

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

**ANA BEATRIZ MAIA
BEATRIZ DA COSTA BARROS
CAROLINA CASSILA ALLEMAND Z AidAN
EDUARDA BERNARDES DA SILVA DANTAS**

**IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA:
HISTOCOMPATIBILIDADE DOADOR-RECEPTOR**

**VOLTA REDONDA
2022**

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

**IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA:
HISTOCOMPATIBILIDADE DOADOR-RECEPTOR**

Trabalho de conclusão de módulo
apresentado ao Curso de Medicina do
UniFOA como requisito parcial para a
conclusão do módulo 8.

Aluna:

Ana Beatriz Maia

Aluna:

Beatriz da Costa Barros

Aluna:

Carolina Cassila Allemand Zaidan

Aluna:

Eduarda Bernardes da Silva Dantas

Orientadora:

Prof. Sabrina Guimarães Silva

VOLTA REDONDA

2022

Dedicamos este trabalho, primeiramente, aos profissionais de saúde atuantes na UNIFOA que direta ou indiretamente nos auxiliaram na realização do nosso projeto. A nossa orientadora Prof^a Sabrina Guimarães Silva que contribuiu para a realização e conclusão do nosso trabalho. Além disso, aos nossos familiares, que sempre nos apoiaram e incentivaram durante todo o processo.

Agradecemos a nossa orientadora Prof^a Sabrina Guimarães Silva pelo encorajamento na realização do projeto e auxílio pedagógico para a efetividade do trabalho científico. Agradecemos também aos nossos pais e irmãos pela oportunidade nos dada e auxílio psicológico durante a realização do trabalho.

“O paciente é o centro do universo médico em torno do qual todos os nossos trabalhos giram e para o qual todos os nossos esforços se direcionam”

John Benjamin Murphy

RESUMO

A medula óssea, desempenha um papel fundamental no nosso organismo, sendo responsável pela produção dos componentes do sangue, como as hemácias, leucócitos e plaquetas. O transplante de medula óssea consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas obtidas de um doador compatível com o receptor. É indicado como forma de tratamento para inúmeras doenças, podendo ou não, ser neoplasias. É fundamental que se tenha o acompanhamento do paciente pós transplante, tendo em vista que nessa fase existem riscos para gerar doenças e complicações graves. Oral. O objetivo foi buscar na literatura o perfil epidemiológico e as principais complicações dos pacientes transplantados, a fim de facilitar a compreensão acerca da compatibilidade imunogenética entre doadores-receptores e das complicações pós transplante. O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura que utilizou artigos originais publicados no período entre 1999 e 2020. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Por mais que haja o cuidado desde os primeiros momentos, partindo do estágio pré até pós transplante de medula ossea, estima-se que pelo menos 10% dos transplantados sofram alguma consequência severa no pós-TMO, sendo a Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e a Mucosite Oral as mais frequentes.

Palavras-chave: Medula Óssea; Transplante; DECH; Mucosite Oral

ABSTRACT

Bone marrow plays a fundamental role in our body, being responsible for the production of blood components, such as red blood cells, leukocytes and platelets. Bone marrow transplantation consists of the intravenous infusion of hematopoietic progenitor cells obtained from a donor compatible with the recipient. It is indicated as a form of treatment for numerous diseases, which may or may not be neoplasms. It is essential to have the follow-up of the patient after transplantation, considering that at this stage there are risks to generate serious diseases and complications. Oral. The objective was to search the literature for the epidemiological profile and the main complications, in order to facilitate understanding in order to have a better theoretical basis about immunogenetic compatibility between donor-recipients and post-transplant complications. The present study is a narrative review of the literature that used original articles published between 1999 and 2020. The searches were performed in PubMed, Scielo and Google Scholar databases. As much as care is taken from the first moments, starting from the pre to post bone marrow transplantation stage, it is estimated that at least 10% of transplanted patients suffer some severe consequence in the post-BMT, being the graft-versus-host disease (GVHD) and Oral Mucositis the most frequent.

Keywords: Bone Marrow; Transplant; GVHD; Oral Mucositis

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -Escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) para mucosite oral 25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Lâmina demonstrando plaquetopenia grave

28

LISTA DE SIGLAS

- CTH – Células-Tronco Hematopoéticas
- DECH – Doença do enxerto contra o hospedeiro
- DECH-a – Doença enxerto contra hospedeiro aguda
- DECH-c – Doença enxerto contra hospedeiro crônica
- DECHt – Doença do enxerto contra hospedeiro transfusional
- HLA - *human leukocyte antigen*
- LLA – Leucemia linfocítica aguda
- LMA – Leucemia mieloide aguda
- LMC – Leucemia mieloide crônica
- MS – Ministério da Saúde
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- TCTH – Transplante Células-Tronco Hematopoéticas
- TMO – Transplante de medula óssea

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. METODOLOGIA	14
3. REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1. Modalidades de transplante de medula óssea	15
3.1.1. Indicações para TMO autogênico.....	16
3.1.2. Indicações para TMO alogênico e singênico	16
3.2. Compatibilidade imunogenética	17
3.3. Etapas do TMO	18
3.3.1. Pré-transplante	18
3.3.2. O transplante de medula óssea - TMO.....	18
3.3.3. Pós-TMO.....	19
3.4. Complicações pós-TMO	20
3.4.1. Doença do enxerto contra o hospedeiro	20
3.4.1.1. Biomarcadores para DECH	22
3.4.2. Mucosite oral.....	23
3.4.2.1. Apresentação clínica da mucosite oral	24
3.4.2.2. Mensuração da mucosite oral	25
3.4.2.3. Tratamento da mucosite oral	26
3.4.3. Efeitos Colaterais das medicações utilizadas na TMO	27
3.4.3.1. Plaquetopenia	27
3.4.3.2. Fadiga	29
4. CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

A medula óssea é um tecido gelatinoso localizado no interior da cavidade dos ossos esponjosos e no canal medular da diáfise dos ossos longos. Pode ser classificada em dois tipos: medula óssea vermelha e medula óssea amarela. A medula óssea amarela constitui-se basicamente de células adiposas, enquanto a medula óssea vermelha contém as células-tronco hematopoiéticas que são responsáveis por produzir os componentes do sangue, como as hemácias, os leucócitos e as plaquetas, que respondem pelo transporte de oxigênio dos pulmões para as células do nosso organismo, pela defesa contra infecções e pela coagulação do sistema sanguíneo, respectivamente (ANDRADE *et al.*, 2012).

O transplante de medula óssea (TMO) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas obtidas de um doador previamente selecionado, em um receptor adequadamente condicionado, com o objetivo de reestabelecer a função medular nos pacientes que possuem medula óssea comprometida (INCA, 2020). O TMO mostra-se como uma alternativa para o tratamento de doenças hematológicas, oncológicas, onco-hematológicas, hereditárias e de deficiência imunológica. O procedimento consiste em infundir células-tronco hematopoiéticas sadias em um paciente que apresenta tais patologias, a fim de que seja restabelecida a função da medula óssea doente. Apesar da complexidade do TMO e da associação ao alto nível de morbimortalidade, ele oferece um prolongamento significativo da sobrevida e em alguns casos a cura de pacientes oncológicos (ANDERS *et al.*, 2000; ANDRADE *et al.*, 2012).

O TMO tem como finalidade reconstruir o órgão hematopoiético enfermo, lesado por um mecanismo auto-imune, em decorrência de proliferação celular neoplásica, ou reacional. A medula doente também pode ser destruída por altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia no tratamento de doenças neoplásicas que não afetam primariamente a medula óssea, como os linfomas e os tumores sólidos. (ANDERS *et al.*, 2000; ANDRADE *et al.*, 2012)

Com o objetivo de obter resultados positivos, devem ser avaliadas e escolhidas uma das três modalidades existentes no transplante de medula, tendo como um dos seus tipos o: Transplante Alogênico, no qual é preciso outra pessoa envolvida doando a medula a um paciente, sendo que esse doador pode ser ou não um parente. Outro tipo é o Transplante Singênico, que necessita de um irmão gêmeo idêntico e, por conta

disso, essa modalidade é mais rara, já que a frequência de casos de gêmeos univitelinos é muito baixa e, por fim, outra possibilidade é o Transplante Autogênico, que utiliza as células do próprio paciente coletadas previamente, armazenadas, congeladas e reinfundidas posteriormente (ANDRADE *et al.*, 2012).

Os principais riscos nesse tipo de procedimento estão relacionados às infecções e às drogas quimioterápicas administradas durante o tratamento, porém esses não são os únicos. Existem doenças que são geradas a partir do transplante e tem como manifestação grave a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que consiste em uma confusão nas células de defesa do organismo, pois as mesmas crescem com uma nova memória e podem acabar reconhecendo alguns órgãos como estranhos (INCA, 2020).

Grande parte dos pacientes que são submetidos ao TMO não chegam a desenvolver complicações mais graves após o procedimento, mas é fundamental o seu acompanhamento, pois a probabilidade de compatibilidade com um doador é uma em cem mil. Estima-se que pelo menos 10% dos transplantados irão sofrer alguma consequência mais séria no período pós-transplante, entre as mais recorrentes estão a Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e a Mucosite Oral. Observa-se na literatura relatos sobre a falta de conhecimentos sobre tais doenças e a condução correta da profilaxia por parte dos profissionais de saúde. O TMO possui ciclos que se sucedem, com momentos específicos e necessários para tal procedimento. Por isso, é imprescindível o conhecimento sobre o pós-TMO, que pode ser caracterizado como pós-TMO imediato ou tardio (MASTROPIETRO *et al.*, 2006)

O objetivo deste trabalho foi descrever o perfil epidemiológico e o perfil das principais complicações clínicas dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, com a finalidade de facilitar a compreensão e fornecer um embasamento teórico sobre o assunto em questão. A temática foi abordada através da verificação da histocompatibilidade entre doador e receptor. Além disso, buscou-se descrever as indicações, os tipos e as principais etapas do transplante de medula óssea.

Diante do exposto, objetivou-se apresentar uma síntese dos principais aspectos encontrados em conteúdo da literatura levantada que possam subsidiar as seguintes perguntas descritas a seguir:

- Como a compatibilidade imunogenética entre doadores-receptores contribui para o sucesso e a sobrevivência da medula óssea transplantada?
- Quais são as possíveis complicações agudas após o transplante de medula

óssea?

- Qual é o perfil das principais complicações clínicas dos pacientes submetidos ao TMO (Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro e Mucosite Oral)?

O transplante de medula óssea engloba muito além do procedimento em si. O paciente é submetido a inúmeras etapas, como a necessidade de um doador compatível e viável, acompanhamento multidisciplinar, mudança drástica no estilo de vida e, mesmo assim, sujeito às complicações como a doença do enxerto contra o hospedeiro e a mucosite oral. Tendo em vista a importância do sucesso do transplante por englobar aspectos muito específicos, mostra-se pertinente pesquisar a morbidade de tais doenças, suas características e principalmente o que pode ser feito para evitá-las. Também é importante relatar o que pode ser feito para obter um bom prognóstico caso as doenças se manifestem.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura que descreve e explora a imunologia do transplante de medula óssea e as principais e mais agravantes complicações pós-TMO imediato e pós-TMO tardio.

Este trabalho utilizou como fontes bibliográficas artigos científicos publicados entre 1999 e 2021, foram exploradas as seguintes bases de dados: *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Google Scholar (Google Acadêmico)*.

As pesquisas foram realizadas no período de 12 meses, sendo iniciadas no mês de outubro de 2020 e concluídas em outubro de 2021.

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Medula Óssea”; “Transplante”; “DECH” e “Mucosite Oral”.

Foram usados como critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra nas bases de dados selecionadas que tratavam a respeito da imunologia do transplante de medula óssea e as principais e mais agravantes complicações pós-TMO imediato e pós-TMO tardio; artigos disponíveis no idioma português e inglês com base experimental e revisional; artigos publicados no período de 1999 a 2020; Os critérios de exclusão foram: Editoriais; cartas ao editor; comentários de outros artigos; estudos não realizados em humanos; artigos em duplicidade; estudos fora do período estipulado; publicações em idiomas diferentes do português e inglês; população de

estudo era composta exclusivamente por crianças ou adolescentes, ou que não tinham informações consistentes a respeito do assunto.

Foram selecionados 32 artigos para serem submetidos à avaliação de sua qualidade e coerência com relação ao tema escolhido pelos redatores, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, resultando em 10 estudos. Também foram realizadas pesquisas em sites oficiais do governo de renomado nome para embasamento teórico.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O Transplante de Medula Óssea (TMO), também pode ser encontrado na literatura como transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH). Caracteriza-se como uma terapia inovadora no tratamento doenças hematológicas e alguns tipos de tumores sólidos, além de doenças hereditárias e imunológicas, por meio da infusão de Células-Tronco Hematopoéticas (CTH) obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue do cordão umbilical. O TMO é classificado como um procedimento de alta complexidade e precisa seguir uma legislação específica e um Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes para ser aplicado. A realização do procedimento inclui tecnologia de alto custo em suas diversas etapas. Por mais que apresente elevada taxa de morbimortalidade, para algumas condições patológicas, é considerado a única chance de cura, melhoria na qualidade de vida e aumento no tempo de sobrevivência (OLIVEIRA-CARDOSO *et al.*, 2009).

No Brasil, há poucos estudos traçando o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes que são submetidos ao TMO, sendo a maior parte da literatura internacional, mas segundo o estudo de Dambros *et al.*, (2021) foram realizados cerca de 17.210 transplantes de medula óssea no Brasil de 2015 a 2020. No total foram 6.657 alogênicos e 10.553 autólogos. Ainda segundo o estudo a média anual de transplantes atingiu um total de 2.868, sendo os alogênicos 1.109 e os autólogos 1.758 por ano aproximadamente. De 2015 a 2019 houve um crescimento médio anual de 15,8% e um crescimento total de aproximadamente 44% de procedimentos realizados. Entretanto, no período entre 2019- 2020 houve uma redução de 16% dos procedimentos (DAMBROS *et al.*, 2021).

3.1. Modalidades de transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea pode ser classificado em três modalidades distintas: **O Transplante alogênico**, onde o paciente recebe células progenitoras

hematopoéticas de uma outra pessoa, podendo ser um familiar (doador aparentado) ou não (doador não aparentado); **O Transplante singênico**, onde o doador é um irmão gêmeo idêntico, o que a caracteriza como a modalidade mais rara de transplante devido à pouca frequência de gêmeos idênticos na população; Por último o **Transplante autogênico**, onde as células-tronco são obtidas do próprio paciente, armazenadas e, posteriormente, após a fase de condicionamento, reinfundidas, essa modalidade pode ser encontrada na literatura com o termo autólogo, no lugar de autogênico, devido à denominação original em inglês *autologous* (SILVA e SOUZA, 2020; ANDRADE *et al.*, 2012).

3.1.1. Indicações para TMO autogênico

O transplante autogênico demonstrou-se como uma alternativa viável no tratamento de inúmeras neoplasias. Sua baixa complexidade e os baixos índices de complicações após o procedimento, quando comparados ao transplante alogênico por exemplo, favorecem a preferência pela aplicação da modalidade. A presença de uma equipe multidisciplinar treinada e especializada é indispensável para que o procedimento ocorra de forma segura e satisfatória, além do acompanhamento do pós-operatório. As principais neoplasias onde o transplante autogênico é viável são: Neuroblastoma avançado (IV), Linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, LMA, tumor de Wilms, Tumor de células germinativas, Sarcoma de Ewing (quando há uma ressecção completa do tumor) e meduloblastoma de alto risco (CASTRO *et al.*, 2001; ANDRADE *et al.*, 2012).

3.1.2. Indicações para TMO alogênico e singênico

Os TMO alogênico e singênico são indicados como tratamento de uma grande variedade de doenças, sejam elas neoplásicas ou não. Entre as principais doenças neoplásicas em que essas modalidades são indicadas estão: leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásticas, leucemia mielomonocítica crônica, mielofibrose maligna aguda e linfomas não Hodgkin. Já entre as doenças não neoplásicas, as principais são: imunodeficiências, anemia aplástica grave, anemia de Fanconi, osteopetrose, doenças de acúmulo (adenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática), talassemia

maior e anemia falciforme com manifestações graves e com doador aparentado disponível (CASTRO *et al.*, 2001).

3.2. Compatibilidade imunogenética

Essa compatibilidade é determinada por um conjunto de genes localizados no braço curto do cromossomo 6 correspondendo ao sistema HLA (*human leukocyte antigen*), sendo ele o responsável por nossa identidade imunológica (CASTRO *et al.*, 2001).

Em transplantes, a compatibilidade HLA está associada a sobrevivência a longo prazo do enxerto e a incompatibilidade HLA está envolvida diretamente na reação imunológica receptor anti-doador que pode ter por consequência a rejeição e essa deve-se ao polimorfismo apresentado pelos genes HLA. A análise de compatibilidade é realizada por meio de testes laboratoriais específicos, a partir de amostras de sangue do doador e receptor, chamados de exames de histocompatibilidade (INCA, 2020).

Irmão possuem 25% de chances de serem doadores HLA idênticos, pois ele O *human leukocyte antigen* segue as regras da herança mendeliana simples, podendo então ser afirmado que a probabilidade de se ter um doador compatível aumenta de acordo com o número de irmãos que o paciente possui. Caso um doador HLA aparentado que seja completamente compatível não seja encontrado, a alternativa é procurar um familiar que seja parcialmente compatível. A outra seria a busca por doadores não relacionados de medula óssea ou de cordão umbilical (CASTRO *et al.*, 2001).

Muitos pacientes não encontram o doador ideal no âmbito familiar, assim, há opção de busca pelo doador HLA compatível através do REDOME (Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea). Ele consiste em um cadastro gratuito que engloba dados (nome, endereço, resultados de exames, características genéticas e outros) de voluntários à doação de medula óssea. Um sistema informatizado pareia as informações dos doadores voluntários cadastrados no REDOME com as dos pacientes na lista de espera. Quando é positivado compatibilidade, o doador é chamado para realizar de fato a doação (INCA, 2020).

Outros fatores que contribuem para a compatibilidade imunogenética são: idade, devem ser evitados doadores idosos ou até mesmo aqueles muito jovens; o

sexo do doador; o peso, procura-se que o peso do doador seja igual ou maior que a do receptor; histórico médico; condições clínicas gerais do doador além do devido rastreio de doenças relacionadas a herança genética (INCA, 2020).

3.3. Etapas do TMO

O transplante de medula óssea é constituído por 3 etapas, sendo elas, o pré-transplante, o TMO propriamente dito e pós-TMO.

3.3.1. Pré-transplante

O pré-transplante é o período em que o paciente, no caso o receptor, irá ser acompanhado ambulatorialmente até a internação. Antes do transplante de medula óssea propriamente dito o paciente passa por um período de confinamento em um leito de enfermaria com isolamento protetor, onde suas funções vitais são monitoradas 24 horas (OLIVEIRA-CARDOSO *et al.*, 2009). Já o condicionamento pré-transplante, a combinação irradiação corporal total e ciclofosfamida é a associação utilizada atualmente. Tem como finalidade erradicar a doença residual. A escolha do melhor regime de condicionamento é feita de acordo com a doença de base do paciente (CASTRO *et al.*, 2001).

3.3.2. O transplante de medula óssea - TMO

O TMO propriamente dito constitui-se pelos processos de: hospitalização integral do receptor e do doador, aspiração, processamento e infusão da medula óssea, até a alta hospitalar. A coleta é realizada por meio da aspiração de material celular da medula óssea, durante a coleta o doador precisa estar hospitalizado assim como o receptor, sendo realizada sob anestesia peridural ou geral. O procedimento é realizado com o doador em decúbito ventral, e o médico realiza punções nas cristas ilíacas posteriores aspirando a quantidade de medula óssea necessária para o transplante, que normalmente corresponde a 10ml/kg de peso do receptor. A medula é armazenada em uma bolsa apropriada ou becker contendo anticoagulante, posteriormente passa por um processo de filtração para a remoção de gorduras e espículas ósseas. Quando o TMO é realizado nas modalidades alogênico relacionado e singênico, as células progenitoras da medula óssea podem ser infundidas imediatamente após a coleta, através de um cateter venoso central. Mas caso já se

tenha constatado a incompatibilidade do sistema ABO entre o doador e o receptor, procede-se à remoção das hemácias da medula óssea antes de sua infusão podendo também ser feita a plasmaférese no receptor, de modo a evitar reações transfusionais severas (SILVA *et al.*, 2005).

Em transplantes na modalidade autogênico, as células são previamente coletadas e congeladas. São utilizados crioprotetores como o dimetil sulfóxido (DMSO). Para a infusão as células são descongeladas na beira do leito do paciente, em banho-maria, e então administradas. As células infundidas, em ambas as modalidades, são quantificadas pelo marcador de superfície denominado CD 34. É recomendado que as contagens de células infundidas sejam acima de $2,5 \times 10^6$ células CD 34 positivas por quilo de peso do receptor (CASTRO *et al.*, 2001).

3.3.3. Pós-TMO

O pós-TMO caracteriza-se pelo período após a alta do receptor. Ele pode ser dividido em: pós-TMO imediato, sendo o período até 60 dias após o procedimento; e pós-TMO tardio, que conta o período após esses primeiros dois meses (OLIVEIRA-CARDOSO *et al.*, 2009).

O doador também passa por um período pós-TMO como o receptor. Para a dor no local da punção, são prescritos analgésicos comuns, sendo maioria dos doadores liberados em no máximo 24 horas após a coleta. Pode ser necessária uma transfusão de concentrado de hemácias em alguns doadores, quando a coleta é realizada em um volume maior que o habitual, podendo ocorrer caso a massa corporal do receptor seja muito superior à do doador (CASTRO *et al.*, 2001; OLIVEIRA-CARDOSO *et al.*, 2009).

As complicações mais recorrentes sofridas pelo receptor durante e logo após a infusão das células são: náuseas, vômitos, hematúria e dor abdominal. Os pacientes que recebem células não congeladas também estão sujeitos a desenvolver reações transfusionais comuns aos outros hemoderivados. Ao retornar aos afazeres do dia a dia o receptor terá que lidar também com algumas modificações nos hábitos de vida. Podem ocorrer perda de funções sexuais (devido os efeitos colaterais de quimioterápicos e radioterapia), perda da independência em algumas tarefas diárias, além da perda de parte de sua capacidade produtiva (trabalho e escola) (OLIVEIRA-CARDOSO *et al.*, 2009).

3.4. Complicações pós-TMO

3.4.1. Doença do enxerto contra o hospedeiro

A Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) corresponde a uma das complicações mais graves no transplante de medula óssea, seja alogênico ou autólogo. A DECH afeta mais comumente a pele, o fígado e o intestino (SILVA e SOUZA, 2020). Pode ser definida como aglomerações celulares, imunologicamente capacitadas do doador - particularmente os linfócitos T - que reagem contra estruturas antigênicas do receptor imune (MASTROPIETRO, SANTOS, OLIVEIRA, 2006). Mesmo quando a compatibilidade do HLA é completa – 90-100%, a presença de antígenos menores incompatíveis e que não são detectados pelos exames de histocompatibilidade podem ser responsáveis pelo aparecimento da DECH, aguda ou crônica. Pacientes que receberam células progenitoras alogênicas estão sujeitos a desenvolver a doença enxerto contra o hospedeiro, sendo os pacientes que receberam material de doadores relacionados com 20% de risco em desenvolver DECH, enquanto os submetidos a transplante com doadores não relacionados com até 80% de risco (MASTROPIETRO, SANTOS, OLIVEIRA, 2006)

A DECH aguda, em geral, acontece até os 100 dias do transplante e manifesta-se a partir da pega do enxerto, enquanto a DECH crônica, em geral, ocorre após esse período - podendo surgir até um ano após o transplante - quando interfere de forma significativa no cotidiano do transplantado que precisará de cuidados especiais em ambulatório (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO, 2020). Os sintomas da DECH na forma aguda são: erupção maculopapular, hiperbilirrubinemia com icterícia, náuseas, vômitos, e anorexia, diarreia aquosa ou com sangue e cólicas abdominais. E pode ser dividida em grau, I (leve), II (moderada), III (grave), IV (muito grave), dos quais para DECH aguda grau I-IV apresenta um percentual no transplante alogênico de 30-50% comparado a DECH aguda grau III-IV de 14% (ZEISER; BLAZAR, 2017).

Pacientes que apresentavam manifestações da DECH em até 100 dias após o transplante, eram definidos com DECH-c (Doença enxerto contra hospedeiro crônica) independente das manifestações clínicas. Hoje sabe-se que poderiam ser características de uma DECH-a (Doença enxerto contra hospedeiro aguda). Com os avanços na técnica do TMO, surgiram questionamentos sobre as definições da DECH-c e DECH-a. Atualmente o que se leva em consideração na diferenciação dos tipos

de DECH são as manifestações clínicas, não mais o tempo de início dos sintomas após o transplante como ocorria antigamente (SILVA *et al.*, 2005).

O diagnóstico de uma DECH-c, ocorre por meio de sinais e sintomas que se referem às manifestações da doença, sendo assim não há mais a necessidade de testes ou evidências de outros órgãos acometidos. Já na DECH-a distingue-se da crônica, pela presença de pelo menos um sinal clínico ou de uma manifestação distinta confirmado por biópsia pertinente, de acordo com critérios histopatológicos definidos, testes laboratoriais ou imagens radiológicas, nos mesmos ou outro órgão. Essa distinção é baseada em um sistema de pontuação clínico que vai de 0 a 3 pontos na avaliação de órgãos ou locais individualmente, além de uma avaliação global da gravidade (leve, moderada ou grave), que juntos se complementam (BOUZAS *et al.*, 2010).

O trato gastrointestinal, fígado e pele são os órgãos mais afetados pela DECHa. A pele é o órgão com acometimento mais precoce em relação aos outros. As manifestações cutâneas na DECH são comuns e importantes, pois contribuem diretamente para morbidade e mortalidade de pacientes transplantados. Podem ocorrer na forma de rash maculopapular na face, membros superiores e plantas dos pés. Pode se disseminar por todo o corpo, tornando-se confluyente e causando coceira e dor. Faz-se então necessário o acompanhamento multidisciplinar, como a de um dermatologista, na avaliação dos pacientes, auxiliando o reconhecimento precoce da DECH e suas complicações (SILVA *et al.*, 2005). As lesões de pele, na DECH, lembram o líquen plano com atrofia da epiderme e fibrose focal na derme, sem inflamação. Também podem ocorrer esclerodermia generalizada, que, em situações graves, levam à limitação de movimentos. Ceratoconjuntivite, fotofobia e boca seca são outras manifestações da doença (LANDI, OLIVEIRA, 1999).

A fisiopatologia da DECHc envolve inflamação, imunidade celular, humoral e fibrose, pode então ser considerada como uma síndrome clínico-patológica expressada como uma doença autoimune. Nos transplantes com doadores não relacionados, a incidência chega a 40% dos pacientes (LANDI, OLIVEIRA, 1999). Na maioria das vezes as manifestações clínicas da DECHc se restringem a um único órgão de forma individual, por exemplo os olhos ou pulmão, mas também podem se apresentar de forma mais disseminadas, impactando de forma direta a qualidade de vida do paciente (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO, 2020)

A profilaxia da DECH é feita com drogas como: ciclosporina, metotrexate e tacrolimus. Normalmente na DECHa grau I não se faz necessário o tratamento medicamentoso. Já nos casos de ser um grau II a III o tratamento farmacológico é imprescindível, podendo uma das drogas usuais serem associadas metil-prednisolona. Nos casos mais graves ou sem resposta satisfatória no tratamento inicial, pode-se utilizar micofenolato mofetil e anti-timoglobulina humana. O DECHc limitado na maioria das vezes não requer tratamento, enquanto o extenso exige tratamentos prolongados (40 semanas) com corticoides, ciclosporina e psoralen associado à radiação ultravioleta (LANDI, OLIVEIRA, 1999).

Outra variação da DECH que também pode ocorrer é a doença do enxerto contra hospedeiro transfusional (DECHt). É considerada uma síndrome ainda mais rara e geralmente fatal ao paciente. Caracteriza-se por febre, eritema cutâneo, náuseas, vômitos, diarreia, hepatite e pancitopenia, podendo ocorrer em pacientes com imunossupressão severa e em pacientes imunocompetentes após a transfusão de hemocomponente celular de doador homocigoto para proteínas HLA às quais o receptor é heterocigoto. O diagnóstico da DECHt é feito pelo quadro clínico e exame histopatológico da pele, sendo mais observada em TMO alogênicos, histocompatíveis, por diferenças nos antígenos de histocompatibilidade secundários, mas também pode ocorrer no TMO singênico e autólogo (LANDI, OLIVEIRA, 1999).

Há um componente genético que ajuda o HLA a corresponder ao papel e ao componente imunológico no transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas. Os fatores de risco para DECH-a, além do grau de diferenças no sistema HLA, também incluem o aumento na idade de receptores e doadores, diferenças de gênero, doadores após o parto, prevenção ineficaz de DECH, a intensidade de programas de pré-tratamento e a fonte do enxerto (ZEISER; BLAZAR, 2017).

3.4.1.1. Biomarcadores para DECH

Para prever o risco de DECH e a resposta a terapia imunossupressora, vários biomarcadores foram investigados em pacientes de transplantes alogênicos. O nível sérico da forma solúvel de ST2 tem sido relatado como importante biomarcador para resistência à terapia entre pacientes com DECH aguda (HARTWELL *et al.*, 2017).

Segundo a pesquisa de Zeiser e Blazar (2017) um algoritmo para biomarcadores precoces foi estudado quanto ao seu valor preditivo para o

desenvolvimento de DECH aguda letal. Os pesquisadores usaram um painel de quatro biomarcadores: ST2, receptor de TNF- α tipo 1, interleucina-2R α e regenerando a proteína 3 α derivada de ilhotas (REG3 α), que foram liberados do tecido lesionado ou células T efectoras ativadas para prever o risco de morte relacionadas à DECH aguda. Ao modelar o período de 6 meses risco de morte não relacionado à recaída em um conjunto de testes independentes e um conjunto de validação, um biomarcador de dois modelos que usou concentrações de ST2 e REG3 α pacientes identificados com uma incidência cumulativa de morte não relacionada à recaída de 28% no grupo de alto risco grupo e 7% no grupo de baixo risco em 6 meses.

As moléculas de miRNA são reguladores potentes de múltiplos genes-alvo pró-inflamatórios e são facilmente mensuráveis no soro. A presença de múltiplos miRNAs no soro tem sido fortemente ligado ao risco de DECH aguda, com miRNA-155 e miRNA-146a sendo particularmente fortes indicadores (ZEISER; BLAZAR, 2017).

Em estudos iniciais, a presença de polimorfismo miRNA-146a (rs2910164) no doador ou no receptor foi associado a taxas mais altas de DECH aguda. Estes e possivelmente outros biomarcadores painéis que ainda precisam ser descobertos prometem melhorar a precisão das previsões de o risco de DECH aguda e o risco de morte de DECH aguda, o que poderia levar a uma abordagem individualizada para profilaxia (HARTWELL *et al.*, 2017).

3.4.2. Mucosite oral

A mucosite oral é a complicação mais comum em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, visto que ocorre em, cerca de, 75% dos pacientes que recebem quimioterapia ablativa ou irradiação de corpo total como condicionamento para o transplante (FERREIRA *et al.*, 2011). Os sinais e os sintomas iniciais incluem eritema, edema, sensação de ardência, e sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos, também podem ocorrer ulcerações dolorosas recobertas por exsudato fibrinoso (pseudomembrana) de coloração esbranquiçada ou opalescente (SANTOS *et al.*, 2009). As úlceras normalmente ocorrem de forma múltiplas e extensas, o que leva a uma diminuição da qualidade de vida do paciente, pela leva dificuldade de nutrição adequada e até mesmo causando desidratação. As ulcerações podem aumentar o número de infecções locais e sistêmicas, interferindo no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção, o que compromete a

sobrevida do paciente. Outros fatores que interferem na progressão da mucosite são as condições dentárias, desequilíbrio da microbiota oral (pelo acúmulo de biofilme ou problemas periodontais), o etilismo e o fumo (SANTOS *et al.*, 2009).

A mucosite oral sintomática deve ser tratada de acordo com o grau de gravidade. A OMS recomenda desde o uso de analgésicos tópicos, que servem para minimizar a dor temporariamente como a lidocaína e benzocaína em mucosites de graus 1 e 2, ou o uso de opioides em graus 3 e 4 como o Cloridrato de Tramadol. (SANTOS *et al.*, 2009).

Quanto à profilaxia, até o momento, há um estudo comparativo com pacientes de TMO, escolhidos aleatoriamente que realizaram aplicações de laser em toda a mucosa bucal de forma pontual, após dois dias do final da quimioterapia. Foi utilizado o laser de diodo Ga-Ar-Al com comprimento de onda de 780nm e potência de 5J/cm², durante cinco dias. Os autores relatam a obtenção de resultados significativos na redução da mucosite oral grau 3 e 4 nos pacientes que receberam o laser, em relação ao grupo controle que não recebeu aplicações de laser (SANTOS *et al.*, 2009).

3.4.2.1. Apresentação clínica da mucosite oral

A mucosite oral apresenta-se inicialmente como eritema da mucosa oral, que depois progride frequentemente para erosão e ulceração. As ulcerações são tipicamente recobertas por uma pseudomembrana fibrinosa branca. As lesões geralmente cicatrizam dentro de aproximadamente 2 a 4 semanas após a última dose de quimioterapia estomatotóxica ou radioterapia. Em pacientes imunossuprimidos (por exemplo, pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas), a resolução da mucosite oral geralmente coincide com a recuperação dos granulócitos; entretanto, essa relação temporal pode ou não ser causal.

Vários fatores afetam o curso clínico da mucosite. Na mucosite oral induzida por quimioterapia, as lesões são geralmente limitadas a superfícies não queratinizadas (isto é, língua lateral e ventral, mucosa bucal e palato mole). As úlceras geralmente surgem dentro de 2 semanas após o início da quimioterapia. Agentes selecionados, como antimetabólitos e agentes alquilantes, causam maior incidência e gravidade da mucosite oral. Na mucosite oral induzida por radiação, as lesões são limitadas aos tecidos no campo da radiação, sendo os tecidos não queratinizados

mais acometidos. A gravidade clínica é diretamente proporcional à dose de radiação administrada (LALLA; PETERSON, 2005).

O curso clínico da mucosite oral às vezes pode ser complicado por infecção local, particularmente em pacientes imunossuprimidos. As infecções virais, como o vírus herpes simplex (HSV) e as infecções fúngicas, como a candidíase, podem às vezes se sobrepor à mucosite oral. Embora as infecções por HSV não causem mucosite oral, elas podem complicar seu diagnóstico e manejo (BARASCH; PETERSON, 2003).

3.4.2.2. Mensuração da mucosite oral

Uma grande variedade de escalas tem sido usada para registrar a extensão e gravidade da mucosite oral na prática clínica e em pesquisas. A escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) é uma escala simples, fácil de usar e adequada para uso diário na prática clínica. Essa escala combina medidas subjetivas e objetivas de mucosite oral (Quadro 1).

Quadro 1. Escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) para mucosite oral

Grau 0 = Sem mucosite oral
Grau 1 = Eritema e dor
Grau 2 = úlceras, capaz de comer sólidos
Grau 3 = Úlceras, requer dieta líquida (devido à mucosite)
Grau 4 = Úlceras, alimentação impossível (devido à mucosite)

Fonte: SONIS *et al.*, 1999

A *Oral Mucosite Assessment Scale* (OMAS) é uma escala objetiva, adequada para fins de pesquisa, que mede eritema e ulceração em nove locais diferentes da cavidade oral. Essa escala foi validada em um estudo multicêntrico com alta reprodutibilidade e forte correlação dos escores objetivos de mucosite com os sintomas do paciente (SONIS *et al.*, 1999).

3.4.2.3. Tratamento da mucosite oral

O manejo da mucosite oral é um desafio devido à sua complexa natureza biológica. Embora a literatura científica descreva uma série de estratégias de manejo, os dados disponíveis até são bastante heterogêneos (LALLA *et al.*, 2014; WORTHINGTON *et al.*, 2011).

Worthington *et al.* (2011) concluíram que apenas 10 intervenções (aloe vera, amifostina, crioterapia, fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), glutamina intravenosa, mel, fator de crescimento de queratinócitos (KGF), irradiação a laser, polimixina/tobramicina/anfotericina (PTA), antibiótico em comprimido/pastilha e sucralfato) oferecem algum benefício em termos de prevenção ou redução da mucosite associada à terapia de câncer por exemplo. Destas 10 intervenções, crioterapia, KGF e sucralfato mostraram benefício estatisticamente significativo na prevenção ou redução da gravidade da mucosite. Ressalta-se que o uso da crioterapia foi investigado exclusivamente em pacientes com neoplasias hematológicas submetidas à quimioterapia ou transplante de células-tronco; KGF em pacientes submetidos a radioterapia, transplante de células-tronco, quimioterapia ou combinação desses tratamentos; e sucralfato em pacientes submetidos à radioterapia.

Por ser segura, barata e geralmente bem tolerada, a crioterapia é uma das intervenções mais utilizadas para a prevenção da mucosite oral, particularmente em pacientes que recebem tratamento com agentes quimioterápicos de meia-vida curta, como 5-fluorouracil, edatrexato e melfalano. Diferentes estudos em pacientes tratados com 5-fluorouracil mostraram que a administração de crioterapia 5-30 minutos antes e por 20-30 minutos (até 6 horas, de acordo com alguns estudos) após a administração em bolus de 5-fluorouracil reduz significativamente a mucosite oral (CLARKSON *et al.*, 2010). Uma atualização dos guias desenvolvidos pelo grupo de estudos de mucosite da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISO), publicada em 2014, recomenda o uso de crioterapia em pacientes que receberam 5-fluorouracil em forma de bolus, e sugerem seu uso em pacientes tratados com altas doses de melfalano como terapia condicionante para transplante de células-tronco hematopoiéticas - independentemente do uso ou não de irradiação corporal total. No entanto, devido à falta de evidências nos estudos revisados, não foi possível estabelecer diretrizes para pacientes que recebem outros quimioterápicos (LALLA *et al.*, 2014).

Além disso, as recomendações de diferentes guias clínicos incluem a profilaxia com palifermina, a fim de reduzir a incidência e a duração da mucosite em pacientes com neoplasias hematológicas submetidas a transplante de células-tronco hematopoéticas e terapia mieloablativa prévia, somente quando esta inclui altas doses de quimioterapia e irradiação corporal total. No entanto, também existem esquemas quimioterápicos padrão que não requerem suporte de células-tronco, o que pode estar associado a mucosite grave. No entanto, o alto custo da palifermina e os dados de eficácia publicados até o momento aconselham a realização de estudos envolvendo amostras maiores de pacientes, a fim de estabelecer o impacto da palifermina sobre outras variáveis, como a incidência de mucosite, sepse ou neutropenia febril. Da mesma forma, estudos farmacoeconômicos são necessários para facilitar a tomada de decisão na seleção de tratamento preventivo eficiente para mucosite (CLARKSON *et al.*, 2010; LALLA *et al.*, 2014).

A literatura contém uma série de estudos que avaliaram os efeitos da laserterapia em pacientes em quimioterapia, com resultados animadores, em contraste com o estudo publicado por Cruz *et al.* (2007). O guia clínico MASCC/ISOO publicado em 2014 recomenda o tratamento com laser envolvendo características específicas para a prevenção da mucosite oral em pacientes recebendo quimioterapia de alta dose para transplante de células-tronco hematopoéticas com ou sem irradiação corporal total (LALLA *et al.*, 2014).

A literatura descreve uma série de intervenções para a prevenção e tratamento da mucosite oral. No entanto, não existe um padrão-ouro para o manejo da mucosite. Ensaio clínico metodologicamente sólidos adicionais com um número suficiente de pacientes são, portanto, necessários para permitir análises adequadas de subgrupos de acordo com o tipo de doença e o agente quimioterápico envolvido (CLARKSON *et al.*, 2010).

3.4.3. Efeitos Colaterais das medicações utilizadas na TMO

3.4.3.1. Plaquetopenia

Plaquetopenia (Figura 1) é uma complicação comum após transplante de medula óssea (TCS), com incidência relatada de 20% a 40%. Está fortemente associado à mortalidade relacionada ao transplante e à sobrevida global (KUZMINA *et al.*, 2012). Vários fatores de risco, incluindo função prejudicada do enxerto, toxicidade de drogas, infecção viral, recidiva da doença, microangiopatia trombótica e

processos imunomediados, foram descritos. Atualmente, há uma falta de tratamento eficaz e confiável para esta complicação potencialmente fatal. Transfusões repetidas de plaquetas, corticosteróides, imunoglobulina intravenosa e rituxan continuam sendo os pilares do tratamento e estão associados ao aumento do risco de infecção, custos mais elevados e diminuição da qualidade de vida dos pacientes (BLUMBERG et al., 2012).

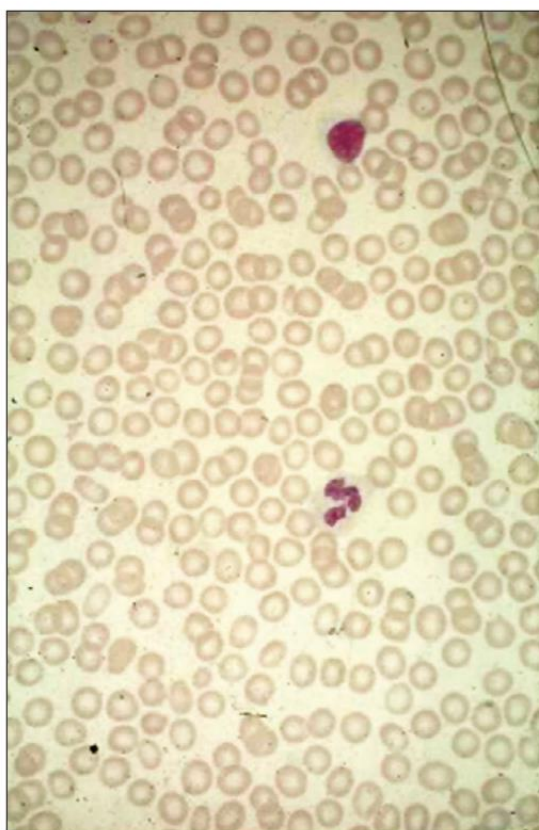


Figura 1: Lâmina demonstrando plaquetopenia grave

Fonte: YBARRA; CARVALHO, 2010

Romiplostim e eltrombopag são agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-R) que estimulam a produção de plaquetas. Ambos os medicamentos foram aprovados pela *Food and Drug Administration* dos EUA para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. O eltrombopag é um agonista não peptídico oral que se liga a um sítio transmembranar no TPO-R, resultando na proliferação e diferenciação de megacariócitos. Sua segurança e eficácia também foram relatadas na plaquetopenia associada à infecção por hepatite C e anemia aplástica grave (OLNES et al., 2012). Vários relatos de casos foram publicados sobre a eficácia do eltrombopag

para o tratamento da plaquetopenia após transplante de medula óssea; no entanto, na maioria dos estudos, o número de pacientes foi limitado e os resultados a longo prazo dos mesmos não foram relatados. A experiência foi avaliada em um único centro para aferir a segurança e eficácia do eltrombopag em 13 receptores consecutivos (contemporâneos) de alogênico (allo-SCT) (TANAKA et al., 2016; DYBA et al., 2016).

3.4.3.2. Fadiga

À medida que mais indivíduos recebem quimioterapia de alta dose e transplante de medula óssea (TMO) para câncer, há um interesse crescente nos efeitos colaterais de longo prazo do TMO e no impacto desses efeitos colaterais na qualidade de vida. Um dos efeitos colaterais mais comumente relatados do tratamento do câncer, incluindo o TMO, é a fadiga (BRUERA, 2010; BERGER et al., 2010; WINGARD et al., 2010).

Stone e Minton (2008) descreveram a fadiga como uma condição caracterizada por sentimentos subjetivos de cansaço generalizado, exaustão e falta de energia resultantes de estresse prolongado que é direta ou indiretamente atribuível ao processo da doença. Bruera (2010) definiram a fadiga como uma síndrome clínica caracterizada por fraqueza generalizada, bem como fadiga física e mental. A fadiga também foi definida como um fenômeno subjetivo caracterizado por cansaço, fraqueza, falta de energia, exaustão, letargia, depressão, incapacidade de concentração, mal-estar, tédio, sonolência, falta de motivação e estado mental diminuído (BERGER et al., 2010). Essas definições sugerem que a fadiga é um fenômeno multidimensional e subjetivo que pode afetar o funcionamento físico, cognitivo e emocional.

Várias pesquisas examinaram a fadiga e sua relação com a qualidade de vida em sobreviventes de TMO. Wingard et al. (2010) avaliaram a qualidade de vida em 23 indivíduos em média 26 meses após terem completado o TMO alogênico para uma variedade de doenças hematológicas. Neste estudo, a fadiga foi medida usando o Profile of Mood States Fatigue Scale (POMS-F), a fadiga foi grave em sobreviventes que se submeteram a TMO após os 30 anos de idade, onde os pacientes experimentaram mais dificuldades com o funcionamento físico e social.

Baker, Boyette e Tuan et al. (2015) conduziram uma pesquisa com 135 indivíduos que haviam completado TMO para uma variedade de doenças

hematológicas pelo menos 6 meses antes. Os participantes completaram uma série de medidas padronizadas, incluindo o POMS-F. Com base na inspeção dos escores do POMS-F, os sobreviventes do TMO neste estudo foram descritos como menos fatigados do que os sobreviventes do TMO estudados por Wingard et al. (2010) e a amostra normativa (não médica) na qual o POMS foi desenvolvido. Resultados adicionais indicaram que a fadiga após o TMO foi significativamente correlacionada com menor suporte social e mais problemas no funcionamento atual.

4. CONCLUSÃO

Os resultados apresentados no presente trabalho, fornecem subsídios para algumas das principais necessidades apresentadas pelos transplantados de medula óssea em todas as fases do processo além de elucidar sobre as principais complicações que sofrem ao longo do tratamento. Por mais que haja o cuidado desde os primeiros momentos, partindo do pré-TMO até o pós-TMO, estima-se que pelo menos 10% dos transplantados sofram alguma consequência severa no pós-TMO, sendo a Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e a Mucosite Oral as mais frequentes. Também há relatos frequentes na literatura de plaquetopenias e fadiga em relação ao TMO. Fica evidente que ao saber do nível dos riscos no estágio pós-TMO imediato com as complicações associadas e pelo aumento significativo no número de procedimentos realizados de transplantes de medula óssea entre 2015 e 2020 no Brasil, os profissionais de saúde envolvidos nos processos devem propor um plano de intervenção que incluía o acompanhamento das limitações e preocupações com a delicada condição de saúde dos pacientes, colocando como prioridade a identificação precoce de DECH e Mucosite oral, para que possam amenizar os sintomas. Outro ponto levantado ao longo da pesquisa foram as dificuldades em encontrar dados epidemiológicos em estudos nacionais, além da falta de pesquisas com dados atualizados sobre as complicações do TMO. Um tipo de transplante cada vez mais frequente precisa ser acompanhado de forma mais direta e detalhada.

REFERÊNCIAS

ANDERS, Jane C. *et al.* Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 33, n. 4, p. 463-485, 2000. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7726>. Acesso em: 10 mai. 2021

ANDRADE, Angélica Mônica *et al.* A vida após o transplante de medula óssea: implicações para o cotidiano. **Cogitare Enfermagem**, v. 17, n. 2, p. 290-296, 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4836/483648963012.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2021

BAKER, Natasha; BOYETTE, Lisa B.; TUAN, Rocky S. Characterization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in aging. **Bone**, v. 70, p. 37-47, 2015.

BARASCH, Andrei; PETERSON, Douglas E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. **Oral oncology**, v. 39, n. 2, p. 91-100, 2003. BERGER, Ann M. *et al.* Cancer-related fatigue. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 8, n. 8, p. 904-931, 2010.

BLUMBERG, Neil *et al.* Platelets—to transfuse or not to transfuse. **The Lancet**, v. 380, n. 9850, p. 1287-1289, 2012.

BOUZAS, Luiz Fernando S. *et al.* Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 22-39, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010005000029>. Acesso em: 08 mai. 2021.

BRUERA, Eduardo. Cancer-related fatigue: a multidimensional syndrome. **Journal of Supportive Oncology**, v. 8, n. 4, p. 175-176, 2010.

CASTRO JR, Cláudio Galvão de; GREGIANIN, Lauro José; BRUNETTO, Algemir Lunardi. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 345-360, 2001. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572001000500004&script=sci_arttext. Acesso em: 16 set. 2021.

CLARKSON, J. E., *et al.* Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. **Cochrane Database Syst Rev**. CD001973. 2010.

CRUZ, Luciane B. *et al.* Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. **Pediatric blood & cancer**, v. 48, n. 4, p. 435-440, 2007.

DAMBROS, V. L. *et al.* Análise dos transplantes de medula óssea realizados no Brasil entre 2015 e 2020. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S247-S248, 2021.

DYBA, J. et al. Eltrombopag after allogeneic haematopoietic cell transplantation in a case of poor graft function and systematic review of the literature. **Transfusion Medicine**, v. 26, n. 3, p. 202-207, 2016.

FERREIRA, Patrícia *et al.* Tratamento da mucosite em pacientes submetidos a transplante de medula óssea: uma revisão sistemática. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 24, p. 563-570, 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010321002011000400018&script=sci_arttext. Acesso em: 18 set. 2021.

HARTWELL, Matthew J. *et al.* An Early Biomarker Algorithm Predicts Lethal Graft-Vs-Host Disease and Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 23, n. 3, p. S368-S370, 2017.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO. **O que é Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH)?** Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Brasil, 2020. Disponível em: <http://www.hucff.ufrj.br/hematologia/orientacao-ao-paciente-de-transplantedemedulaossea/145especialidades/hematologia/orientacoes-ao-paciente-de-transplante-de-medula-ossea/243-o-que-e-doenca-do-enxertocontra-hospedeiro-dech>. Acesso em: 16 set. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. O que é compatibilidade de medula óssea? **Instituto Nacional do Câncer**, Brasil, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/o-que-e-compatibilidade-de-medula-ossea> >. Acesso em: 19 set. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. O que é medula óssea? **Instituto Nacional do Câncer**, Brasil, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/o-que-e-medula-ossea>>. Acesso em: 15 set. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. O que é o REDOME? **Instituto Nacional do Câncer**, Brasil, 2020. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/medula-ossea/perguntas-e-respostas-medula-ossea>. Acesso em: 17 set. 2021

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Transplante de medula óssea. **Instituto Nacional do Câncer**, Brasil, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/transplante-de-medula-ossea>>. Acesso em: 15 set. 2021.

KUZMINA, Z. et al. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. **Leukemia**, v. 26, n. 4, p. 746-756, 2012.

LALLA R. V.; *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**. 120:1453-61. 2014.

LALLA, Rajesh V.; PETERSON, Douglas E. Oral mucositis. **Dental Clinics**, v. 49, n. 1, p. 167-184, 2005.

LANDI, E.P.; OLIVEIRA, J.S.R. de. Doença do enxerto contra hospedeiro pós-transfusional-guia para irradiação gama de hemocomponentes. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 261-272, 1999.

MASTROPIETRO, Ana Paula; SANTOS, Manoel Antônio dos; OLIVEIRA, Érika Arantes de. Sobreviventes do transplante de medula óssea: construção do cotidiano. **Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 64-71, 1 ago. 2006. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2238-6149.v17i2p64-71>.> Acesso em: 17 mai. 2021.

OLIVEIRA-CARDOSO, Érika Arantes de *et al.* Qualidade de vida de sobreviventes do transplante de medula óssea (TMO): um estudo prospectivo. **Psic.: Teor. e Pesq.**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 621-628, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-37722009000400018&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 set. 2021.

OLNES, Matthew J. et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 1, p. 11-19, 2012.

SANTOS, Paulo Sérgio da Silva; MESSAGI, Ana Cristina; MANTESO, Andrea; MAGALHÃES, Marina Helena Cury Gallotini de. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO**. Porto Alegre, 2009. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-527917#:~:text=Al%C3%A9m%20da%20importante%20sintomatologia%2C%20as,d e%20compet%C3%A2ncia%20do%20cirurgi%C3%A3o%2Ddentista>. Acesso em: 21 set. 2021.

SILVA, Márcia de Matos; BOUZAS, Luis Fernando S.; FILGUEIRA, Absalom L.. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 80, n. 1, p. 69-80, fev. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962005000100010>. Acesso em: 08 mai. 2021.

SILVA, Maria Jaenny Siqueira; SOUZA, Pâmella Grasielle Vital Dias de. Desenvolvimento de doenças e complicações após transplante de medula óssea. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 98279-98294, 2020.

SONIS, Stephen T. *et al.* Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Cancer**, v. 85, n. 10, p. 2103-2113, 1999.

STONE, Patrick C.; MINTON, O. Cancer-related fatigue. **European journal of cancer**, v. 44, n. 8, p. 1097-1104, 2008.

TANAKA, Takashi et al. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 5, p. 919-924, 2016.

WINGARD, John R. et al. Factors associated with self-reported physical and mental health after hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 16, n. 12, p. 1682-1692, 2010.

WORTHINGTON, Helen V. et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 4, 2011.

YBARRA, Luiz Fernando; CARVALHO, Antonio Carlos. Trombocitopenia aguda pós-angioplastia coronária primária. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 18, n. 1, p. 95-99, 2010.

ZEISER, Robert; BLAZAR, Bruce R. Acute graft-versus-host disease—biologic process, prevention, and therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 22, p. 2167-2179, 2017.