucemia mielóide crônica desde agosto de 2008, classificado como em crise blástica mielóide. Realizadas duas induções de remissão com daunorrubicina e citarabina, associadas a dasatinibe 140mg/dia, visto que paciente apresentava mutação F359V. Após duas induções, paciente encaminhado ao TMO alogênico em manutenção com dasatinibe, em segunda fase crônica. Realizou protocolo CyTBI com ATG sendo sua infusão de células em 31/01/2011 dose de 4,9x10⁶ CD34+/Kg. Como intercorrências, apresentou DECH agudo de pele grau 2 e reativação de CMV além de DECH crônico de pele, fígado e mucosa oral tratado com corticóide e tacrolimus.

mus. Em reavaliação ambulatorial do D+300, apresentou febre de 37,8oC cujo foco pulmonar (múltiplos nódulos) foi evidenciado em tomografia e suspeitado de infecção fúngica. Na ocasião, como imunossupressor usava tacrolimus e prednisona para tratamento de DECH crônico (80mg por dia de prednisona na ocasião – semana 15 de tratamento). Iniciado tratamento com voriconazol porém paciente mantinha picos febris com piora radiológica. Optado por troca de anti-fúngico por anfotericina B lipossomal e cobertura para bactérias com levofloxacina. Biópsia pulmonar diagnóstica foi realizada no D+318 que revelou parênquima comprometido por exsudato fibrinoso abundante com focos em organização, formando microabscessos. Cultura do material revelou bacilo gram positivo ramificado, identificado como Nocardia ssp, sensível para amoxicilina-clavulanato, sulfametoxazol-trimetoprim e amicacina. Iniciado sulfametoxazol-trimetoprim no D+324 e 4 dias após entrou em insuficiência respiratória com necessidade de IOT, encaminhado ao CTI da instituição e optado por terapia combinada com sulfametoxazol-trimetoprim e amicacina. Com boa evolução, teve alta do CTI no D+341. Optado por continuidade do tratamento com monoterapia com sulfametoxazol-trimetoprim porém, devido a pancitopenia relacionada a droga, completou 54 dias de tratamento e transicionado para amoxicilina-clavulanato ambulatorial. Tomografias de tórax controle revelaram melhora progressiva das lesões pulmonares e mantido tratamento com antibioticoterapia por 120 dias, além dos 54 dias completos de sulfametoxazol-trimetoprim. **Discussão:** Nocardia é um germe que causa infecção oportunista em imunodeprimidos e pode se apresentar com clínica variável, desde infecção localizada, principalmente em sítio pulmonar, até infecção disseminada. As hemoculturas raramente são positivas e o germe é de difícil identificação, sendo necessário muitas vezes procedimentos invasivos para o diagnóstico. É necessária terapia de longo prazo, ainda sem muito consenso na literatura, porém com duração mínima de 6 meses. O caso acima ilustra a gravidade da infecção pulmonar de Nocardia em paciente com imunossupressão por corticóide pós TMO alogênico e sucesso terapêutico com combinação de drogas inicialmente e manutenção de tratamento ambulatorial após estabilização clínica com monoterapia.

180

ESTUDO COMPARATIVO DOS MARCADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADOS A MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULA-TRONCO HEMATOPOÉTICA (TCTH) ALOGÊNICO

Khouri VY¹, Stracieri ABPL¹, Oliveira MC¹, Moraes DA¹, Pieroni F¹, Barros GMN¹, Jr AAJ², Simões BP¹, Voltarelli JC¹

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)

²Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

A mucosite oral (MuO) é um processo patológico caracterizado pelo dano a mucosa da cavidade bucal e é causada pela ação da quimioterapia e radioterapia utilizadas no tratamento oncológico. Acomete pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia, radioterapia e também, pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) com regime de condicionamento mieloablativo. Várias terapêuticas foram testadas para prevenir e tratar a MuO, sendo uma das mais recentes o laser de baixa intensidade que tem como efeitos: analgesia, antiinflamatória e reparação tecidual. O objetivo desse trabalho foi avaliar a influência dos marcadores do estresse oxidativo, na saliva, sobre a intensidade da MuO, nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico e tratado com laserterapia, na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Participaram do presente estudo pacientes que receberam a administração de regime de condicionamento mieloablativo

para a realização do TCTH alogênico para doenças hematológicas e onco-hematológicas. Os pacientes participantes apresentavam idade igual ou acima de 12 anos. Foram selecionados 10 pacientes, sendo divididos em 2 grupos: grupo I (laserterapia) (N= 5) e grupo II (luz placebo) (N= 5). O grupo I foi irradiado com o laser de AlGaInP (660 nm), com potência de 15 mW, na dose de 3,8 J/cm², tempo 10 segundos, desde o início do regime de condicionamento até a enxertia das células-tronco infundidas. Sendo que o grupo II foi irradiado com a luz placebo, nas mesmas condições descritas acima. Foi utilizada a escala da World Health Organization (WHO) que avalia os sinais e sintomas da MuO, na cavidade bucal. Foram coletadas amostras de saliva, antes do regime de condicionamento e no nadir da neutropenia. Utilizando técnicas espectrofotométricas, foram analisados alguns marcadores do estresse oxidativo, como a glutatona reduzida (GSH) que é um antioxidante e o malonaldeído (MDA) produto tóxico proveniente da peroxidação lipídica (dano oxidativo). Foi utilizado na análise estatística, o modelo de regressão linear com efeitos mistos, adotando-se o nível de significância $p < 0,05$. Os resultados clínicos mostraram diminuição da gravidade da MuO, no grupo I em relação ao grupo II. Conforme a escala de WHO, 80% dos paciente do grupo I evoluíram com grau 2, enquanto no grupo II, 40% evoluíram com grau 2-3 (grau intermediária), 40% (grau 3) e apenas 20% (grau 2). Analisando os níveis dos marcadores do estresse oxidativo, observamos um aumento do produto do estresse oxidativo (MDA) em ambos os grupos, enquanto o produto antioxidante GSH reduziu-se significativamente apenas no grupo não submetido à laserterapia. Foi concluído que o laser de baixa intensidade foi eficaz, clinicamente, na diminuição da MuO e que seu mecanismo de ação parece estar ligado à preservação de substâncias antioxidantes.

181

A ATIVIDADE FÍSICA NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Carlucci VDS¹, Silveira RCCP¹, Braga FTMM¹, Garbin LM¹

¹Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Introdução: os pacientes onco-hematológicos submetidos a altas doses de quimioterapia, seja para tratamento de suas doenças de base ou para realização do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) sofrem com diversos efeitos adversos. Entre esses efeitos adversos estão a neutropenia febril, mucosite, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, fadiga física e mental e diminuição da capacidade do estado funcional do paciente. Estudos apontam que a atividade física em pacientes internados pode ser uma estratégia efetiva para melhorar alguns desses aspectos como o aumento de células sanguíneas de defesa, capacidade funcional, redução da severidade de dor, diminuição dos níveis de ansiedade, fadiga e consequentemente diminuição do período de internação. **Objetivo:** sintetizar as evidências relacionadas atividade física realizada por pacientes onco-hematológicos adultos submetidos a altas doses de quimioterapia seguida ou não do TCTH. **Método:** revisão narrativa da literatura. **Resultados:** a amostra foi constituída por sete estudos primários que abordaram a relação da atividade física com a melhoria dos sinais e sintomas comumente apresentados por pacientes submetidos ao TCTH, como a ansiedade, a depressão e o bem estar. Além disso, foi abordada a relação da fadiga e atividade física na melhora da sensação do bem estar e consequentemente na qualidade de vida. Os estudos primários incluídos eram ensaios clínicos controlados randomizados e realizados por enfermeiros. Em relação às atividades físicas realizadas propostas as mesmas foram consideradas de baixo impacto. Dentre essas cita-se o alongamento no leito utilizando bandas elásticas, o relaxamento respiratório, a atividade multimodal que foi o exercício de relaxamento progressivo associado a psicoeducação que consistiu em técnicas de terapia

comportamental e cognitiva realizadas cinco dias por semana para ajudar os pacientes adaptarem-se ao diagnóstico e tratamento; além disso, tais atividades foram prescritas de acordo com a capacidade dos sujeitos avaliados. O impacto dessas atividades foi analisado por meio de exames laboratoriais (contagem de células sanguíneas de defesa), identificação do estado de ansiedade, depressão e fadiga, por meio de instrumentos validados. A mensuração dessas variáveis ocorreu em três períodos distintos, ou seja, antes do início do condicionamento, durante o transplante e até seis meses após sua realização. **Conclusão:** a atividade física em pacientes que são submetidos ao TCTH proporciona melhora nos índices de qualidade de vida bem como reduz os níveis de ansiedade, depressão e fadiga além de melhorar a capacidade funcional. Assim, tais resultados sugerem que o manejo e controle dos efeitos adversos da terapêutica e a fadiga são uma rotina importante que deve ser adotada no cuidado diário desse paciente.

182

AUSÊNCIA DE DIFERENÇA NA SOBREVIDA APÓS TCTH AUTÓLOGO PARA PACIENTES COM LINFOMA OU MIELOMA TRATADOS PELO SUS VERSUS CONVÊNIO/PARTICULAR: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL AC CAMARGO – SP – BRASIL

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Silva MJBE¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Diferenças entre pacientes tratados pelo SUS ou convênio/particular existem na prática em diversas doenças e contextos no Brasil, como possível atraso para realizar o diagnóstico e detectar recidiva, maior dificuldade para acesso às medicações de última geração e métodos de imagem de última geração, como PET-CT. Se, e qual impacto, essas diferenças trazem no resultado global do tratamento é incerto para pacientes com Mieloma e Linfoma submetidos ao TCTH autólogo. **Métodos:** Avaliar de forma retrospectiva e comparar a sobrevida livre de recidiva (SLR) e sobrevida global (SG) de pacientes com Mieloma Múltiplo (MM), Linfoma não Hodgkin (LNH) e Linfoma de Hodgkin (LH) submetidos ao TCTH autólogo pelo SUS versus convênio/particular (Conv). A SLR e SG foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Entre fev/2005 a mai/2011 154 pacientes foram submetidos ao primeiro TCTH autólogo, sendo 44 (28%) pelo SUS e 110 (72%) pelo Conv. O diagnóstico mais freqüente foi MM com 56 pacientes [17 (30%) SUS e 39 (70%)], seguido por LNH com 51 pacientes [10 (20%) SUS e 41 (80%) Conv] e LH com 47 pacientes [17 (36%) SUS e 30 (64%) Conv]. Não houve diferença entre tratamento pelo SUS versus Conv na população geral com SLR em 2 anos de 68% e 58%, em 5 anos de 58% e 42% ($p=0,27$) e SG em 2 anos de 72% e 72%, em 5 anos de 72% e 66%, respectivamente ($p=0,76$). Não houve diferença significativa quando foram analisados os subgrupos de forma isolada: MM com $p=0,13$ para SLR e $p=0,49$ para SG; LNH + LH com $p=0,80$ para SLR e $p=0,95$ para SG. **Conclusão:** Pacientes tratados pelo SUS não apresentam pior sobrevida quando submetidos ao TCTH autólogo em nosso serviço.

183

PROTOCOLO DE INTENSIDADE REDUZIDA (FLUBU) NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO PARA DOENÇA FALCIFORME: RESULTADOS PRELIMINARES.

Barros GMN¹, Stracieri ABPL¹, Pieroni F¹, Rodrigues MCBO¹, Moraes DA¹, Dias JBE¹, Feliciano JVP¹, Junior LGD¹, Curcioli ACVJ¹, Simões BP¹

¹Hospital das Clínicas - FMRP - USP

Introdução: As doenças falciformes (DF) compõem um grupo de doenças de comportamento clínico variável cujo tratamento preventivo das crises vaso-oclusivas (CVO) restringe-se, até o momento, ao uso da hidroxiurea (HU) e das transfusões sanguíneas crônicas. Embora estas modalidades de tratamento tenham seu papel, ambas possuem efeitos adversos que limitam seu uso continuado. O transplante de medula óssea (TMO) alogênico é a única opção terapêutica curativa para pacientes com fenótipos graves. Para isto diversos protocolos de condicionamento tem sido empregados com destaque para os protocolos mieloablativos que produziram os melhores resultados. Em 2011, o grupo francês apresentou uma grande série de casos no Congresso Europeu de TMO. Foram transplantados 144 pacientes, em sua maioria crianças (mediana de 9 anos) por diversas indicações, principalmente vasculopatia cerebral (89) e CVO (41). O condicionamento utilizado foi o BuCy com adição de ATG e a fonte de células predominante foi a medula óssea. Praticamente todos os pacientes enxertaram (142/144), DECH aguda maior ou igual a grau III foi observada somente em 4,9% dos casos e DECH crônica em 9,7%; ocorreram 6 óbitos, sendo 4 relacionados a DECH, 1 por AVC hemorrágico e 1 caso por sepse grave no período da aplasia. Com uma mediana de seguimento de 3,1 anos, o grupo francês observou sobrevida livre de eventos de 95,8%. Objetivo primário: Demonstrar que o protocolo de intensidade reduzida FLUBU é capaz de produzir resultados semelhantes ao BuCy especialmente em pacientes não pediátricos. **Metodologia:** Foram selecionados pacientes com fenótipos graves de DF, sem limitação de idade, com doadores familiares HLA-identícos. O condicionamento incluiu Fludarabina (120 mg/m² em 4 dias) e Bussulfan (12 mg/Kg em 12 doses) e para a profilaxia de DECH ATG de coelho (4,5 mg/Kg dose total), Ciclosporina e Metotrexate nas doses habituais. **Resultados:** Foram transplantados até o momento 7 pacientes, sendo 4 homens e 3 mulheres, com idade mínima de 12 anos e idade máxima de 34 anos (mediana de 20 anos). As indicações de TMO foram AVC (3), CVO graves refratárias a HU (3), síndrome torácica aguda (3), priapismo (1) e aloimunização contra Ag de alta frequência (1), ressaltando que alguns pacientes apresentaram mais de uma indicação. O tempo de seguimento variou de 49 a 1311 dias; como fonte de células-tronco predominou medula óssea (6/7); todos os pacientes enxertaram e mantiveram quimerismo completo; nenhum paciente apresentou DECH aguda maior ou igual a grau III e DECH crônica; não houve nenhum óbito relacionado ao TMO, somente a paciente número 2 morreu por AVC hemorrágico no dia+416; os demais estão vivos e sem qualquer manifestação de DF, incluindo 2 pacientes com doador traço. **Conclusão:** Estes casos demonstram que o protocolo de intensidade reduzida FLUBU é capaz de produzir enxertia sustentada, com baixíssima toxicidade relacionada ao procedimento e de DECH mesmo em pacientes de faixas etárias mais avançadas. Estes resultados serão consolidados nos próximos anos a medida que novos pacientes forem incluídos no modelo de estudo multicêntrico em processo de estruturação.

184

LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LNHDGCB), REFATÓRIO PRIMÁRIO À QUIMIOTERAPIA, RESGATADO APÓS A QUINTA LINHA DE TRATAMENTO COM R-GEMOX SEGUIDO DE QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA EM ALTAS DOSES E TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS PERIFÉRICAS

Vieira GMM¹, Camandoni VO¹, Moura FL¹, Paivajr TF¹, Lima VCC¹, Rodrigues NAF¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Paciente de 53 anos, do sexo feminino, previamente hígida, diagnosticada com LNHDGCB, estadió IVSA (linfonomegalias cervicais, supraclaviculares, mediastinais, axilares, retroperitoneais, ilíacas e inguinais, baço e medula óssea acometidos), IPI ajustado para a idade de alto risco, sem resposta a quatro linhas consecutivas de quimioterapia na ordem a seguir: R-CHOP21 x3 ciclos, R-ICE x3, R-DHAP x2, R-Mini-BEAM x1. A paciente foi submetida a mobilização de CTHP após 3ºR-ICE, com coleta de 3,64x10⁶ células CD34/kg e como complicações do tratamento quimioterápico apresentou vários episódios de neutropenia febril com necessidade de hospitalização e após ciclo de R-Mini-BEAM desenvolveu provável aspergilose, por apresentar febre, imagem compatível à TC de tórax, galactomana sérica elevada e resposta clínica ao tratamento anti-fúngico. A partir deste momento, devido à intercorrência infecciosa grave e ao fato de a doença linfoproliferativa não apresentar resposta em avaliação por exame de imagem, foi optado por pausar o tratamento, priorizando a recuperação da infecção pulmonar e após controle desta, foi reiniciado tratamento com regime de QT menos tóxico, R-GEMOX a cada 21 dias com objetivo de prolongar a sobrevida. Mantido o uso de voriconazol. Após o 3ºciclo de R-GEMOX a paciente apresentou remissão completa com involução das adenomegalias, esplenomegalia e PET-CT negativo e biópsia de medula óssea livre de infiltração. Prosseguiu-se o tratamento com o TCHT autólogo, se optando por regime de condicionamento mieloablativo com busulfan endovenoso 0,8mg/Kg/dose a cada 6 horas por 14 doses, seguido de etoposide 60mg/Kg em infusão de 36 horas e ciclofosfamida 60mg/Kg/dia em 2 dias. A paciente evoluiu sem complicações e apresentou pega medular no D+11. Se encontra há 15 meses sem evidência de recaída. **Discussão:** O prognóstico de pacientes com LNHDGCB refratários primários a tratamento com imunoquimioterapia R-CHOP é ruim e esses pacientes se beneficiam de tratamento com quimioterapia em altas doses e transplante autólogo de CTHP desde que sejam quimiossensíveis a regime de quimioterapia de resgate. No caso exposto a paciente não respondeu a 3 protocolos de resgate, obtendo resposta completa com esquema R-GEMOX, que por ser menos tóxico, geralmente é reservado a pacientes idosos e ou com comorbidades não candidatos ao transplante. Também é discutível o benefício do rituximabe no tratamento de resgate de tais pacientes tratados previamente com R-CHOP, pois dados de literatura mostram que são os pacientes que menos se beneficiam. Devemos enfatizar que a mobilização precoce de CTHP durante a 2ª linha de tratamento pode ter beneficiado a paciente, pois permitiu a coleta de um número adequado de CTHP para o transplante, fato que poderia não ter ocorrido se fossemos esperara resposta à quimioterapia. Por último, o uso de um regime mieloablativo (BuCyE) pode ser mais eficaz em pacientes com antecedente de doença refratária primária do que regimes mieloablativos de intensidade reduzida mais comumente utilizados, como o BEAM.

cas e inguinais, baço e medula óssea acometidos), IPI ajustado para a idade de alto risco, sem resposta a quatro linhas consecutivas de quimioterapia na ordem a seguir: R-CHOP21 x3 ciclos, R-ICE x3, R-DHAP x2, R-Mini-BEAM x1. A paciente foi submetida a mobilização de CTHP após 3ºR-ICE, com coleta de 3,64x10⁶ células CD34/kg e como complicações do tratamento quimioterápico apresentou vários episódios de neutropenia febril com necessidade de hospitalização e após ciclo de R-Mini-BEAM desenvolveu provável aspergilose, por apresentar febre, imagem compatível à TC de tórax, galactomana sérica elevada e resposta clínica ao tratamento anti-fúngico. A partir deste momento, devido à intercorrência infecciosa grave e ao fato de a doença linfoproliferativa não apresentar resposta em avaliação por exame de imagem, foi optado por pausar o tratamento, priorizando a recuperação da infecção pulmonar e após controle desta, foi reiniciado tratamento com regime de QT menos tóxico, R-GEMOX a cada 21 dias com objetivo de prolongar a sobrevida. Mantido o uso de voriconazol. Após o 3ºciclo de R-GEMOX a paciente apresentou remissão completa com involução das adenomegalias, esplenomegalia e PET-CT negativo e biópsia de medula óssea livre de infiltração. Prosseguiu-se o tratamento com o TCHT autólogo, se optando por regime de condicionamento mieloablativo com busulfan endovenoso 0,8mg/Kg/dose a cada 6 horas por 14 doses, seguido de etoposide 60mg/Kg em infusão de 36 horas e ciclofosfamida 60mg/Kg/dia em 2 dias. A paciente evoluiu sem complicações e apresentou pega medular no D+11. Se encontra há 15 meses sem evidência de recaída. **Discussão:** O prognóstico de pacientes com LNHDGCB refratários primários a tratamento com imunoquimioterapia R-CHOP é ruim e esses pacientes se beneficiam de tratamento com quimioterapia em altas doses e transplante autólogo de CTHP desde que sejam quimiossensíveis a regime de quimioterapia de resgate. No caso exposto a paciente não respondeu a 3 protocolos de resgate, obtendo resposta completa com esquema R-GEMOX, que por ser menos tóxico, geralmente é reservado a pacientes idosos e ou com comorbidades não candidatos ao transplante. Também é discutível o benefício do rituximabe no tratamento de resgate de tais pacientes tratados previamente com R-CHOP, pois dados de literatura mostram que são os pacientes que menos se beneficiam. Devemos enfatizar que a mobilização precoce de CTHP durante a 2ª linha de tratamento pode ter beneficiado a paciente, pois permitiu a coleta de um número adequado de CTHP para o transplante, fato que poderia não ter ocorrido se fossemos esperara resposta à quimioterapia. Por último, o uso de um regime mieloablativo (BuCyE) pode ser mais eficaz em pacientes com antecedente de doença refratária primária do que regimes mieloablativos de intensidade reduzida mais comumente utilizados, como o BEAM.

185

IMPACTO DO GRAU DA MUCOSITE NO RISCO DE RECAÍDA E SOBREVIDA A LONGO PRAZO EM PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN, LINFOMA DE HODGKIN E MIELOMA MÚLTIPLO SUBMETIDOS A TCHT AUTÓLOGO: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL AC CAMARGO – SP – BRASIL

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Silva MJBE¹, Rodrigues GHC¹, Guollo A¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Melo LMMP¹, Lima VCC¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Mucosite é uma das mais importantes e limitantes complicações do TCHT autólogo e sua gravidade está relacionada com performance status do paciente, status nutricional e dose da quimioterapia/ Kg do paciente. A mucosite está associada com aumento do tempo de internação, uso de opióide, uso de nutrição parenteral total (NPT) e aumento na incidência de infecções oportunistas, entretanto, os dados na literatura em relação a sobrevida são inconclusivos. O objetivo desse estudo foi avaliar a ocorrência e o grau da mucosite e sua correlação com a sobrevida livre de reci-

diva (SLR) e sobrevida global (SG) a longo prazo em pacientes com Linfoma não Hodgkin (LNH), Linfoma de Hodgkin (LH) e Mieloma Múltiplo (MM) submetidos a TCTH. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo de 154 pacientes com LNH, LH ou MM submetidos ao primeiro TCTH entre fev/2005 e mai/2011 com avaliação da mucosite, a qual foi graduada prospectivamente pela escala da OMS. De forma rotineira, conforme protocolo institucional, todos os pacientes receberam terapia profilática para mucosite com laser de baixa intensidade. A SLR e SG foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. **Resultados:** Na população total de 154 pacientes, 138 (90%) tiveram mucosite grau 0-2, enquanto 16 pacientes (10%) apresentaram grau 3-4. Não houve diferença na SLR ($p=0.70$), nem em SG ($p=0.54$) em relação ao grau da mucosite. Em 47 pacientes com LH, a incidência de mucosite grau 0-2 em 40 pacientes (85%) e grau 3-4 em 15 pacientes (15%), sendo a SLR em 3 anos foi de 58% e 40% ($p=0.56$), respectivamente e a SG em 3 anos de 68% e 28% ($p=0.005$). CBV foi utilizado em 55% e BEAM em 45% dos casos. Em 51 pacientes com LNH, mucosite grau 0-2 ocorreu em 47 (92%) e grau 3-4 em 4 (8%), não havendo diferença em SLR 3 anos (57% versus 75%, $p=0.73$), nem SG 3 anos (60% versus 75%, $p=0.87$). O condicionamento usado foi BEAM em 55%, CBV em 41% e BUevCyVP em 4% dos casos. Entre 56 paciente com MM, mucosite grau 0-2 ocorreu em 48 (86%), e grau 3-4 em 8 (14%), sem diferença em SLR 3 anos (46% vs 60%, $p=0.11$) ou SG 3 anos (82% vs 100%, $p=0.19$). O condicionamento foi com Melfalan em 100% dos casos. **Conclusão:** Pacientes com Linfoma de Hodgkin com mucosite grau 3 a 4 tiveram pior sobrevida global. A causa desta aparente associação é incerta e deve ser confirmada em estudos clínicos prospectivos.

186

TRATAMENTO DE CISTITE HEMORRÁGICA POR POLIOMÁVIRUS COM INFUSÃO DE CÉLULAS MESENQUIMAIS PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS DE SANGUE DE CORDÃO: RELATO DE CASO.

Dias JBE¹, Feliciano JVP¹, Rodrigues MCO¹, Stracieri ABPL¹, Moraes DA¹, Junior LGD¹, Curciolli AC¹, Pironi F¹, Barros GMN¹, Simões BP²

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

²Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

O poliomávirus é um vírus DNA da família papoviridae, que causa doença primariamente em pacientes imunocomprometidos. Este vírus é dividido em duas classes: BK e JCvirus. Devido ao tropismo pelo epitélio do trato genitourinário, o BKvírus causa principalmente doenças genitourinárias. As manifestações clínicas incluem desde hematúria assintomática, cistite hemorrágica, estenose ureteral e nefrite intersticial. Já a infecção por JCvírus pode causar leucoencefalopatia multifocal progressiva mais comumente nos pacientes SIDA. Descrevemos o caso de uma paciente, 31 anos, que foi submetida a um transplante alogênico não aparentado, HLA 4x6, com sangue de cordão umbilical por Leucemia Mielóide Crônica fase acelerada refratária aos TKIs e que desenvolveu cistite hemorrágica pelo poliomávirus. A paciente foi condicionada com BUCY2+ATG e recebeu de 4,7x 10⁷ CN/kg. A profilaxia de DECH foi realizada com MMF/CSA. A pega de neutrófilos ocorreu no D+20. No D+33, iniciou quadro de disúria e dor hipogástrica. A urina rotineira evidenciou campo tomado por hemácias. O ultrassom demonstrava rins de aspecto ecográfico habitual e espessamento difuso das paredes vesicais podendo corresponder a processo inflamatório vesical. Para realizar o diagnóstico diferencial entre cistite hemorrágica por drogas ou vírus realizamos a pesquisa de vírus (poliomávirus, adenovírus e CMV) por PCR o qual se revelou positivo para polioima. Em função do diagnóstico, foi iniciado

tratamento com ciprofloxacino, cidofovir 5mg/kg (2 doses com intervalo de 1 semana), transfusão de plaquetas (para manter nível plaquetário acima de 100x10³/uL), estrogênios conjugados vo e irrigação vesical com soro fisiológico. Em decorrência de não melhora clínica, no D+63, iniciou sessões de hiperbárica 5 vezes por semana e, no D+74, embolização das artérias vesicais e hipogástrica direita. Houve evolução do quadro clínico para insuficiência renal aguda dialítica e serosites pleural, pericárdica e ascite. O ultrassom demonstrava presença de nefropatia parenquimatosa bilateral com ausência de dilatação pielocalicial. Em virtude da progressão desfavorável do quadro clínico, no D+89, foi iniciado infusão de células mesenquimais (MSC), com média de 2x10⁶/kg, semanalmente. Após a quarta infusão das MSC, ocorreu melhora significativa do quadro de hematúria macroscópica. Já sem necessidade de irrigação vesical, a paciente recebeu alta hospitalar em desmame progressivo do tratamento com estrogênios. Após 2 meses da resolução da hematúria, houve recuperação espontânea da função renal. Atualmente, a paciente encontra-se no D+349 em remissão (pesquisa de bcr-abl negativa e cariótipo 46, XX[20]) e realiza tratamento para DECH crônico de pele e pulmonar com corticoterapia conforme protocolo alternado. Ilustramos no caso que a cistite hemorrágica por poliomávirus pode resultar em morbidade significativa. Há várias terapêuticas recomendadas como o uso de estrogênios, ciprofloxacino, cidofovir, hiperhidratação, irrigação vesical com soro fisiológico e com drogas (prostaglandina E1, sulfato de alumínio). Le Blanc K et al. Best Practice & Research Clinical Haematology 2011, tem sugerido benefícios no uso de MSC para tratamento de toxicidade tecidual como cistite hemorrágica e que estudos randomizados são necessários para comprovar a eficácia desta terapêutica.

187

QUIMIOTERAPIA EM ALTAS DOSES COM SUPORTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS EM TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL A. C. CAMARGO – SP

Alves MS¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Silva MJBE¹, Alencarjr AM¹, Rinckjr JA¹, Oliveira TB¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹, Paivajr TF¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Pacientes portadores de tumor de células germinativas recidivados após 1^o linha de quimioterapia convencional apresentam prognóstico desfavorável. Terapia de resgate com quimioterapia em altas doses associado a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo demonstra eficácia neste cenário. Dados como qual linha deve-se realizar o TCTH (2^o versus 3^o linha), melhor condicionamento e TCTH único ou TANDEM ainda são conflitantes na literatura. **Métodos:** Análise retrospectiva de 21 pacientes, recidivados após quimioterapia padrão de 1^o linha, submetidos ao TCTH autólogo durante o período de 1996 a 2012. A sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) foram obtidas através do método de Kaplan-Meier. **Resultados:** A idade média foi de 26,8 anos, variando de 17 a 38. Um total de 15 dos 21 pacientes (71%) apresentava alto risco (escore IGCCCG). TCTH em 2^o linha foi utilizado em 57% dos casos e em 3^o linha em 29%. O condicionamento utilizado foi Paclitaxel + Ifosfamida + Platina em 11 pacientes (52%), Carbopaltina + Etoposide em 6 pacientes (29%) e Carboplatina + Etoposide + CTX em 4 pacientes (19%). A SLP em 2 anos e 5 anos foi 53% e 47%, respectivamente. A sobrevida global (SG) em 2 anos e 5 anos foi 50,4%, obtendo plateau após esta data, sugerindo papel curativo do TCTH. A SLP foi de 55%, 50% e 0% ($p=0.13$) e SG foi 66%, 42% e 0% ($p=0.003$) em pacientes transplantados em 2^o, 3^o e 4^o linha, respectivamente. Não houve diferença em SLP ($p=0.60$), nem SG ($p=0.87$) quando os condicionamentos foram comparados. **Conclusão:** TCTH autólogo possui papel como terapia de resgate, proporcionando expressiva SLP e SG em pacientes com tumor germinativo recidivados.

188

PACIENTES COM LINFOMA DO MANTO SUBMETIDOS À TCTH AUTÓLOGO: RESULTADOS A LONGO PRAZOPaivajr TF¹, Pereira AAR¹, Silva MJBE¹, Camandoni VO¹, Vieira GMM¹, Moura FL¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹¹Hospital AC Camargo

Introdução: Tratamento de pacientes jovens com Linfoma do Manto permanece um desafio. Acréscimo de citarabina na indução tem melhorado os resultados e recentemente estudo fase III europeu demonstrou ganho de SG com TCTH autólogo de consolidação, embora, desfecho favorável a longo prazo (atualização de 10 anos) tem sido publicado com R-Hypercvad de indução sem consolidação com TCTH. **Métodos:** O objetivo desse estudo é relatar a experiência de pacientes com Linfoma do Manto submetidos a TCTH autólogo no Hospital AC Camargo – SP. **Resultados:** Entre jan/2006 a nov/2008 8 pacientes com Linfoma do Manto foram submetidos ao TCTH autólogo. A idade mediana dos pacientes foi de 59,5 anos (47 a 67 anos), 100% dos pacientes do sexo masculino. O TCTH foi realizado em 1ª linha em 3 pacientes (37,5%), em 2ª linha em 3 (37,5%), em 3ª linha em 1 paciente e em 4ª linha em 1 paciente. Seis pacientes (75%) receberam rituximabe previamente ao TCTH. Entre os 3 pacientes que transplantaram em 1ª linha, 2 receberam indução com Hypercvad e 1 com R-Hypercvad. CBV foi utilizado no condicionamento em 5 pacientes e BEAM em 3 pacientes. A SLR em 2 anos e 5 anos foi de 34% e a SG em 2 anos e 5 anos também de 38%. Pacientes submetidos ao TCTH em 1ª linha apresentaram SLR em 2 anos e 5 anos de 68%, enquanto pacientes submetidos em ≥ 2ª linha os valor foi 0% (p=0.30). A SG em 2 anos e 5 anos foi de 68% para 1ª linha e 20% para ≥ 2ª linha (p=0.27). **Conclusão:** Um subgrupo de pacientes apresenta desfecho favorável a longo prazo quando submetidos a TCTH autólogo. Pacientes transplantados em 1ª linha tiveram diferença numericamente expressiva quando comparados à ≥ 2ª linha, porém não estatisticamente significativa, talvez pelo número reduzido de pacientes.

189

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO PERIFÉRICAS HEMATOPOÉTICAS (TCPH) AUTÓLOGO PARA NEUROPATIA PERIFÉRICA SECUNDÁRIA A GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI): RELATO DE CASO.Dias JBE¹, Feliciano JVP¹, Stracieri ABPL¹, Barros GMN¹, Moraes DA¹, Darrigo-Junior LG¹, Pieroni F¹, Rodrigues MCO¹, Barreira AA², Simões BP²¹Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo²Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) é caracterizada pela presença de imunoglobulina monoclonal sem a presença de doença linfoproliferativa. A prevalência é estimada em 3,2% na população caucasiana com faixa etária acima de 50 anos. A neuropatia periférica está presente em 5% dos pacientes com GMSI. A patogênese é pouco compreendida, porém anticorpos anti MAG tem sido implicados na injúria imunomediada. Relatamos o caso de uma paciente de 45 anos, previamente hígida, que iniciou quadro de parestesias em ambas as mãos e na língua. Ocorreu piora progressiva do quadro, com presença de fraqueza distal ascendente em MMSS e MMII e queda da própria altura sem resposta com pulso de solumedrol por 5 dias. À avaliação neurológica, possuía ECG 15, MOE preservado, PIFR, nervos cranianos normal, força motora nula em pés e grau 2 em mãos. Durante investigação

foi constatado nos exames laboratoriais: eletroforese de proteína com pico monoclonal gama e imunoglobulina IgA diminuída:118mg/dL. Hemograma, função renal, cálcio, dosagem de Kappa (K) e Lambda (L), liquor apresentavam-se sem alterações. A biópsia de medula óssea era discretamente hiperplásica com leve plasmocitose (<10% com expressão dos marcadores imunohistoquímicos CD138 e CD38 positivos) e a relação K/L 3:1. A biópsia de nervo sural evidenciou quadro histopatológico compatível com neurite crônica desmielinizante inespecífica. A RMN de encéfalo, RX de ossos longos, crânio, bacia e coluna total e TC de tórax e abdome não apresentavam alterações. Dessa forma, foi realizado o diagnóstico de neuropatia sensitivo-motora desmielinizante secundária a GMSI. A paciente realizou plasmaférese com resposta parcial e encaminhada para realização de Transplante de Células Tronco Periféricas Hematopoéticas (TCPH) após mobilização com ciclofosfamida 2g/m² e G-CSF. Durante período preparatório para o TCPH ocorreu piora rápida da força motora, disfagia e dispnéia com necessidade de suporte ventilatório. Foi optado por realizar plasmaférese com melhora do padrão respiratório e manutenção do quadro de neuropatia sensitivo-motora. Realizou TCTH autólogo, condicionamento MEL 140mg/m², com infusão de 15,6 células CD34+/kg sem intercorrências. A paciente referia, no D+13, melhora gradativa da força motora. No D+90, a paciente deambulava sem apoio e alimentava-se sem auxílio. À avaliação neurológica, houve recuperação da força motora em MMSS e MMII para grau 4 a 5. A paciente manteve-se em remissão do quadro neurológico por 10 meses, quando voltou a apresentar hipoestesia em mãos e MMII até nível dos joelhos. A reavaliação hematológica excluiu progressão da doença para discrasias de células linfoplasmocitárias. Foi realizado pulso de solumedrol associado com azatioprina sem resposta. Optado, por sessões mensais de plasmaférese com melhora clínica. Assim, o tratamento de neuropatia periférica secundária a GMSI depende da severidade e envolve combinações de plasmaférese, imunoglobulina endovenosa, pulsoterapia com corticóide, imunossupressão com ciclofosfamida. YC Lee et al. 2002, relatou, através da experiência de um caso, que o transplante de medula óssea autólogo parece trazer benefícios para os casos de neuropatia associada a GMSI rapidamente progressiva e resistentes a tratamentos prévios.

190

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS AUTÓLOGO EM LINFOMA NÃO HODGKIN T: EXPERIÊNCIA DA UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL A. C. CAMARGO – SÃO PAULO - BRASILPaivajr TF¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Silva MJBE¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹¹Hospital AC Camargo

Introdução: O papel do TCTH autólogo em pacientes com Linfoma não Hodgkin T (LNH T) é controverso e o seu uso depende do subtipo do linfoma (ausência de benefício em ATLL, que possui benefício com TCTH alogênico), presença ou não de ALK no subtipo anaplásico, linha de tratamento e IPI. **Métodos:** Avaliar retrospectivamente os desfechos de 8 pacientes com LNH T submetidos ao TCTH autólogo entre out/2006 e out/2010. A sobrevida livre de recidiva (SLR) e sobrevida global (SG) foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. **Resultados:** A idade mediana dos 8 pacientes foi 57 anos (47 a 68 anos). 4 pacientes (50%) foram do sexo masculino. Quatro pacientes (50%) foram submetidos ao TCTH em 1ª linha, 3 (37,5%) em 2ª linha e 1 em 3ª linha. O subtipo do LNH T foi anaplásico em 5 pacientes (62,5), sendo ALK negativo em 4 destes pacientes e não avaliado em 1 paciente. LNH T SOE correspondeu por outros 3 pacientes (37,5%). O status da resposta pré TCTH foi resposta completa (RC) em 7 pacientes (87,5%) e resposta parcial (RP) em 1 paciente. Seis pacientes (75%) receberam BEAM no condicionamento, enquanto 2 (25%)

receberam CBV. A taxa de mortalidade relacionada ao transplante foi de 0%. Na avaliação após TCTH os 7 pacientes que entraram em RC mantiveram a RC e 1 paciente que entrou no TCTH em RP apresentou progressão de doença precocemente após o TCTH. A SLR mediana foi de 15,9 meses. A SLR em 2 anos e 5 anos foi de 50%. A SG mediana não foi alcançada. A SG em 2 anos e 5 anos foi de 60%. **Conclusão:** Nessa coorte de pacientes com LNH T de prognóstico adverso, a SLR em 5 anos foi de 50% e a SG em 5 anos de 60%, sendo o TCTH autólogo uma alternativa segura e eficaz no nosso meio. Excetuando-se pacientes com LNH T anaplásico ALK positivo e LNH T SOE com IPI baixo ou intermediário baixo, ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para definir o papel do TCTH autólogo como consolidação na 1ª linha de tratamento.

191

CISTITE HEMORRÁGICA GRAVE APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: RELATO DE CASO

Macedo AV¹, Teixeira GM¹, Lodi FM¹¹Universidade Federal de Minas Gerais

Introdução: A cistite hemorrágica (CH) constitui complicação potencialmente grave do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Seu tratamento pode envolver desde medidas de suporte até cistectomia. **Objetivo:** Relatar um caso de CH tardia grave em paciente submetido à TCTH em um hospital universitário. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino, 29 anos, TCTH alogênico aparentado para leucemia mielóide crônica em 12/04/2011. Sorologia IgG+ para CMV. Condicionamento com bussulfan 16mg/kg e ciclofosfamida 120mg/kg, e profilaxia da doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH) com ciclosporina (CSP) e metotrexato. Fonte: CTP. Sem comorbidades. Em 25/06/2011, admitido com algúria, disúria, dor lombar, hematúria macroscópica e febre. Usava CSP, prednisona e SMZ-TMP profilático. Ao exame: dor suprapúbica, sem massas; punho-percussão lombar negativa. Ex: Hb9,2g/dl, GL 1690/mm³ (N 1350/mm³), PLT 44000/mm³; RNI 1,04 (AP92%) PTTa 33/32"; creatinina 2,46g/dl. Urina: piúria e hematúria (campos repletos). Urocultura (UC): *S. aureus* (15000UFC/ml), considerado provável colonizante. Hemocultura (HC) e antigenemia (Ag) para CMV negativas. Pesquisa de adenovírus e BK não realizada (indisponível). Ultrassom (US): leve dilatação pielocalicinal e espessamento da parede vesical. Optou-se pelo início de cefepime, com rápida defervescência. Suspensa CSP, pela piora renal, e iniciada hidratação venosa. Em 26/06, hematúria com coágulos, o que motivou o início de hiperhidratação venosa (HV), seguida de irrigação vesical contínua (IVC) com soro fisiológico (SF) gelado. Detectada reativação de CMV (Ag+), tratada com ganciclovir. Seguiram-se instilações vesicais com "solução padrão" (nitrofurantoína 0,2%, benzocaína 1%, prednisolona 0,2%, ABD), com melhora gradativa, até a alta hospitalar (05/08). Em 10/08, reinternou-se com eliminação vesical maciça de coágulos e anemia grave (Hb6,4g/dl), além de quadro pulmonar e sepse, sendo necessária terapia ATB de largo espectro, hemotransfusões (HTx) e reinício da HV e IVC. US mostrou bexiga com material ecogênico, móvel, em seu interior. A despeito de novas instilações vesicais, evoluiu com episódios de obstrução urinária por coágulos, com escape peri-sonda vesical, com necessidade de trocas frequentes, associado a queda recorrente da Hb. Cistoscopia (30/08) com avaliação prejudicada por inúmeros coágulos. UC e HC seriadas negativas. Houve nova AgCMV+, motivando o reinício do ganciclovir. Em 02/09, lavagem vesical exaustiva com SF gelado, seguido de instilação vesical de solução de alumínio (Al) a 1%. Houve recorrência do quadro após melhora inicial, motivando novas instilações em 06/09 e 09/09, esta última interrompida por sinais de toxicidade neurológica. Em 15/09, irrigação vesical com formalina a 1%, sem sucesso. Se-

guiu-se embolização seletiva da a. cística D com "gel foam", com interrupção do fluxo à angiografia. Melhora apenas transitória. Em 26/09, seguiu-se embolização da a. cística contralateral. Melhora gradativa do quadro, permitindo a suspensão da IVC (12/10) e da HV (17/10). Alta hospitalar em 18/10, com hematúria residual e função renal normalizada. Último contato em 01/06/2012, em remissão do quadro. **Conclusão:** O caso ilustra a elevada morbidade decorrente da CH em paciente pós-TCTH, e aponta a técnica de embolização arterial seletiva como alternativa terapêutica eficaz e promissora na abordagem dessa complicação.

192

EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL SELETIVA NO TRATAMENTO DE CISTITE HEMORRÁGICA GRAVE APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: RELATO DE CASO

Macedo AV¹, Teixeira GM¹, Lodi FM¹¹Universidade Federal de Minas Gerais

Introdução: A cistite hemorrágica (CH) constitui causa importante de morbimortalidade no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Pode manifestar-se com hematúria microscópica até hemorragia vesical grave e óbito. O tratamento baseia-se na hiperhidratação venosa (HV), irrigação vesical contínua (IVC), analgesia, hemotransusão, terapia antiviral e instilação vesical com diversas soluções. Recentemente, uma nova técnica com embolização percutânea seletiva das aa. vesicais tem tido bons resultados, mas há poucos relatos no contexto do TCTH. **Objetivos:** Relatar um caso de CH tardia grave tratada com sucesso com embolização arterial seletiva em paciente submetida à TCTH em um hospital universitário. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 17 anos, TCTH alogênico aparentado para leucemia mielóide aguda (FAB M2) em 1ª remissão em 09/11/2011. Condicionamento com bussulfan 16mg/kg e ciclofosfamida 120mg/Kg. Profilaxia da doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH) com ciclosporina (CSP) e metotrexato. Fonte: medula óssea. Sorologia IgG+ para CMV. DECH aguda de pele controlada. Sem comorbidades. Readmitida em 11/03/2012, em uso de CSP, prednisona e dapsona profilática, com queixa, havia 15 dias, de disúria e ardor vaginal, sem melhora após sete dias de fluconazol, associado a hematúria macroscópica, algúria, cólica em abdome inferior e pico febril isolado. Ao exame, dor em região suprapúbica, sem massas; pequenos coágulos na urina. Ex: Hb10,6g/dl, GL 6290/mm³ (N 5472/mm³), PLT 147000/mm³, RNI 1,10 (AP77%), PTTa 33/42"; creatinina 0,74g/dl; antigenemia para CMV negativa; urina: hematúria (campos repletos). Uro- (UC) e hemoculturas (HC) negativas; pesquisa de "decoy cells" positiva. Pesquisa de adenovírus e BK não realizada (indisponível). Iniciou-se HV e, diante da piora progressiva do quadro, seguiu-se instilação vesical com "solução padrão" (nitrofurantoína 0,2%, benzocaína 1%, prednisolona 0,2%, ABD), sem sucesso após a 5ª instilação. Cistoscopia revelou inúmeros coágulos e sangramento difuso na parede vesical. Ultrassom mostrou leve dilatação pielocalicinal e bexiga de paredes espessadas, com debris e material ecogênico, móvel, em seu interior, sugerindo coágulo. Houve recorrência da febre, atribuída a sinusite aguda bacteriana, tratada. Manteve hematúria com coágulos e queda progressiva da Hb (até 6,7g/dl). Em 24/03, optou-se por embolização das aa. vesicais bilateralmente, por meio de sua cateterização seletiva após punção retrógrada da aa. femorais comuns, com injeção de microesferas de 300-500µm e 500-700µm. Controle angiográfico mostrou redução do fluxo sanguíneo no território abordado. Apresentou desconforto lombar e nos locais de punção, com necessidade de opióides. Mantida HV. Houve melhora da dor, mas manteve hematúria com coágulos. Em 28/03, decidiu-se por nova embolização, pela cateterização seletiva de ramos das aa. uterinas e retais médias, com injeção de microesferas de 700-900µm. Angiografia de controle revelou redução do fluxo

desses ramos. Manteve hematúria intermitente, até resolução do quadro em 06/04 (suspensa a HV). Alta hospitalar em 10/04, sem queixas. Último contato em 25/05, assintomática. **Conclusão:** O caso, apesar de isolado, aponta a técnica de embolização arterial seletiva como alternativa terapêutica eficaz e promissora na abordagem da CH grave no contexto do TCTH.

193

ANÁLISE COMPARATIVA DOS NÍVEIS SÉRICOS DO STNFR-1, MCP-1 E PCR ENTRE PACIENTES NEUTROPÊNICOS SUBMETIDOS OU NÃO À TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Macedo AV¹, Bittencourt H¹, Miranda AS¹, Marriel M¹, Rocha VCS¹, Teixeira AL¹, Nobre V¹

¹Universidade Federal de Minas Gerais

Introdução: Diversos biomarcadores têm sido propostos como ferramentas diagnósticas e prognósticas potencialmente úteis no contexto da neutropenia febril. Em estudo piloto deste mesmo grupo de pesquisadores, no qual se avaliaram 32 episódios de neutropenia, observou-se elevação significativa nos níveis do receptor solúvel do tipo 1 do TNF (sTNFR-1) e da proteína quimiotóxica de monócitos (MCP-1 α) nos pacientes que apresentaram febre durante o seguimento, particularmente nos não transplantados. O número relativamente pequeno de eventos, com apenas 10 transplantados, dificultou análises mais conclusivas. **Objetivos:** Analisar e comparar o comportamento da MCP-1 α , do sTNFR-1 e, por sua potencial utilidade prática, da proteína C reativa (PCR), desde o início da neutropenia até o dia seguinte ao início da febre, em número maior de pacientes submetidos a quimioterapia ou a transplante alogênico/autólogo de células-tronco hematopoiéticas (alo/autoTCTH) em um hospital universitário. **Metodologia:** Estudo prospectivo, de observação, envolvendo pacientes oncohematológicos neutropênicos ≥ 18 anos internados no HC-UFMG no período de jul/2010 a jul/2011. Procedeu-se à dosagem dos níveis séricos de MCP-1 α , sTNFR-1 e PCR no dia seguinte à inclusão no estudo ("D1"), no dia anterior ao início da febre ("Dpré-febre"), no dia da febre ("Dfebre"), e no dia seguinte ao pico febril inicial ("Dpós-febre"). Seguimento: 28 dias. **Resultados:** Ao todo, triaram-se 452 episódios de neutropenia, dos quais 81 (57 pacientes) foram incluídos. Das doenças de base, 65,4% compreendiam leucemia aguda ou linfoma não Hodgkin. Durante o seguimento, 61 (75,3%) episódios apresentaram febre. Dos 31 (38,3%) episódios transplantados, autoTCTH foi realizado em 13 casos (16,0%), aloTCTH aparentado em 17 (21,0%), e aloTCTH não aparentado, em um (1,2%). Trinta destes (97,0%) tiveram febre. Em análise pareada de diferentes combinações de dois momentos de coleta, nos 61 episódios do grupo com febre (TCTH e não transplantados), observou-se elevação significativa nos marcadores entre o Dpré-febre e o Dpós-febre ($p < 0,001$ para sTNFR-1, $p = 0,009$ para MCP-1 α , e $p < 0,001$, para PCR). Neste mesmo grupo, os níveis da PCR também se elevaram entre o Dpré-febre e o Dfebre ($p < 0,001$). A coleta de amostras dos três marcadores antecedeu o momento da febre em 9h (mediana: -15h40min a +6h45min). Nenhum dos marcadores variou de forma significativa no grupo sem febre ($n = 20$; dados não explicitados). Como praticamente todos os pacientes transplantados tiveram febre durante o seguimento, procedeu-se à comparação entre estes ($n = 30$) e os episódios febris do subgrupo não transplantado ($n = 31$). Dentre as comparações nos quatro momentos, apenas os níveis de MCP-1 α mostraram-se significativamente diferentes, sendo mais elevados no Dpré-febre ($p = 0,013$) e no Dpós-febre ($p = 0,019$) no grupo transplantado. **Discussão/ Conclusão:** Apesar da potencial interferência da "tempestade citocínica" do aloTCTH nos marcadores avaliados, estes não se

mostraram, de modo geral, diferentes entre o grupo TCTH e o não transplantado. A avaliação dinâmica desses marcadores pode ser útil na identificação dos pacientes neutropênicos que desenvolverão febre, permitindo o início mais precoce da terapia antimicrobiana. Estudos prospectivos maiores são necessários para melhor elucidar esta questão.

194

O USO DE BUSULFAN E CICLOFOSFAMIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE ANEMIA APLÁSTICA SEVERA, SUBMETIDOS A UM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO) APARENTADO COMPATÍVEL EM DUAS GRANDES INSTITUIÇÕES.

Bonfim C¹, Mauad M², Loth G¹, Ribeiro L¹, Medeiros L¹, Bitencourt MA¹, Souza MP², Colturato V², Pasquini R¹

¹STMO HC Universidade Federal do Paraná

²Hospital Amaral Carvalho, Jaú

Introdução: O TMO é o tratamento de escolha para pts portadores de Anemia Aplástica Severa que tenham irmãos compatíveis. Infelizmente, muitos pts ainda chegam aos centros de transplante politransfundidos aumentando o risco de rejeição e diminuindo as chances de sobrevida. Em 1993, devido a indisponibilidade da Globulina anti timocítica, o Busulfan foi acrescentado a ciclofosfamida com a finalidade de diminuir a incidência de rejeição e melhorar a sobrevida destes pts. **Objetivo:** Analisar a sobrevida de crianças e adolescentes portadores de AAS e submetidos a um TMO aparentado compatível em duas instituições. **Material e Métodos:** Análise retrospectiva do banco de dados de 99 pts transplantados no Serviço de TMO do HC -UFPR (83pts) e Hospital Amaral Carvalho, Jaú (16pts). Período: 1993- 1997: 37pts; 1998-2002: 27pts e 2003 a 2010: 35pts. Foram analisados o gênero, a idade, pega do enxerto, presença ou não de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica, complicações e sobrevida global. **Resultados:** A idade variou de 2 a 18 anos (M: 12 anos) e 63pts eram do sexo masculino. Todos foram submetidos a um TMO aparentado compatível utilizando o mesmo esquema de condicionamento com Busulfan 12mg/kg + Ciclofosfamida 120 mg/kg e imunoprofilaxia com ciclosporina e metotrexate. Todos os pts haviam recebido 15 ou mais transfusões de hemoderivados e no STMO HC-UFPR a mediana de transfusões foi de 28 U (15 - 151). 95pts viveram mais de 28 dias e foram avaliáveis para a pega. Destes, 2 pts apresentaram uma falha primária de pega e ambos morreram enquanto 17pts tiveram uma rejeição tardia entre 218 a 4038 dias pós TCTH (M: 685 dias). A incidência cumulativa (IC) de rejeição foi de 20%. Pts < 11 anos apresentaram uma IC de rejeição de 33% enquanto que os pts mais velhos apresentaram 13% ($p = 0,05$). Observou-se uma diminuição na rejeição nos últimos 8 anos (7%) quando comparado ao período de 1998 a 2002: 31% ($p = 0,02$). 12/76 pts avaliáveis apresentaram DECH- aguda grau II a IV e a SG neste grupo foi muito pior do que a SG nos pts sem DECH agudo (86 x 33% $p < 0,001$). Nove dos 73 pts avaliáveis desenvolveram DECH crônica limitada ou extensa e a SG também foi significativamente inferior. 29 pts morreram entre 15 e 1455 dias pós TMO e as infecções bacterianas e fúngicas foram as maiores causas de óbito neste grupo. A mortalidade relacionada ao procedimento em 100 dias foi de 14% e também não variou de acordo com o tempo. Setenta pts estão vivos e bem entre 486 a 7007 dias pós TMO (M: 3900) com uma SG de 71% em 5 anos. Não houve diferença na SG de pts abaixo ou acima de 11 anos de idade ou entre os períodos de tempo analisados. **Conclusões:** O uso de Busulfan e ciclofosfamida foi bem tolerado e proporcionou uma boa sobrevida para as crianças e adolescentes portadores de AAS politransfundida. Apesar da rejeição ter diminuído consideravelmente nos últimos anos, não houve ainda um aumento significativo na sobrevida global.

195

AValiação PLasmática DE Uma DOSE Única DE BUSSulfano PRÉ TcTH E DOSagens PLasmáticas NO PRIMEIRO DIA DE CONdicionamento EM PACientes QUE RECEBERAM BUSSulfano POR VIA ORAL

Nogueira IE¹, Sugawara EK¹, Rodrigues JF¹, Nakashima SS¹, Ribeiro A¹, Santos FP¹, Kerbauy FR¹, Hamerschlag N¹

¹Hospital Israelita Albert Einstein

Introdução: Transplante alogênico de células hematopoiéticas (TcTH), é uma modalidade de tratamento indicada para pacientes com patologias hematológicas e não hematológicas. Altas doses de bussulfano (Bu) associadas a outros agentes quimioterápicos, desempenham importante papel em esquemas mieloablativos para TcTH. Usualmente o Bu é administrado por via oral e por possuir uma absorção errática, sua dosagem plasmática faz-se necessário para ajuste de dose. **Objetivos:** Avaliar a farmacocinética do Bu administrado por via oral, bem como suas dosagens teste pré TcTH e durante o primeiro dia do condicionamento. **Material e Métodos:** Entre agosto de 2011 a Junho de 2012, foram avaliados 12 pacientes sob o uso de Bu via oral que se submeteram a uma dose teste pré TcTH de 1 mg/Kg administrada entre 15 dias a 48 horas pré TcTH. Dosagens plasmáticas de bussulfano nos tempos 0h, 30 minutos, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h e 6h foram realizadas. A área sobre a curva (AUC) encontrada foi utilizada para o cálculo da dose ideal de bussulfano através de uma metodologia em HPLC. No primeiro dia do condicionamento, novas dosagens do quimioterápico foram realizadas. Após isto, as dosagens de bussulfano dos próximos três dias de condicionamento foram baseadas nas dosagens do primeiro dia. **Resultados e Conclusão:** Foram avaliados 12 pacientes com idade entre 4 e 55 anos. Dos 12 pacientes que receberam bussulfano por via oral, 6 (50%) eram do sexo masculino. Quatro (33,3%) eram portadores de Anemia aplásica, 1 (8,33%) de Mielodisplasia e 8 (66,6%) tinham LMA. Para todos esses pacientes a dose teste foi uma dose única de 1 mg/Kg de 15 dias a 48 horas previamente ao TcTH. Para 2 (16,6%) desses pacientes o AUC desejado era 6000 µMol/L/min, suas dosagem testes pré TcTH foram respectivamente 3196 e 9315 µMol/L/min e após correção de dose o AUC obtido no 1º dia do condicionamento foi de 6624 e 7181 µMol/L/min respectivamente. Apenas 1 (8,33%) o AUC alvo era 5000 µMol/L/min. Sua dosagem teste foi 4443 µMol/L/min, chegando a 5203 µMol/L/min após ajuste de dose no 1º dia de condicionamento. Os 9 (75%) restantes tinham o alvo de 4000 µMol/L/min durante o condicionamento. Suas dosagens testes pré TcTH variaram entre 3605 até 6624 µMol/L/min de AUC e após correção, variaram entre 3605 a 6431 µMol/L/min de AUC. Até o seguimento atual, nenhum óbito ocorreu neste grupo. Mucosite grau I/II foi evidenciado em 7 (58,3%). Observamos que a dosagem teste pré TcTH é útil para orientar a dose ideal de bussulfano durante o regime de condicionamento para diferentes pacientes com particularidades em seu metabolismo. Não houve correlação estatisticamente significativa entre nível sérico e desfecho clínico (P<0,05). Concluímos que a administração de bussulfano no TcTH deve ser acompanhada da dosagem teste pré TcTH com posteriores dosagens no 1º dia de condicionamento para melhor ajuste de dose.

196

FALHA DE PEGA PRIMÁRIA: RELATO DE CASO COM DESFECHO FAVORÁVEL DE PACIENTE RESGATADO COM TcTH HAPLO-IDÊNTICO RIC COM CONdicionamento REALIZADO EM 1 DIA

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Moura FL¹, Rodrigues NAF¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Falha de pega primária é uma situação relativamente rara, porém grave e com grande potencial de evolução desfavorável, independente da intensidade do TcTH (ablativo, RIC ou não-mieloablativo). **Métodos:** Relato de um caso de paciente submetido a TcTH alogênico que apresentou falha de pega e foi eficazmente resgatado com 2º TcTH alogênico haplo-idêntico RIC, utilizando condicionamento de 1 dia. **Resultados:** Paciente com 53 anos recebeu diagnóstico de LMA, cariótipo normal, FLT3 negativo, em jul/2010. Recebeu indução com daunorrubicina e citarabina atingindo remissão completa. Como consolidação recebeu 4 ciclos de Citarabina em alta dose até dez/2010. Em ago/2011 apresentou recidiva da doença (recidiva em 8 meses). Recebeu FLAG e entrou em 2º remissão completa. O paciente não tinha doador aparentado e enquanto aguardava pesquisa por doador não aparentado no REREME recebeu 2º e 3º ciclo de FLAG. Não foi encontrado doador adequado no REREME, sendo indicado TcTH alogênico com doador irmão com HLA 70% compatível. O status da doença pré TcTH foi remissão completa com pesquisa de doença residual mínima negativa por imunofenotipagem. Tipagem sanguínea paciente A+ e doador O+. Status CMV: paciente IgG+, doador IgG+. Painel anti-HLA do paciente negativo. O condicionamento utilizado no 1º TcTH foi RIC com Fludarabina 30mg/m² D-6 ao D-2, Ciclofosfamida 14,5mg/Kg/dia D-6 e D-5, TBI 2Gy no D-1, sendo infundido medula óssea à fresco com 4,53x10⁸ células nucleadas/Kg. A profilaxia de GVHD foi realizada com Ciclofosfamida 50mg/Kg/dia D+3 e D+4, Tacrolimus iniciando no D+5 (nível alvo entre 5 e 10ng/mL) e MMF 1g VO 8/8h do D+35 (plano de interromper no D+35). Filgrastina 300mcg/dia foi iniciada no D+5. O paciente não apresentou pega medular. Investigação ampla viral foi realizada, sem diagnóstico da causa da falha. No D+28 foi diagnosticado falha de pega de medula. A dose da filgrastina foi aumentada e retirado todos os medicamentos com possível causa da falha, sem sucesso. No D+34 do 1º TcTH o paciente recebeu condicionamento para 2º TcTH que constou de Fludarabina 30mg/m² D-1, Ciclofosfamida 2000mg/m² D-1, TBI 2Gy D-1 e profilaxia de GVHD com Alentuzumabe 20mg D-1, CSA 3mg/Kg/dia a partir do D-1 e MMF 3g/dia. No D0 o paciente recebeu 8,72x10⁶ células CD34+/Kg (stem cell periférica). No D+9 o paciente apresentou pega de neutrófilos e no D+11 pega de plaquetas. Recebeu alta hospitalar no D+15. Atualmente, o paciente encontra-se no D+21 pós 2º TcTH, em excelente estado geral, sem sinais de GVHD, recebendo ganciclovir EV ambulatorialmente para tratamento preemptivo de antigenemia para CMV+. **Conclusão:** A terapia ideal para falha de pega não é estabelecida, sendo proposto desde fator de crescimento até retransplante. A realização de um 2º TcTH haplo-idêntico RIC com condicionamento de 1 dia foi realizado com desfecho favorável em nosso caso. O tempo reduzido do condicionamento é útil para: possibilidade de aguardar até o dia do critério de falha de pega em casos dúvida se o paciente irá evoluir para falha, para necessidade de retransplante urgente e apresentar possível redução de infecção.

197

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO) NÃO APARENTEADO (NAP) EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA APLÁSTICA SEVERA (AAS): ANÁLISE DE 44 PACIENTES TRANSPLANTADOS EM CURITIBA E JAÚ

Bonfim C¹, Mauad M², Loth G¹, Medeiros L¹, Souza MP², Bitencourt M¹, Oliveira M¹, Ribeiro L¹, Colturato V², Pasquini R¹

¹STMO HC - Universidade Federal do Paraná

²Hospital Amaral Carvalho - Jaú

Introdução: Até recentemente, o TMO NAP em pacientes portadores de AAS tinha um péssimo prognóstico devido ao elevado índice de rejeição e mortalidade relacionada ao procedimento. Nos últimos anos, a introdução de regimes de intensidade reduzida associado ao encaminhamento mais precoce do paciente e uso de doadores totalmente compatíveis, reduziu as complicações e aumentou a sobrevida. **Objetivo:** Analisar retrospectivamente os resultados do TMO NAP em 44 pts portadores de AAS transplantados em duas grandes instituições. **Material e Métodos:** Período: 1997-2012; idade: 2-36 anos (M:15); Sexo: 14F/30M. Todos os pacientes eram politransfundidos e receberam tratamento imunossupressor prévio. Pts transplantados em Curitiba receberam entre 10 – 351 transfusões prévias (M:101) e a duração da doença variou de 7 -192 meses (M:20m). Fonte de células: Medula Óssea. Compatibilidade HLA: 10/10: 28pts; 9/10: 9pts ; 6/6: 7pts. Tipos de condicionamento: Intensidade reduzida: CFA+FLU+ATG+/-TBI 200 rads: 23pts; Mieloablativos: BU12 + CFA 120 +/-ATG: 9 pts e CFA 120 + TBI altas doses +/-ATG: 12pts. Numero de células infundidas: 0,9 – 11,6 x 10⁸/kg (M: 3,0). **Resultados:** Todos os pts viveram mais do que 28 dias e foram avaliáveis para a pega. Sete pts apresentaram falha primária de pega com uma incidência cumulativa (IC) de rejeição de 16% em 1 ano. 3/7 pts estão vivos (2 após um segundo TMO e 1 após recuperação autóloga). A IC de rejeição foi significativamente maior nos pts que receberam regimes de intensidade reduzida quando comparados com os regimes mieloablativos (32% x 0% p:0,006). Mucosite grau III-IV: 13/44pts. DECH aguda grau II-IV ocorreu em 11/37 pts avaliáveis e a DECH crônica limitada ou extensa ocorreu em 8/31pts avaliáveis. 13 pts morreram entre 32 e 410 dias (M: 85 dias). As infecções, decorrentes ou não da rejeição foram às maiores causas de morte. A mortalidade relacionada ao procedimento aos 100 dias (42pts avaliáveis) foi de 19%. Trinta e um pts estão vivos entre 60 – 3900 dias pós TMO (M: 626 dias) com uma sobrevida global (SG) de 70% em 2 anos. A SG variou de acordo com os condicionamentos,mas não atingiu diferença estatística provavelmente pelo tamanho da amostra: CFA+TBI em altas doses: SG de 67% ; BU12+CFA+ATG: 89% e CFA+FLU+ATG+/-TBI: 64%. Pts que apresentarem falha de pega do enxerto tiveram uma tendência à SG inferior quando comparados aos pts com pega sustentada (43% x 74% p:0,08). **Conclusões:** Neste estudo, 70% dos pts com AAS (politransfundidos e sem resposta ao tratamento imunossupressor) estão vivos e bem após um TMO NAP. Os regimes de condicionamento de intensidade reduzida apresentaram uma maior incidência de rejeição. Apesar do pequeno numero de pts e do tempo de seguimento curto, o uso de BU+CFA+ATG proporcionou uma excelente sobrevida com uma toxicidade aceitável e nenhuma rejeição. **Comentários:** Os resultados do TMO NAP para pts com AAS melhoraram consideravelmente nestes últimos anos principalmente devido aos avanços nos cuidados suportivos e uso de doadores totalmente compatíveis. Estes dados da literatura sugerem que muitos pts poderiam se beneficiar deste procedimento se fossem encaminhados mais precocemente, antes do desenvolvimento de infecções graves ou acúmulo de ferro pelas transfusões.

198

INFECÇÃO POR CMV APÓS TCTH: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL AC CAMARGO – SP - BRASIL

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Migotto KC¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Rodrigues NAF¹, Silva CSS¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: Citomegalovírus (CMV) é um herpesvírus humano que, peculiarmente, possui uma capacidade de latência, acometendo, de forma significativa, pacientes imunodeprimidos, entre eles os receptores de TCTH. Infecção por CMV é sempre uma preocupação frequente, principalmente em TCTH alogênico, porém também ocorre em transplantes autólogos, embora com incidência bem inferior. **Método:** Estudo observacional de coorte retrospectiva no período de Maio de 2007 a Maio de 2012. Foram analisados 35 pacientes, num total de 286 pacientes transplantados no mesmo período, e que receberam tratamento para infecção de CMV com ganciclovir. **Resultados:** Dos 286 pacientes transplantados, 223 foram submetidos a transplante autólogo, e 63 foram submetidos a transplante alogênico. Trinta e cinco pacientes (12,23%) utilizaram Ganciclovir para tratamento de infecção por CMV. Nove casos (26%) ocorreram após TCTH autólogo (4% do total de autólogos realizados) e 26 (74%) após transplante alogênico (41% do total de alogênicos). Em relação à patologia, 11% eram portadores de mieloma múltiplo, 28% linfoma de Hodgkin ou Não-Hodgkin, 49% portadores de algum tipo de Leucemia e 11% aplasia ou mielodisplasia. Dos 35 pacientes 29 (83%) tiveram a infecção comprovada por biópsia, antigenemia ou PCR. Seis (17%) foram tratados empiricamente, com resposta satisfatória ao tratamento com ganciclovir. A média de dias entre o TMO e o início da terapia com ganciclovir foi de 66 dias para os autólogos (com variação de 18-182 dias) e 55 dias (com variação de 13-321 dias) para os alogênicos. A média de dias de uso do Ganciclovir até a suspensão foi de 13 dias para autólogos e 17 dias para os alogênicos. Dez (28%) pacientes evoluíram a óbito. Todos os 35 pacientes possuíam IgG positivo e IgM negativos no início do condicionamento para o transplante. **Conclusão:** Embora a taxa de incidência seja baixa em transplantes autólogos de medula óssea (4%, compatível com dados da literatura), a gravidade das infecções por CMV nestes pacientes pode aumentar tempo de internação, efeitos colaterais relacionados ao tratamento e potencial aumento da morbidade e mortalidade. Os dados sugerem que o monitoramento de infecções por CMV deve entrar no diagnóstico diferencial de febre persistente sem causa aparente, colite e pneumonia com evolução atípica, possibilitando o início precoce de antivirais e com isso melhorando os desfechos também para este grupo.

199

FATORES ASSOCIADOS COM DESFECHO FAVORÁVEL APÓS TCTH AUTÓLOGO PARA LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Lima VCC¹, Pereira AAR¹, Silva MJBE¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: TCTH autólogo é o tratamento padrão para pacientes com Linfoma não Hodgkin Difuso de Grandes Células B (LNHDGCB) recidivados após 1^o linha ou refratários. Entretanto, nem todos os pacientes se beneficiarão da mesma forma. O objetivo desse estudo é avaliar os fatores associados com melhores desfechos. **Métodos:** Estudo retrospectivo correlacionando idade, sexo, linha do tratamento, uso de rituximabe, status da doença pré e pós TCTH, resultado de PET-CT pré e pós TCTH,

condicionamento (BEAM vs CBV), dose de ARAC no BEAM (800 vs 1600mg). **Resultados:** Entre jul/2005 e mai/2011 51 pacientes com LNH transplantados consecutivamente. No subgrupo de 27 pacientes com LNHGCB, não houve diferença significativa na sobrevida livre de recaída (SLR), nem sobrevida global (SG) entre idade (≥ 60 anos vs < 60 anos) sexo (masculino vs feminino), uso de rituximabe (uso ou não pré TCTH), status da doença pré TCTH (resposta completa vs resposta parcial), condicionamento (CBV vs BEAM), dose do ARAC em pacientes condicionados com BEAM (800mg vs 1600mg). Houve uma tendência para melhor SLR em paciente com PET-CT negativo pré TCTH ($p=0.09$). Houve significância estatística para melhor SLR e SG para status da doença pós TCTH (resposta completa vs demais respostas, SLR: $p<0.001$ e SG $p=0.02$) e PET-CT pós TCTH (negativo vs positivo, SLR: $p=0.02$ e SG: $p=0.02$). **Conclusão:** Resposta completa após TCTH e PET-CT negativo após TCTH estão associados com maior SLR e SG.

200

FATORES ASSOCIADOS COM DESFECHO FAVORÁVEL APÓS TCTH AUTÓLOGO PARA LINFOMA DE HODGKIN

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Silva MJBE¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: TCTH autólogo é o tratamento padrão para pacientes com Linfoma de Hodgkin (LH) recidivados após 1^ª linha ou refratários. Entretanto, nem todos os pacientes se beneficiarão da mesma forma. O objetivo desse estudo é avaliar os fatores associados com melhores desfechos. **Métodos:** Estudo retrospectivo correlacionando idade, sexo, linha do tratamento, status da doença pré e pós TCTH, resultado de PET-CT pré e pós TCTH, condicionamento (BEAM vs CBV) e dose de ARAC utilizado no BEAM (800mg vs 1600mg). **Resultados:** Entre fev/2005 e abr/2011 47 pacientes com LH transplantados consecutivamente. Não houve diferença significativa na sobrevida livre de recaída (SLR), nem sobrevida global (SG) entre status da doença pré TCTH (resposta completa vs resposta parcial), PET-CT negativo pré TCTH (negativo ou positivo), dose do ARAC em pacientes condicionados com BEAM (800mg vs 1600mg). Houve uma tendência para melhor SLR e SG em relação ao sexo (masculino SLR 5 anos= 70% vs feminino SLR 5 anos= 38%, $p=0.09$ e SG 5 anos 78% vs 40%, $p=0.07$). Houve significância estatística para melhor SLR, mas não SG para PET-CT pós TCTH (negativo SLR 5 anos 58% vs positivo SLR 5 anos 0%, SLR: $p<0.001$; SG: 70% vs 50%, $p=0.17$). Houve significância estatística para melhor SLR e SG para condicionamento (BEAM: SLR em 5 anos 78% vs CBV: SLR 5 anos 38%, $p=0.01$, SG 5 anos 82% vs 42%, $p=0.003$) e status da doença pós TCTH (resposta completa SLR 5 anos 68% vs demais respostas SLR 0%, $p<0.001$ e SG $p<0.001$). **Conclusão:** PET-CT negativo após TCTH apresentou melhor SLR com significância estatística, mas não SG. Condicionamento com BEAM (vs CBV) e resposta completa após TCTH estão associados com maior SLR e SG.

201

FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS COM TCTH AUTÓLOGO PARA MIELOMA MÚLTIPLO

Paivajr TF¹, Camandoni VO¹, Pereira AAR¹, Chinen LTD¹, Silva MJBE¹, Rodrigues NAF¹, Moura FL¹, Vieira GMM¹, Lima VCC¹, Melo LMMP¹

¹Hospital AC Camargo

Introdução: TCTH autólogo, após tratamento de indução, aumenta sobrevida dos pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) e deve ser considerado tratamento padrão em pacientes elegíveis, mesmo na era dos novos agentes. Entretanto, nem todos os pacientes se bene-

ficiarão da mesma forma. O objetivo desse estudo é buscar fatores associados com melhores desfechos. **Métodos:** Estudo retrospectivo correlacionando idade, sexo, estadiamento Durie-Salmon (DS), índice prognóstico ISS, uso de bortezomibe, status da doença pré e pós TCTH e manutenção com talidomida com desfechos a longo prazo. **Resultados:** Entre mai/2007 e fev/2011 56 pacientes com MM foram transplantados consecutivamente. Não houve diferença significativa na sobrevida livre de recaída (SLR), nem sobrevida global (SG) entre idade (≥ 60 anos vs < 60 anos) sexo (masculino vs feminino), DS (I, II ou III), ISS (1, 2 ou 3), uso de bortezomibe (uso ou não pré TCTH), status da doença pré TCTH (resposta completa, VGPR, resposta parcial ou doença refratária), status da doença pós TCTH ou manutenção com talidomida. **Conclusão:** Nessa população não foi encontrado fator prognóstico associado a melhor SLR ou SG de forma estatisticamente significativa. Tal achado pode ter ocorrido pelo número reduzido de pacientes, ou ao fato do TCTH sobrepor o efeito prognóstico negativo de alguma determinada variável.

202

DESENVOLVIMENTO DE CISTITE HEMORRÁGICA POR BK VÍRUS PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICO ESTÁ ASSOCIADO COM UMA ALTA MORTALIDADE: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA

Bautzer VRV¹, Santos FNCD¹, Oliveira EAF¹, Macedo EM¹, Sobrinho JN¹, Kerbauy FR¹, Filho VO¹, Kutner JM¹, Santos FPS¹, Hamerschlag N¹

¹Hospital Israelita Albert Einstein

Introdução: Um dos patógenos mais frequentes no pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico é o BK vírus, que pode causar episódios de cistite hemorrágica (CH). Existem poucos estudos sobre o impacto da CH por BK vírus na sobrevida pós TCTH alogênico. **Objetivos:** Avaliar retrospectivamente a incidência de CH por BK em pacientes pós TCTH alogênico, a gravidade da manifestação, complicações, o tratamento e o impacto na sobrevida. **Métodos:** Revisão de prontuário de 107 paciente submetidos a TCTH alogênico no Hospital Israelita Albert Einstein de julho de 2007 até novembro 2011. Foram excluídos 3 pacientes por terem PCR para BK vírus indeterminado. Incidência cumulativa foi estimada levando em conta risco competidor de morte sem desenvolvimento de CH. Sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. Análise de regressão de fatores associados com desenvolvimento de CH foi feito pelo modelo de Gray. Análise de regressão para fatores associados com sobrevida global foi feita pelo modelo de risco proporcional de Cox, considerando-se desenvolvimento de CH como uma variável tempo-dependente. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes foi 28 anos (faixa 6 meses-76 anos), sendo que 60,5% eram do sexo masculino. Aproximadamente 37% tinham doença de alto risco (ex. leucemia refratária). A fonte de células era doador aparentado (37%), não-aparentado (24%) e doador alternativo (cordão/haplo) em 39%. O condicionamento foi mieloablativo em 81%. A incidência cumulativa de CH em 1 ano foi de 30.5% (IC95% 21.8%-39.7%). Quatorze por cento dos pacientes apresentaram cistite hemorrágica grau 4 (necessidade de sondagem vesical). Três pacientes tiveram grave obstrução ureteral com necessidade de intervenção cirúrgica e 50% receberam Cidofovir endovenoso. Em uma análise multivariada levando-se em conta idade, sexo, risco de doença, fonte de células hematopoiéticas e intensidade de condicionamento, apenas transplante com fonte de células alternativas (cordão/haplo) esteve associado com maior risco de desenvolver CH (subhazard ratio=4.26; IC95% 1.43-12.73; $p=0.009$). Após uma mediana de seguimento de 450 dias, a sobrevida global em 1 ano foi de 55% (IC95% 44-62%). Pacientes com desenvolvimento de CH tiveram uma sobrevida global inferior em 1 ano (18% vs. 70%; hazard ratio [HR]=4.45, $p<0.0001$). Na análise

multivariada de Cox, considerando-se as variáveis CH, idade, sexo, risco de doença, fonte de células hematopoiéticas e intensidade de condicionamento, apenas desenvolvimento de CH (HR=4.82; $p < 0.0001$) e condicionamento mieloablativo (HR=3.01; $p = 0.01$) estiveram associados com uma sobrevida global inferior. **Conclusão:** Nessa coorte, o desenvolvimento de CH esteve associado com uma sobrevida global inferior nos pacientes submetidos a TCTH alogênico. Apesar de termos controlado para diversas variáveis, isto pode ser fruto de uma associação da presença de CH com um maior grau de imunossupressão e risco de desenvolver outras infecções virais e DECH. Realizaremos análises mais aprofundadas para esclarecer esta relação. Independentemente, o aparecimento de CH por BK vírus no TMO alogênico é marcador de gravidade e futuros estudos devem buscar estratégias para prevenção desta complicação.

203

ANÁLISE DAS RECIDIVAS EM 177 PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA EM 1ª FASE CRÔNICA (LMC – 1FC) QUE REALIZARAM TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICO APARENTADO IDÊNTICO (TCTH-ALO-ID) NO HEMONÚCLEO REGIONAL DE JAÚ – FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO (FAC) NO PERÍODO ENTRE AGOSTO DE 1996 A MAIO DE 2012.

Romanini ST¹, Souza MP¹, Grilo VB¹, Leite FS¹, Simione AJ¹, Machado CM¹, Ikoma MRV¹, Mauad MA¹, Colturato VAR¹, Voltarelli JC²

¹Serviço de Transplante de Medula Óssea - Hospital Amaral Carvalho - Jaú-SP

²Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Introdução: O TCTH quando em 1ªFC associa-se a boa SG. A recaída é um achado não desprezível. A monitorização do transcrito BCR/ABL no pós TCTH pode contribuir para um bom resultado terapêutico. **Objetivos:** Avaliar as variáveis associadas à recidiva da LMC em 1ª fase crônica (FC) em pacientes submetidos a TCTH-Alo-Id na FAC. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo, em 177 pacientes acima. Os regimes de condicionamento foram: Bussulfano 16 mg/kg e Ciclofosfamida 120 mg/kg (BU-CY-2) em 121 pacientes, e BU 16 mg/kg com Fludarabina 120 mg/m² (BU-FLU) em 53 pacientes. A mediana de idade (med-id) no grupo BU-CY-2 foi de 30 (2-54) anos, e no grupo BU-FLU foi de 43 (29-59) anos. Três pacientes utilizaram outro condicionamento e foram excluídos da análise. Todos os pacientes foram monitorados por BCR/ABL (4 a 6 meses). A realização da citogenética foi antecipada em caso de alteração no nível do transcrito BCR/ABL. As seguintes variáveis foram incluídas na análise da recidiva: Sexo do doador, idade, condicionamento e DECH aguda e crônica. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan Meier e incidência cumulativa foi utilizada para as outras variáveis. **Resultados:** Sexo masculino: 55%. A med-id foi de 35 anos (2-59), com sobrevida global (SG) de 79%, em 91 (3,8-184,5) meses de seguimento (med-seg). Taxa de recidiva (TR) de 31%. A incidência de doença do enxerto versus hospedeiro aguda (DECH-a) II-IV foi de 23% e de DECH crônica (DECH-c) de 41%, sendo 38% doadores femininos. Foram observadas 43 recidivas: 6/43 (13,9%) em crise blástica (CB), evoluindo para óbito; 37/43 (86,1%) em FC, com mediana de ocorrência de 21,2 (2,1-92,3) meses. Das 37 recidivas em FC, 5 (11,7%) foram recidivas hematológicas e 32 (74,4%) recidivas citogenéticas (Rec-C). Todos utilizaram Imatinib. Todos estão vivos com med-seg de 53,6 (5,2-114,4) meses após recidiva. A remissão hematológica está mantida em 100% dos pacientes, estando 93,7% em remissão citogenética completa (RCC). Todos com resposta molecular maior (RMM) e em 20 o BCR/ABL está negativo. A TR em pacientes sem/com DECH-a foi respectivamente de 34% e

de 18% ($p = 0,179$). Nos pacientes sem e com DECH-c, a TR foi de 31% versus 27%, respectivamente ($p = 0,201$). Da mesma forma, não se observou diferença estatística na TR com os condicionamentos (BU-FU 29% x BU-CY-2 27%, $p = 0,150$), sexo do doador (masculino 33% x feminino 25%, $p = 0,292$) ou idade (>40 anos ($n = 62$): 38%; 20-40 anos ($n = 98$): 26% e <20 anos ($n = 17$): 27%; $p = 0,504$). **Conclusão:** Os pacientes sem DECH-a exibiram maior tendência à recidiva, porém sem significância estatística. A SG (79%) não foi influenciada negativamente pela presença de recidiva em FC, embora a sobrevida livre de recidiva (SLR) tenha sido de 57%. A monitorização do BCR/ABL favoreceu a detecção de Rec-C, verificada em 74,4% (32/43). A precocidade do tratamento imatinib ±DLI determinou 100% de sobrevida dos que recidivaram em FC, com 93,7% em RCC e RMM.

204

INFECTION WITH INFLUENZA A VIRUSES IN HSCT RECIPIENTS DURING THE PERIOD OF CIRCULATION OF PANDEMIC VIRUS (INFLUENZA A H1N1).

Souza MO¹, Perilio L¹, Santos ACF¹, Mamana AC², Vilas Boas LS², Costa C¹, Testa L¹, Souza MP¹, Mauad MA¹, Azevedo W¹, Colturato VR¹, Machado CM^{1,2}.

Introduction: Influenza A (INF) can be fatal in recipients of HSCT. Rapid and sensitive techniques for the diagnosis of INF are necessary for prompt introduction of antiviral, reducing morbidity and mortality. **Objectives:** To describe the occurrence of influenza A in a period of circulation of pandemic virus, according to the humoral immunity and diagnostic method. **Methods:** From June/2008 to November/2009, 86 recipients of allogeneic HSCT from Amaral Carvalho Foundation, participating in a prospective study of pre-transplant influenza vaccination, were followed prospectively with monthly blood samples for measurement of hemagglutination inhibition antibodies (HIA). Titer of $\geq 1:40$ are considered protective in immunocompetent hosts. Nasal washes (NW) were taken in the presence of symptoms to diagnosis of INF by direct immunofluorescence assay (DFA), and the results were released the same day to allow prompt introduction of oseltamivir, if positive. Aliquots of LW were stored for further processing by real-time PCR. **Results:** 10 cases of INF (11.6%) were diagnosed at a median of 53 days after HSCT (d-7 to d+187). INF was diagnosed by DFA in 4 cases (40%) and by real-time PCR in 8 (80%). In one case, PCR diagnosis anteceded DFA diagnosis in 16 days. Seasonal INF was diagnosed in six cases and INF A H1N1 pandemic in 4 cases. Only one patient had HI antibody levels considered protective (1:80), which did not assure protection against seasonal INF. The most frequent symptoms were fever (60%), cough (60%), headache (50%), dyspnea (50%), coryza (40%) and myalgia (40%). Only coryza was significantly more frequent in seasonal INF A as compared to pandemic INF A H1N1 (80% vs. 0%, $p = 0.016$). Oseltamivir was introduced in three of the four patients who were diagnosed by DFA. Oxygen requirement was verified in two cases of seasonal INF. Four patients with INF (40%) died (3 seasonal, 1 pandemic) of acute respiratory distress syndrome (with or without other complications), regardless of oseltamivir treatment in two of them. Influenza was the cause or contributed to death in all cases. **Conclusions:** Recipients of HSCT are at increased risk for influenza within the first 6 months of transplantation. HI antibodies titers $\geq 1:40$ were not protective against influenza. Real-time PCR was more sensitive than IF in the diagnosis of INF. To ensure sensitivity, diagnostic techniques for INF should be reviewed periodically due to the possibility of emergence of viruses antigenically different from other circulating INF, as occurred with the recent INF A H1N1 pandemic. Mortality from influenza was 40% highlighting the severity of infection in this setting. Our data support the recommendation of annual vaccination of health professionals, donors, and household contacts since recipients' response to vaccination is poor before the sixth month of HSCT.

205

INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY VERSUS TUBERCULIN SKIN TEST IN THE DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS.

Souza MO¹, Perilio L¹, Santos ACF¹, Mamana AC², Vilas Boas LS², Costa C¹, Testa L¹, Souza MP¹, Mauad MA¹, Azevedo W¹, Colturato VR¹, Machado CM^{1,2}.

Introduction: Post-transplant immunosuppression favors the reactivation of latent tuberculosis infection (LTBI). Brazil has high prevalence rates of TB with an incidence of 38.2 per 100,000 inhabitants per year. Since the tuberculin skin test (TST) has limitations in immunocompromised patients (pts), we conducted a prospective study to determine the prevalence of LTBI by TST and by the interferon gamma release assay (IGRA), and to estimate the incidence of active TB infection in two cohorts of HSCT recipients. **Methods:** At study admission, TST was performed by the use of the Mantoux method and IGRA with the Quantiferon-TB Gold In-Tube test (Cellestis). Cohort 1 consisted of HSCT candidates enrolled in the pre-transplant period. Cohort 2 consisted of HSCT recipients with chronic GVHD (cGVHD). Both cohorts were prospectively followed-up for one year. HSCT related donors from cohort 1 served as a control group to compare the performance of TST in immunocompromised HSCT recipients. Isoniazid (INH) prophylaxis was introduced if TST and/or IGRA were positive before HSCT in cohort 1, but not in cohort 2. A case-definition approach was used to guide TB investigation. When indicated, clinical samples were taken and submitted to bacilloscopy plus culture and real-time PCR (EliGene® MTB isolation kit). **Results:** From Mar/2011 to Feb/2012, 128 recipients (34 MUD) were included in cohort 1 and 58 in cohort 2. Two patients in cohort 2 had a past history of TB before HSCT (3 and 7 years, respectively). TST and IGRA were performed at a median of 11 days before HSCT in cohort 1 and 499 days after HSCT in cohort 2. In donors, the prevalence of LTBI as detected by TST was 11.2%. In cohort 1, the prevalence of LTBI as detected by TST and/or IGRA was 8.8% (6.2% by TST; 7.2% by IGRA). Four pts who tested negative by TST had undetermined results by IGRA. Kappa index between tests was 68.5% (substantial agreement). Eleven patients in cohort 1 received INH which was well tolerated. No significant adverse effect was observed during prophylaxis. No patient in cohort 1 developed TB after a median of 202 (20 to 397) days of follow-up. In cohort 2, the prevalence of LTBI as detected by TST and/or IGRA was 12.5% at enrollment (5.3% by TST; 10.4% by IGRA). Kappa index between tests was 45.8% in cohort 2 (moderate agreement). One of the 2 pts with past history of TB tested positive by TST and by IGRA. According to the study design, INH prophylaxis was not introduced in this group. Two 2 pts in cohort 2 (3.4%) developed pulmonary TB (bacilloscopy, culture and PCR positive). One patient presented INH neuritis during treatment. **Conclusions:** INH prophylaxis seemed to protect against TB reactivation in cohort 1. The prevalence of LTBI was higher in HSCT recipients with cGVHD than in HSCT candidates. Incidence of TB was 3.4% in cohort 2. IGRA should be performed in HSCT recipients with cGVHD not tested before HSCT, with prompt introduction of INH prophylaxis in case of positive result.

206

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF HUMAN PARAINFLUENZA VIRUS 3 CIRCULATING IN A BRAZILIAN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT (HSCT) UNIT DURING THREE CONSECUTIVE YEARS.

Centrone CC¹, Romano C¹, Perilio L², Oliveira Marina², Santos ACF², Colturato VR², Machado CM^{1,2}.

Introduction: Human parainfluenza virus type 3 (HPIV 3) is an important agent of respiratory tract infections in children and immunocompromised patients (pts), with mortality rates over 50%. In these pts HPIV 3 has been associated with lower respiratory tract infections and croup, and is strongly correlated with outbreaks of nosocomial infection. **Objective:** The main objective of this study was to characterize by molecular methods the type of HPIV 3 infection (if nosocomial or community-acquired), and to evaluate the presence of polymorphisms in the viral genome of patients with prolonged excretion. **Methods:** Patients, accompanying persons and health care workers (HCWs) at Amaral Carvalho Foundation-HSCT Program were surveyed for respiratory symptoms twice a week. Pts were admitted to two different HSCT wards (W1 and W2) or were followed up at the outpatient (OP) setting. Respiratory viruses were diagnosed by direct immunofluorescence assay (DFA). Aliquots of nasal wash (NW) were stored at - 80°C for later RNA extraction, cDNA synthesis and subsequent PCR processing and sequencing. Phylogenetic tree was built aligning the study sequences with sequences obtained from the Genbank in the same period. **Results:** A total of 1,987 NW samples were taken from symptomatic persons from January 2008 to March 2010. HPIV 3 was detected in 44 samples from 22 patients, 3 HCWs and one accompanying person. Thirty-one of the 44 samples could be amplified by PCR targeting the region of hemagglutinin-neuraminidase (HN) gene, generating a product of 1,100 bp. Phylogenetic analysis and epidemiological data showed that the parainfluenza viruses circulating during this period grouped into 5 distinct clusters. Cluster 1 showed genetically identical samples obtained from Dec 2009 to Feb 2010 from 8 patients in W1 and OP; cluster 2 showed identical samples obtained in Jan 2010 from 5 pts in W1, W2 and OP; cluster 3 showed identical samples obtained from Dec 2009 to Jan 2010 from 3 patients admitted to W2; and cluster 4 showed identical samples obtained in Jul and Aug 2009 from 3 patients followed up at OP, strongly suggesting HPIV3 crossed-transmission in both inpatient and outpatient setting. Cluster 5 showed identical samples obtained from the same patient at OP in Jan 2010. These samples showed genetic similarity with another strain from the Genbank. No significant polymorphism in the viral genome was observed in serial samples from patients with prolonged excretion. **Conclusions:** We observed identical HPIV 3 strains circulating in HSCT wards 1, 2 and OP unit, which were different from samples circulating in other countries in the same period. Transmission is facilitated in the OP setting since recommended precautions are difficult to be implemented in the OP unit. Special attention should be paid to confirmed cases of HPIV 3 infection in HSCT inpatient and outpatient units for prompt implementation of specific precautions avoiding outbreaks.