

**Desenvolvimento de doenças e complicações após transplante de medula óssea****Development of disease and subsequent complications of bone marrow transplantation**

DOI:10.34117/bjdv6n12-354

Recebimento dos originais: 15/11/2020

Aceitação para publicação: 15/12/2020

**Maria Jaenny Siqueira Silva**

Graduanda em Biomedicina, pela Instituição UNIFAVIP-Wyden

Centro Universitário Vale do Ipojuca (UNIFAVIP-Wyden)

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800, Bairro Indianópolis - Caruaru, Pernambuco, CEP: 55024-740

E-mail: [jaysiqueira@hotmail.com](mailto:jaysiqueira@hotmail.com)**Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza**

Doutora em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro Acadêmico do Agreste (CAA), Núcleo de Ciências da Vida (NCV)

Endereço: Av. Marielle Franco, s/n - Km 59 - Nova, PE, 55014-900

E-mail: [pamella.souza@ufpe.br](mailto:pamella.souza@ufpe.br)

Centro Universitário Vale do Ipojuca (UNIFAVIP-Wyden)

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800, Bairro Indianópolis - Caruaru, Pernambuco, CEP: 55024-740

E-mail: [pamella.souza@professores.unifavip.edu.br](mailto:pamella.souza@professores.unifavip.edu.br)**RESUMO**

O transplante de medula óssea, vêm se tornado uma terapia celular bastante útil no combate de doenças malignas e benignas. Contudo, a existência de algumas variáveis favorece para que o transplante não seja efetivo. Essas variáveis, estão relacionadas com histocompatibilidade entre o doador e o receptor, regime de condicionamento e tipo de enxerto que pode ser autólogo ou alogênico. Resultando assim em complicações posteriores ao transplante que pode ser de curto ou longo prazo. Dessa forma o objetivo do presente trabalho foi realizar uma análise das complicações posteriores após o transplante autólogo e alogênico de medula óssea. Usando o método de análise sistemática, com isso obteve-se os seguintes resultados para transplante autólogo e alogênico, dos quais foram observados que as principais complicações são as infecções, complicações pulmonares, doença do enxerto contra o hospedeiro, complicações hepáticas, oculares e cardíacas, complicações devido a erros de procedimento, além de complicações em transplantes de medula óssea para hemoglobinopatias e neoplasias.

**Palavras-chave:** doença, transplante de medula óssea, transplante autólogo, transplante alogênico.

**ABSTRACT**

Bone marrow transplantation has become a very useful cell therapy to combat malignant and benign diseases. However, the existence of some variables favors the transplantation to be effective. These variables are related to histocompatibility, conditioning regime and type of graft that can be autologous or allogeneic. Thus resulting in complications after the transplant, which may be short or long term. Thus, the aim of the present study was to carry out an analysis of subsequent complications after

autologous and allogeneic bone marrow transplantation. Using the method of systematic analysis, the following results were obtained for autologous and allogeneic transplantation, it was observed that the main complications are infections, pulmonary complications, graft-versus-host disease, liver, eye and cardiac complications, complications due to procedural errors, in addition to complications in bone marrow transplants for hemoglobinopathies and neoplasms.

**Keywords:** diseases, bone marrow transplantation, Transplantation Autologus, Transplantation Homologus.

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (MO) trata-se de uma imunoterapia que é usada como tratamento para muitas doenças de carácter imunológico e hematológico podendo ser malignas ou não<sup>1, 2</sup>. Sendo possível a realização do mesmo por meio do enxerto alogênico, proveniente de um doador compatível ou um enxerto autólogo, quando a doação é proveniente do próprio receptor<sup>3</sup>. No Brasil no ano de 2019 foram realizados cerca de 3.805 transplantes de medula óssea, sendo 1.428 de carácter alogênico e 2.377 do tipo autólogo<sup>4</sup>. O procedimento de coleta da MO é considerado simples e sem grandes complicações para o doador, contudo, das complicações que podem ocorrer se devem por causa da anestesia ou devido a punções traumáticas. Geralmente é feita uma incisão na crista ilíaca posterior, de onde é coletado 5ml de medula de cada local puncionado<sup>5</sup>. O transplante de medula óssea tem se tornado a única cura para determinadas doenças<sup>6</sup>. No entanto, a grande problemática com relação ao transplante é o desenvolvimento de doenças e algumas complicações que ocorrem em decorrência do mesmo<sup>7</sup>.

Algumas destas doenças estão intimamente relacionadas com a incompatibilidade gênica que pode levar a alorreatividade e rejeição do transplante. A incompatibilidade gênica pode ocorrer através do antígeno leucocitário humano (HLA), antígenos menores de histocompatibilidade (AMH) e genes responsáveis pelos receptores assassinos do tipo imunoglobulina (KIR)<sup>8, 7, 9</sup>. Assim, a fim de reduzir os riscos de complicações pós o transplante de medula óssea é realizado testes de compatibilidade entre o doador e o receptor, como a tipificação do HLA<sup>10</sup>.

Mesmo assim os pacientes podem apresentar complicações que ocorrem logo após o transplante ou de forma tardia. Pois após o transplante a imunidade é prejudicada devido ao regime de condicionamento, tipo de enxerto, infecções, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), comprometimento de órgãos e tecidos, além de problemas psicológicos dentre outros<sup>1, 11</sup>. Para a realização do transplante é necessário que ocorra a ablação da medula óssea, com posterior reconstituição da mesma o que pode levar meses ou anos dependendo das linhagens celulares<sup>1, 12</sup>.

Essa condição de ablação da medula e posterior recuperação faz com que o receptor do enxerto adquira algumas comorbidades descritas na literatura que podem levar a diminuição da sobrevida após o transplante<sup>2</sup>. Além disso a qualidade de vida (QV) dos pacientes pode ser comprometida, sendo isso decorrente tanto devido a patologia ao qual o paciente necessita fazer o transplante, condição está, que já promove uma diminuição ao QV, quanto o próprio transplante. Pois apesar de ser um tratamento que visa a cura do paciente, porém, ainda há a possibilidade de morte e doenças posteriores<sup>3</sup>. Contudo, estudos provam que outras atividades inerentes dos pacientes sofrem alterações como função física, desempenho pessoal, papel social, fadiga, dor, perda de apetite, bem-estar físico e funcional também são afetadas e causam diminuição da QV<sup>3</sup>.

Observando-se que existem diversas patologias que podem ocorrer após o transplante de medula óssea. O presente estudo realizado preocupou analisar quais são as causas de doenças posteriores ao transplante MO, bem como quais são essas doenças e sua relação com os tipos de enxerto autólogo ou alogênico. Já que, essas complicações têm influência direta na sobrevida após o transplante, mas também na qualidade de vida dos transplantados.

## **2 METODOLOGIA**

No presente artigo foi realizada uma revisão sistemática de caráter teórico descritivo e qualitativo<sup>13</sup>, que teve como base estudos observacionais de recuperação e análise crítica da literatura proveniente dos bancos de dados: National Center for Biotechnology Information (NCBI), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS). Sendo eles publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, entre o período de 2015-2020, dos quais foram utilizados os descritores: “diseases and complications after bone marrow transplant”; “transplante autólogo de medula óssea” e “transplante alogênico de medula óssea”.

Foram usados apenas artigos enquadrados dentro da linha de pesquisa, os quais atenderem criteriosamente os critérios de inclusão e que tratavam de transplante de células provenientes da medula óssea, dos quais foram excluídos os artigos que tratava de células provenientes do cordão umbilical e/ou sangue periférico, artigos em duplicata, fora do tema proposto ou irrelevância para a pesquisa. Posterior a isso, diante dos resultados desta análise sistemática, foi efetuada a leitura e interpretação dos dados colhidos a partir da literatura. Em seguida, foi realizada uma síntese desses achados e organizados mediante: a) complicações no transplante autólogo e alogênico; b) tipos de complicações: oculares, procedimento pós transplante, cardiopatias, complicações de vias respiratórias e pulmonares; complicações hepáticas, doença do enxerto contra o hospedeiro, infecções; c) por doenças anemia falciforme e anemia aplástica e neoplasias complicações e doenças posteriores.

**3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram utilizados arquivos indexados no NCBI, no LILACS, e no Scielo dos quais de interesse para a pesquisa apresentaram-se 113. Assim, após a leitura previa dos achados da literatura e feito a seleção dos artigos de acordo com os critérios da metodologia foram utilizados 27 artigos, nos idiomas, inglês, espanhol e português que se enquadraram na pesquisa.

Tabela 1- Artigos selecionados com base no ano e banco de dado

AUTORES	ARTIGO	REVISTA	BASE DE DADOS	ANO
<b>Taisuke Narazaki; Yasuhiro Nakashima; Yasuhiro Tsukamoto; Ruriko Nishida., et al.</b>	Schizophyllum commune sinusitis after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: A case report and literature review	<b>American Journal of Ophthalmology.</b>	NCBI	2020
<b>Haitham Abdelbary; Rasha Magdy; Mohammed Moussa., et al.</b>	Liver disease during and after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a single-center Egyptian experience.	<b>J Egypt Batl Canc Inst.</b>	NCBI	2020
<b>Zofia Szmit; Ewa Gorczynska; Monika Mielcarek-Siedziuk., et al.</b>	Veno-occlusive disease in children and adolescents after hematopoietic stem cell transplantation: Did the Modified Seattle Criteria fit the characteristics of pediatric population?	<b>Adv Clin Exp Med</b>	NCBI	2020
<b>Mary Ellen Hoehn; Robert Vestal; Julie Calderwood., et al.</b>	Ocular Complications in School-Age Children and Adolescents after Allogeneic Bone Marrow Transplantation	<b>American Journal of Ophthalmology</b>	NCBI	2020
<b>Gabriela Sanchez-Petitto; Noa G Holtzman; Ali Bukhari., et al.</b>	Toxoplasma-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis after haploidentical allogeneic stem cell transplantation.	<b>Transpl Infect. Dis. .</b>	NCBI	2020
<b>Marie-Céline Zanella; Samuel Cordey e Laurent Kaiser</b>	Beyond Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus: a Review of Viruses Composing the Blood Virome of Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients.	<b>Clin MicrobiolRev.</b>	NCBI	2020

<b>Masao Ogata; Naoyuk Uchida; Takahiro Fukura., et al.</b>	Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan society for Hematopoietic Cell Transplantation.	<b>Bone Marrow Transplant</b>	NCBI	2020
<b>Christine M Durand; Adam A Capoeffferri; Andrew D Redd., et al.</b>	Allogeneic bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for patients with HIV and haematological malignancies: a feasibility study	<b>Lacet HIV</b>	NCBI	2020
<b>Paul D E Millher; John A Snowden; Regis Peffault De Latour., et al.</b>	Autoimmune cytopenias (AIC) following allogeneic haematopoietic stem cell transplant for acquired aplastic anaemia: a joint study of the Autoimmune Diseases and Severe Aplastic Anaemia Working Parties (ADWP/SAAWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).	<b>Bone Marrow Transplant.</b>	NCBI	2020
<b>Christopher R D' Angelo; Aric Hall; Kaitlin M Woo., et al.</b>	Decitabine induction with myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in high-risk patients with myeloid malignancies is associated with a high rate of infectious complications.	<b>Leuk Res. .</b>	NCBI	2020
<b>Noriaki Kawano; Tetsuo Maeda; Sayaka Kawano., et al.</b>	Uterine relapse of Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia	<b>J Clin Exp Hematop.</b>	NCBI	2020
<b>Maria Teresa García-Romero; marimar Sáez-de-Ocariz; Carolina Hernández-Zepeda., et al.</b>	Early clinical, histological, and immunohistochemical findings in suspected acute graft-versus-host disease and their association with patient outcomes	<b>Pediatr Dermatol.</b>	NCBI	2020
<b>Yoshihiro Inamoto; Igor Petriek; Linda Burns., et al.</b>	Non-Graft-versus-Host Disease Ocular Complications after Hematopoietic Cell Transplantation: Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and the Transplant Complications Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.	<b>Biol Blood Marrow Transplant.</b>	NCBI	2019

<b>Mirela Tuzovic; Monic Mead; Patricia A Youg., et al.</b>	Cardiac Complication in the Adult oné Marrow Transplant Patient.	<b>Curr Oncol Rep.</b>	NCBI	2019
<b>Ali Caner Özdöver; İlkur Gündes; Melda Pelin Kırık., et al.</b>	Evaluation of Cardiac Parameters in Bone Marrow Transplant Patients: Effect of Pulmonary Artery Pressure on Survival	<b>Turk J Hematol.</b>	NCBI	2019
<b>Jane M Fall- Dickson; Steven Z Pavletic; Jacqueline W Mays., et al.</b>	Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease.	<b>Natl Cancer Inst Monogr.</b>	NCBI	2019
<b>X Wei; M Zhao; Q li., et al.</b>	Tacrolimus-Induced Pain Syndrome After Bone Marrow Transplantation: A Case Report and Literature Review.	<b>Transpalnt Proc</b>	NCBI	2018
<b>Muhammad B Hammami; Rebecca Talkin; Ahmad M Al- Tae., et al.</b>	Autologous graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract in patients with multiple myeloma and hematopoietic stem cell transplantation.	<b>Gastroenterology Res.</b>	NCBI	2018
<b>Yoshihiro Inamoto e Stephanie J. Lee. Paulo Henrique Togni Filho; João Luiz Marin Casagrande e Henrique Manoel Lederman</b>	Late onéo of blood and marrow transplantation.  Utility of the inspiratory phase in high-resolution computed tomography evaluations of pediatric patients with bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplant: reducing patient radiation exposure.	<b>Haematologic.</b>  Radiol Bras.	NCBI  Scielo e Lilacs	2017  2017
<b>Joanna Ewa Drozd- sokolowska; Jacek Sokolowski; Wieslaw Wiktor- Jedrzejczak., et al. Robert Zeiser e Bruce R Blazar.</b>	Sinusite em pacientes submetidos a transplante de onéo óssea alogênica-uma revisão.  Acute Graft-versus-Host Diseases Biology, Prevention and Therapy.	<b>Braz. J. Otorrinolaringol</b>  <b>N Engl J Med.</b>	<b>Scielo e Lilacs</b>  NCBI	2017  2017
<b>Steven Naymagon, Leonard Naymagon, Serre- Yu Wong., et al. Robert Zeiser e Bruce R Blazar.</b>	Acute graft-versus-host diseases of the gut; considerations for the gastroenterology.  Pathophysiology of Chronic Graft-versusHost Disease and Therapeutic Targets.	<b>Nat Rev Gastroenterol Hepatol.</b>  <b>N Engl J Med.</b>	NCBI  NCBI	2017  2017

<b>Carmem Bonfim; Lisandro Ribeiro; Samantha Nichele., et al.</b>	Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia.	Biol Blood Marrow Transplant.	NCBI	2017
<b>Ramon Andrade Bezerra de-Mello; Carlos Pinho-Vaz; Rosa Branca., et al.</b>	Outcomes of allogeneic stem cell transplantation among patients with acute myeloid leukemia presenting active disease: Experience of a single European Comprehensive Cancer Center.	Rev. Assoc. Med. Bras.	Scielo	2016
<b>Belinda pinto Simões; Fabiano Pieroni; Thalita Costa., et al.</b>	Allogenic bone marrow transplantation in sickles-cells diseases.	Rev. Assoc. Med. Bras.	Scielo	2016
<b>Lidiane Miotto Barretta; Lúcia Marinilza Beccaria; Cláudia bernadi Cesarino., et al.</b>	Complicações no cateter venoso central em pacientes transplantados com células-tronco hematopoiéticas em serviço especializado.	Rev. Latino-Am. Enfermagem.	Scielo e Lilacs	2016

### 3.1 COMPLICAÇÕES NO TRANSPLANTE AUTÓLOGO E ALOGÊNICO

#### 3.1.2 Alterações Oculares

Alterações oculares são descritas após o transplante de medula óssea, sendo mais comumente relacionada com o desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), porém, algumas alterações são observadas e que não estão relacionadas com a DECH, sendo a mais recorrente a catarata que varia de 11% a 100% nos adultos e de 4% a 76% em crianças submetidas ao transplante, assim como a síndrome do olho seco em crianças <sup>14, 15</sup>.

Estas alterações oculares têm maior fator de risco de desenvolvimento em transplantados de enxerto alogênico que se submeteram ao regime de condicionamento por irradiação, do que comparado ao transplante autólogo. Infecções no globo ocular também é uma complicação que está ligada geralmente a imunossupressão ou no pré-transplante, relacionadas a neutropenia ou linfopenia que facilitam que microrganismos como: *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Citomegalovírus*, *Toxoplasma gondii*, *Herpes vírus*, *Candida* e *Aspergillus* provoquem agravos aos pacientes. Outras doenças como glaucoma, oclusão da veia central da retina, hemorragia retiniana com maior incidência no transplante alogênico e deslocamento da retina em pacientes com DECH crônica, sendo mais rara na DECH aguda também são reconhecidas na literatura <sup>14</sup>.

Além disso a retinopatia microvascular isquêmica é uma condição que aparece nos 6 primeiros meses após o transplante ou mais tarde e apresenta-se com manchas algodonsa na retina, hemorragia

vítrea e edema de disco óptico. Alguns pacientes podem se apresentar assintomáticos e pode ocorrer tanto no transplante alogênico quanto no autólogo <sup>14</sup>.

### **3.1.2 Procedimento Pós-Transplante**

Com relação aos procedimentos o cateter venoso central é usado no transplante de medula óssea, para infusão das células tronco, quimioterapia, infusão de medicamentos pela via intravenosa, hemoderivados entre outro. Sua manutenção é muito importante pois à medida que se faz novos cateterismo a fibrina decorrente desse processo, pode levar a infecções, o que demonstra assim comorbidades no transplante, além disso pode-se ocorrer perda permanente do acesso. Essas infecções estão muito relacionadas a baixa dos números de granulócitos o que pode levar a infecções por fungos e bactérias, levando o paciente a sepse e conseqüentemente a óbito <sup>14</sup>.

Em estudo realizado por BARRETA e colaboradores (2016), observou-se que as principais complicações para o uso de cateter foi febre por bacteremia, retirada acidental do cateter, tunelite/hiperemia e vazamento subcutâneo, ocorrendo em ambos tipos de transplante: alogênico e autólogo. Há também complicações raras relacionadas ao transplante de medula óssea em geral que está intimamente ligada aos receptores de calcineurina, conhecida como a síndrome da dor induzida por receptores de calcineurina (CIPS) <sup>16</sup>.

### **3.1.3 Cardiopatias**

As complicações cardíacas se desenvolvem devido a exposição a quimioterapia cardiotoxicidade e radioterapia.<sup>17,10</sup> O risco em mulheres é de três vezes maior e no grupo de transplantes autólogos, aumenta quatro vezes com sobrevida menor nesses casos. Das complicações cardíacas mais comuns após transplante de medula óssea alogênico e autólogo são a cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção valvular, pericardite, doença arterial coronariana e arritmia.<sup>18</sup> Quanto a arritmia pode-se ter a fibrilação atrial e taquicardia supraventricular pós transplante, além de morte cardiovascular e hipertensão.<sup>2</sup> Grande parte dos problemas cardíacos após transplante está relacionado a cardiotoxicidade, que pode ser resolvido com o uso de betabloqueadores como as antraciclina.<sup>17</sup>

### **3.1.4 Complicações Pulmonares e Vias Respiratórias.**

Uma das complicações pulmonares mais comuns no transplante alogênico e que ocorre mais tardiamente é a bronquiolite obliterante (BO), essa condição é a mais rara nos transplantes autólogos. Trata-se da inflamação das pequenas vias aéreas, com capacidade de causar doenças no tecido conjuntivo, infecções e inalação de toxinas. Além de ter uma alta taxa de mortalidade de 21 a 100%, sendo piores prognósticos diagnosticados depois dos primeiros 100 dias pós transplante. Seus sintomas



vareiam em tosse, dispneia, chiados e sons respiratórios reduzidos. Sendo um grande fator de risco na (BO) a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).<sup>19</sup>

Seu diagnóstico definitivo dá-se através da biopsia de exame histopatológico.<sup>19</sup> Outra alteração das vias respiratórias é a sinusite se caracterizando por obstrução ou congestão nasal, pressão facial, redução ou perda de olfato e pode evoluir para alterações endoscópicas como pólipos nasais, secreção mucopurulenta e/ou obstrução do meato médio e edema. Essa complicação não está associada a um determinado tipo de enxerto, mas estudos revelam que no enxerto alogênico a incidência é maior além de ainda não se ter um estudo que dê embasamento ao desenvolvimento de sinusite associada a DECH, sinusites causadas por agentes fúngicos como o *Schizophyllum commune*, também são relatadas na literatura.<sup>20,21</sup>

### **3.1.5 Complicações Hepáticas**

A doença veno oclusiva hepática é uma das doenças hepáticas com maior risco de mortalidade, ocorrendo tanto no transplante alogênico, quanto autólogo principalmente quando este for realizado devido a neuroblastoma. A doença se inicia com sintomas como: rápido ganho de peso, ascite, hepatomegalia dolorosa e icterícia, podendo ser leve, moderada ou grave dependendo da lesão ao fígado.<sup>22</sup>

O fígado pode ser gravemente afetado após o transplante de medula óssea, as principais causas no transplante alogênico estão relacionadas ao regime de condicionamento, bem como a DECH, enquanto que em transplante autólogo apesar de também ter relação com o regime de condicionamento, as hepatites virais e sepse estão relacionada a infecções por citomegalovírus, HCV e HBV.<sup>23</sup> Podendo levar as hepatite B e hepatite C, pacientes com hepatite C, geralmente passam para o estágio crônico da doença. Outras doenças podem ocorrer como cirrose hepática, hiperplasia nodular regenerativa e hiperplasia nodular focal.<sup>14</sup>

### **3.1.6 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)**

A doença do enxerto contra o hospedeiro corresponde a uma das complicações mais graves no transplante de medula óssea tanto alogênico, quanto autólogo. Ela pode afetar diversos órgãos, sendo mais comumente afetados a pele, o fígado e o intestino.<sup>24</sup> Trata-se de uma doença grave e que está muito relacionada com o regime de condicionamento e profilaxia para seu desenvolvimento sendo uma grande causadora de mortalidade pós transplante.<sup>24</sup> Sua fisiopatologia apresenta-se com atividade citolítica mediada pelas células T, do doador contra as células receptor. Classificando-se em DECH aguda quando se manifesta nos primeiros 100 dias ou DECH crônica quando os sinais clínicos surgem após 100 dias e se perpetua.<sup>25</sup>

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 porcentual no transplante alogênico de 30-50% comparado a DECH aguda grau III-IV de 14% .<sup>24</sup>

Dos órgão afetados o trato gastrointestinal é um dos mais afetados e com maior risco de mortalidade podendo aparecer as seguintes complicações iniciais como perda de apetite saciedade precoce, dispepsia e perda de peso progredindo para náuseas intensas, vômitos, dor epigástrica e sangramento gastrointestinal superior, já no trato gastrointestinal inferior, afeta o intestino delgado e o grosso com dores abdominais e diarreia .<sup>26</sup>

Em contra partida a DECH crônica não se limita aos órgãos comumente afetados da DECH aguda, contudo, ela inicialmente teve sua fase aguda (DECH aguda) para depois evoluir para a crônica; Ela atingir qualquer sistema, ocorrendo de 30 a 70% dos transplante alogênicos.<sup>27</sup> Atingindo assim o sistema oral, esofágico, músculo-esquelético, articular, fascial, ocular, unhas, cabelos, genitálias e sistema linfematopoiético.<sup>27</sup> A DECH crônica oral, por exemplo, tem uma ampla prevalência nas pessoas que relatam DECH crônica, com porcentagem de 45% a 83%, sendo as alterações eritematosas e ulcerativas as mais presentes. Nesse caso a terapia mais indicada e atualmente mais aplicada é o uso de corticosteróides tópicos com e sem ciclosporina, atuando assim nas mucosas afetadas.<sup>28</sup>

A DECH autóloga em tratamento de mieloma múltiplo, por exemplo, têm apresentações clínicas da DECH mais graves com enterite por cryptosporidium e colecistite aguda, além de sintomas gastrointestinais que no caso do transplante autólogo de MO, já é um indicativo de auto DECH.<sup>29</sup>

### 3.1.7 Infecções

Diversas infecções podem acometer pacientes após o transplante de medula óssea, podendo essas serem fúngicas, virais ou bacterianas sendo uma das causas de maior morbimortalidade. Da família *Herpesviridae* se tem o vírus da herpes simples 1 e 2, vírus varicela-zóster, Erpstein- Barr e citomegalovírus que estão ligados as alterações mais grave.<sup>30</sup> A reativação do vírus EBV é bastante recorrente após o transplante de medula óssea alguns pacientes podem desenvolver encefalite o que pode ser letal.<sup>31</sup> Além deles, os vírus *Polyomaviridae* (HpyV, JCPyV , BKPyV), são vistos como causadores de complicações que merecem monitoramento específico.<sup>30</sup>

Pacientes submetidos a transplante podem ter reativação do vírus *Adenovirus* apresentando-se assintomáticos como também podem causar febre, pneumonia, hepatite, nefrite, cistite hemorrágica, enterite além de doença disseminadas. Já o *Parvovirus B19* também pode apresenta-se como assintomático, mas varia entre erupções cutâneas, citopenia e artralgia.<sup>30</sup> Infecções fúngicas estão mais

relacionadas ao transplante alogênico que o autólogo, principalmente após o uso de corticosteroides e casos de DECH crônica. Esta última por sua contribuem para infecções de bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*.<sup>14</sup>

### **3.1.8 Anemia Falciforme e Anemia Aplástica**

O transplante alogênico de medula óssea é hoje a única cura no tratamento da anemia falciforme com a finalidade de restauração da linhagem hematopoiética sem falcização. A anemia falciforme trata-se de uma hemoglobinopatia que está relacionada com a presença da proteína beta mutante denominada hemoglobina “S”, que apresenta uma troca de aminoácidos ocorrendo a substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6. Sua gravidade está relacionada com o genótipo dos pacientes homocigotos (HbSS), quem apresenta a doença falciforme podem sofrer com diversas complicações sendo as vaso oclusivas as mais preocupantes ocorrendo em diversos órgãos como medula óssea, o que causa dor intensa nos ossos, sistema nervoso central e pulmões.<sup>32</sup>

Apesar do tratamento com medicamentos como hidroxiureia e antibiótico profilaxia, alguns pacientes não reagem ao tratamento, sendo necessário a realização do transplante alogênico de medula óssea, sendo que para pacientes sintomáticos, e com doador de haplótipo idêntico, no caso um irmão HLA compatível e sem a doença, deve ser submetido ao transplante, nesse processo o regime de condicionamento se dá com a mieloablação, que é extremamente importante no sucesso do transplante.<sup>32,33</sup>

Levando em consideração o regime de condicionamento para minimização das consequências pós transplante, se faz com o uso da ciclofosfamida pós transplante (PT-CY), ciclosporina e MMF que atuam na prevenção da DECH. Contudo, estudos comprovam que é possível que os pacientes submetidos ao transplante mesmo feito o uso dessa profilaxia acabaram desenvolvendo a DECH, além de reativação de infecções por citomegalovírus, mucosite, toxoplasmose, podendo ocorrer diarreia e cistite hemorrágica. Sendo a reativação do citomegalovírus a causa da morte de vários pacientes, bem como a recidiva da doença.<sup>33</sup>

Outra utilidade do transplante alogênico é na anemia aplástica adquirida, onde faz-se o uso do transplante como medida curativa, mas apesar de resultados promissores, a possibilidade de outras complicações autoimunes podem acometer aqueles submetidos ao transplante, como a citopenia autoimune, a Síndrome de Evans, trombocitopenia imune, neutropenia autoimune e anemia hemolítica autoimune.<sup>34</sup>

### 3.1.9 HIV- AIDS

O transplante de medula óssea alogênico vem sendo utilizado para o tratamento de portadores de HIV-AIDS, tanto para tentar uma cura da infecção, quanto por malignidades hematológicas que possam se apresentar nesses indivíduos.<sup>35</sup> As complicações podem variar e estão muito relacionadas com a terapia anti-retroviral usada nesses pacientes, sendo mais comum as infecções oportunistas, viremias, cistites hemorrágicas, em alguns casos desenvolvimento de sarcoma de Kaposi, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e alterações hepáticas devido ao vírus da hepatite C.<sup>35</sup>

### 3.1.10 Neoplasias

A leucemia mieloide aguda (LMA), trata-se de uma doença hemoncológica, que se caracteriza pela perda da capacidade de diferenciação normal das células hematológicas. Existem vários subtipos de acordo com o cariótipo apresentado, a terapia celular geralmente é usada para os casos onde os fatores de risco são maiores para a recidiva da doença e quando não solucionado com a quimioterapia. Nesse caso é feito o transplante alogênico de medula óssea, contudo, mesmo sendo feito o regime de condicionamento adequado, algumas complicações como a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), recidiva da doença e mortalidade relacionada ao transplante elevada podem ser apresentadas por estes pacientes.<sup>36</sup> O risco de morte pós o transplante alogênico tanto para LMA quanto para a Síndrome Mielodisplásica é alto, principalmente relacionada a doença do enxerto contra o hospedeiro e infecções virais e fúngicas.<sup>37</sup>

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma malignidade relacionada a proliferação de linfoblastos anormais na medula óssea. A recidiva secundária pós transplante pode se desenvolver com as complicações rotineiras associadas ao transplante de medula óssea como a doença do enxerto contra o hospedeiro e infecções, mas também recidivas uterinas em pacientes do sexo feminino sendo raramente relatada a doença apresenta-se de forma mais agressiva em análise de ressonância é possível observar uma massa constituída de linfoblastos, afirmando assim uma relação do útero com a medula.<sup>38</sup>

Ainda nessa perspectiva, pacientes tratadas com transplante alogênico para linfoma de hodking, podem desenvolver linfo-histiocitose hemofagocítica apresentando as características de febre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia e hemofagócitos da medula pós transplante essa doença é causada pela ativação de macrófago e desregulação da síntese de citocinas inflamatórias, está associada com reativação de Citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e *Toxoplasma gondii*.<sup>39</sup>

#### 4 CONCLUSÃO

O transplante de medula óssea alogênico e autólogo pode ser usado para diversas patologias, contudo, as complicações em decorrência do mesmo é uma das causas de sucesso no transplante. Podendo variar ou ter semelhanças de doença para doença e de acordo com o tipo de enxerto usado. Nessa análise foi possível observa que grande parte das complicações estão relacionadas com a doença do enxerto contra o hospedeiro e infecções oportunistas.

Além de doenças pulmonares, cardíacas, oculares, hepáticas e complicações nos procedimentos pós-operatórios dos quais pode ser citado a manipulação do cateter venoso central. Além disso, dentro de grandes grupos de complicações algumas doenças autoimunes como Síndrome de Evans, anemia hemolítica autoimune AHAI, trombocitopenia imune, neutropenia autoimune e citopenia autoimune, podem ocorrer em decorrência ao transplante.

Observa-se assim, que existe um amplo número de complicações com vários ramos para os pós transplante de medula óssea. Indicando muito mais estudos a cerca desse tema, bem como, pesquisas para elucidação maior acerca das complicações e suas respectivas profilaxias. Para torna o transplante de medula óssea cada vez mais efetivo.

**REFERÊNCIAS**

1. ANDO. T., et al. Impact of graft sources on immune reconstitution and survival outcomes following allogeneic stem cell transplantation. **Blood Advance**. Vol. 4, n. 2, p. 408-419. Janeiro, 2020.
2. TUZOVIC, M., et al. Cardiac Complication in the Adult oné Marrow Transplant Patient. **Curr Oncol Rep**. Vol. 21, n. 28, p. 1-16. 2019.
3. REDE BRASILEIRA DE TRANSPLANTES (RBT). Ano XXV nº 4. **Dimensionamento dos transplantes no brasil e em cada estado (2012-2019)**. Disponível em: Centro <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>. Acesso em: 01 e abril de 2020.
4. SACRAMENTO. P. S. C. **Transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos em hematologia**. 2017. 84f. (Dissertação de Mestrado Integrado de Medicina. -Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra).
5. CAMPAGNUOLO. D. G., et al. Human leukocyte antigen alleles frequency in donor and pre-transplant patients from bone marrow. **Arq. Ciênc. Saúde**. Vol. 25, n. 1, p. 71-75. Jan-Marc, 2018.
6. SIMÕES. B. P., et al. Allogenic bone marrow transplantation in sickle-cell diseases. **Rev. Assoc. Med. Bras**. São Paulo. Vol. 62, n. 1, p. 16-22. Out, 2016
7. SPIERINGS, E., FLEISCHHAUER, K. **Histocompatibility**. Manual da EBMT: Transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapias celulares. 7ª Edição. Cap. 9, p. 61-68, 2019.
8. PEREIRA, A. S. F. **Transplante alogênico de progenitores hematopoiético em hematologia**. 2017. 81 f. (Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra).
9. SILVA, C. F., et al. Revisão sistemática: uma associação do sistema hla à sua tipificação para transplante de medula. **Revista Saúde Integrada**. Vol. 12, n. 23, p. 115-127. 2019.
10. AACC, Associação de Apoio a Criança com Câncer. **Transplante de medula óssea**. 2017. Disponível em: <http://www.aacc.org.br/transplante-de-medula-ossea/> Acesso em: 21 e abril de 2020.
11. BARRETTA. L. M., et al. Complicações no cateter venoso central em pacientes transplantados com células-tronco hematopoiéticas em serviço especializado. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. Ribeirão Preto. Vol. 24, p.1-7. Jun, 2016.
12. MARQUES, A. C. B., et al. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas e qualidade de vida durante o primeiro ano de tratamento**. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. Ribeirão Preto. Vol. 26, 2018.
13. ROEVER. L. Compreendendo os estudos da revisão sistemática. **Rev Soc Bras Clin Med**. Vol. 15, n. 2, p. 127-130. Jun, 2017.
14. INAMOTO. Y., et al. Non-Graft-versus-Host Disease Ocular Complications after Hematopoietic Cell Transplantation: Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and the Transplant

Complications Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**. Vol. 25, n. 5, p. 145-154. Maio, 2019

15. HOEHN. M. E., et al. Ocular Complications in School-Age Children and Adolescents after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. **American Journal of Ophthalmology**. Vol. 213, p. 153-160. Maio, 2020.

16. WEI X., et al. Tacrolimus-Induced Pain Syndrome After Bone Marrow Transplantation: A Case Report and Literature Review. **Transplant Proc**. Vol 50, n. 10, p. 4090-4095. Dez, 2018.

17. ÖZDÖVER. A. C., et al. Evaluation of Cardiac Parameters in Bone Marrow Transplant Patients: Effect of Pulmonary Artery Pressure on Survival. **Turk J Hematol**. Vol. 36, p. 19-24. 2019.

18. INAMOTO. Y., LEE. S. J. Late effect of blood and marrow transplantation. **Haematologic**. Vol.102, n.4, p.614-615. Abril, 2017.

19. FILHO. P. H. T., et al. Utility of the inspiratory phase in high-resolution computed tomography evaluations of pediatric patients with bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplant: reducing patient radiation exposure. **Radiol Bras**. São Paulo. Vol.50, n. 2, p. 90-96. Mar-abr, 2017.

20. DROZD-SOKOLOWSKA. J.E., et al. Sinusite em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênica- uma revisão. **Braz. J. Otorrinolaringol**. São Paulo. Vol. 38, n. 1, p. 105-111. Jan-Fev, 2017.

21. NARAZAKI. T., et al. Schizophyllum commune sinusitis after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: A case report and literature review. **Transplant Infect Dis**. Vol 22, n.1. Fev, 2020.

22. SZMIT. Z., et al. Veno-occlusive disease in children and adolescents after hematopoietic stem cell transplantation: Did the Modified Seattle Criteria fit the characteristics of pediatric population? **Adv Clin Exp Med**. Vol.29, n.3, p.339-344. Março, 2020.

23. ABDELBARY. H., et al. Liver disease during and after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a single-center Egyptian experience. **J Egypt Batl Canc Inst**. Vol. 32, n.1. Fev, 2020.

24. ZEISER. R., BLAZAR. B. R. Acute Graft-versus-Host Diseases Biology, Prevention and Therapy. **N Engl J Med**. Vol. 377, n.22, p. 1-21. Nov, 2017.

25. GARCÍA. M. T., et al. Early clinical, histological, and immunohistochemical findings in suspected acute graft-versus-host disease and their association with patient outcomes. **Pediatr Dermatol**. P. 1-9, 2020.

26. NAYMAGON. S., et al. Acute graft-versus-host diseases of the gut; considerations for the gastroenterology. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. Vol 14, n. 12, p. 711-726. Set, 2017.

27. ZEISER. R., BLAZAR. B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. **N Engl J Med**. Vol. 377, 26, p. 2565-2579. Dez, 2017

28. FALL-DICKSON. J. M., et al. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. **J Natl Cancer Inst Monogr**. Vol 53, p. 54-62. Ago, 2019.

29. HAMMANI. M. B., et al. Autologous graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract in patients with multiple myeloma and hematopoietic stem cell transplantation. **Gastroenterology Res.** Vol.11, n.1, p. 52-57. 2018.
30. ZANELLA. M.C., et al. Beyond Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus: a Review of Viruses Composing the Blood Virome of Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Clin Microbiol Rev.** Vol. 33, n. 4, p.1-45. Agosto, 2020.
31. OGATA. M., et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Bone Marrow Transplant.** Vol. 55, n. 6, p 1004-1013. Nov, 2020.
32. SIMÕES. B. P., et al. Allogenic bone marrow transplantation in sickles-cells diseases. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo. Vol. 62, n.1, p. 16-22, Out, 2016.
33. BONFIM. C., et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** Vol. 23, n.2, p. 310-317. Fev, 2017.
34. DE MILLER. P., et al. Autoimmune cytopenias (AIC) following allogeneic haematopoietic stem cell transplant for acquired aplastic anaemia: a joint study of the Autoimmune Diseases and Severe Aplastic Anaemia Working Parties (ADWP/SAAWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). **Bone Marrow Transplant.** Vol.55, n. 2, p. 441-451, Set, 2020.
35. DURAND. C. M., et al. Allogeneic bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for patients with HIV and haematological malignancies: a feasibility study. **Lacert HIV.** Vol. 7, n. 9, p. 1-9. Jul, 2020.
36. DE-MELLO, R. A. B.; et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation among patients with acute myeloid leukemia presenting active disease: Experience of a single European Comprehensive Cancer Center. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo. Vol. 62, n. 7, p. 641-646. Oct. 2016 .
37. D' ANGELO. C. R., et al. Decitabine induction with myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in high-risk patients with myeloid malignancies is associated with a high rate of infectious complications. **Leuk Res.** Vol. 96, p. 1-6. set, 2020.
38. KAWANO. N., et al. Uterine relapse of Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Exp Hematop.** Vol. 60, n. 3, p. 103-107. 2020.
39. SANCHEZ-PETITTO G., et al. Toxoplasma-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis after haploidentical allogeneic stem cell transplantation. **Transpl Infect. Dis.** Vol.22, n.2, p. 1-3. Abril, 2020.