

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

SIMONE CUNHA MARADEI PEREIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERFERRITINEMIA E SÍNDROME DE
OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL (SOS) EM TRANSPLANTE DE
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS: estudo retrospectivo**

RIO DE JANEIRO

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Simone Cunha Maradei Pereira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERFERRITINEMIA E RISCO DE
SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL (SOS) EM
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS:
estudo retrospectivo**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Clínica Médica (Medicina).

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Maiolino

Co-orientador: Prof. Dr. Márcio Nucci

Rio de Janeiro

2009

Simone Cunha Maradei Pereira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERFERRITINEMIA E RISCO DE
SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL (SOS) EM
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS:
estudo retrospectivo**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisitos parcial à obtenção do título de mestre em Clínica Médica (Medicina).

Aprovada em _____ de _____ de _____.

Prof. Dr. Ângelo Maiolino (Orientador)

Hematologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dr^a Monique Morgado Loureiro

Hematologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dr^a Irene de Almeida Biasoli

Hematologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Guilherme Ferreira da Motta Rezende

Gastroenterologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro

FICHA CATALOGRÁFICA

Pereira, Simone Cunha Maradei

Associação entre hiperferritinemia e síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) em transplante de células-tronco hematopéticas: estudo retrospectivo / Simone Cunha Maradei Pereira. -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2009.

79 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Ângelo Maiolino e Márcio Nucci

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Pós-graduação em clínica médica, 2009.

Referências bibliográficas: f. 67-77

1. Ferritina - deficiência. 2. Hepatopatia Venó-Oclusiva - diagnóstico. 3. Transplante de medula óssea – efeitos adversos. 4. Fatores de risco. 5. Estudos retrospectivos. 6. Hematologia - Tese. I. Maiolino, Ângelo II. Nucci, Márcio. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em clínica médica. IV. Título.

AGRADECIMENTOS

A **Luciana Maradei**, minha mãe e hematologista preferida, pelo constante incentivo ao meu crescimento profissional.

A **Humberto Maradei** (*in memoriam*), meu pai, pelo seu amor à medicina e pelo enorme legado de vida que me deixou.

A **Cláudia e Cinthia**, minhas irmãs, que apesar de distantes geograficamente, estão sempre tão próximas.

A **Mariana**, minha pequena, por encher minha vida de cores e sorrisos.

Aos meus orientadores **Professor Doutor Ângelo Maiolino**, pela confiança em mim depositada, pela oportunidade e orientação na realização deste trabalho; **Professor Doutor Márcio Nucci**, pelo seu entusiasmo na pesquisa clínica e pela valiosa contribuição na fase final deste manuscrito.

Ao **Dr. Alexandre Mello de Azevedo**, meu amigo, orientador extra oficial, pessoa fundamental na realização deste trabalho, pela sua incansável determinação em ensinar, e sua disposição em auxiliar na análise estatística.

As queridas **Kátia Gonçalves Magalhães** e **Karla Gonçalves Camacho** pela ajuda fundamental na formatação final desse trabalho.

A **toda equipe do Cemo**, por tudo que aprendi ao longo desses onze anos.

A **Dra Nathalia Grigorovski** e à **Dra Isabela Pereira**, irmãs que escolhi, pela alegria do convívio diário.

Ao **Dr Daniel Goldberg Tabak**, por ter contribuído de forma intensa na minha formação como hematologista.

“O homem deve criar as oportunidades e não somente encontrá-las.”
Francis Bacon

RESUMO

PEREIRA, Simone Cunha Maradei. **Associação entre hiperferritinemia e risco de síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) em transplante de células-tronco hematopoéticas**: estudo retrospectivo. Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Introdução: A síndrome de obstrução sinusoidal hepática (SOS; antigamente doença veno-oclusiva hepática, DVOH) caracterizada por hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa e ganho de peso é uma das mais sérias complicações em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Muitos estudos identificaram uma variedade de fatores de risco para SOS, porém poucos investigaram a associação entre hiperferritinemia pré-TCTH e SOS.

Objetivo: Determinar o impacto da hiperferritinemia sobre o risco de SOS após TCTH.

Métodos: Foram estudados retrospectivamente 427 pacientes com idade mediana de 31 anos (0 a 66), submetidos à TCTH autólogo (n = 179) ou alogênico (n = 248) em uma única instituição entre 2002 e 2007. O nível sérico da ferritina foi determinado antes do regime de condicionamento. O desfecho de interesse foi o diagnóstico de SOS.

Resultados: A SOS ocorreu em 89 pacientes (20,6%) com uma mediana de aparecimento de 10 dias (2 a 29). Treze pacientes tiveram SOS grave (15%). A mediana da ferritina pré-TCTH foi maior nos pacientes que desenvolveram SOS (917,5 contra 531; p = 0,002). A regressão logística multivariada identificou quatro fatores de risco independentes para SOS: transplante alogênico (OR = 8,38), uso de Gleevec (OR = 2,63), uso de bussulfano (OR = 2,04) e ferritina pré-TCTH maior que 1000 ng/dl (OR = 1,85). A ferritina mediana foi mais alta nos pacientes que evoluíram para óbito (866 contra 454; p < 0,0001). A sobrevida global nos primeiros 60 dias pós-TCTH foi menor nos pacientes que tiveram SOS (72,7% contra 93%; p < 0,0001).

Conclusões: A ferritina maior que 1000 ng/ml no período pré-TCTH é um fator de risco independentemente associado à SOS, com possível impacto desfavorável sobre as taxas de mortalidade.

Palavras-chave: SOS. Toxicidade Hepática. Ferritina Sérica. Transplante de Medula Óssea.
Fator de Risco.

ABSTRACT

PEREIRA, Simone Cunha Maradei. **Associação entre hiperferritinemia e risco de síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) em transplante de células-tronco hematopoéticas:** estudo retrospectivo. Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Introduction: Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS; formerly veno-occlusive disease, VOD), characterized by hyperbilirubinemia, painful hepatomegaly and weight gain, is one of the most serious complications in recipients of hematopoietic stem cell transplants (HSCT). Previous studies have identified a number of risk factors for SOS, but few have investigated the association between pre-transplant hyperferritinemia and SOS.

Objective: To determine the impact of hyperferritinemia on the risk of SOS after HSCT.

Methods: We retrospectively studied 427 patients with a median age of 31 years (0 to 66) who received autologous (n = 179) or allogeneic (n = 248) HSCT in a single institution between 2002 and 2007. The level of serum ferritin was measured before the initiation of the conditioning regimen. The main outcome of interest was the diagnosis of SOS.

Results: SOS was diagnosed in 89 patients (20,6%) at a median of 10 days (2 to 29) post-transplant. Thirteen patients (15%) had SOS graded as severe. The median level of ferritin was higher in the patients who developed SOS (917.5 versus 531; p = 0.002). A multivariable logistic regression model identified four independent risk factors for SOS: allogeneic transplant (OR = 8.38), use of imatinib (OR = 2.63), use of busulfan (OR = 2.04) and ferritin level higher than 1000 ng/dl (OR = 1,85). Median ferritin was higher in the patients who died (866 versus 454; p < 0.0001). The overall survival rate in the first 60 days after the transplant was lower for patients who developed SOS (72.7% versus 93%; p < 0.0001).

Conclusions: A ferritin level higher than 1000 ng/ml in the pre-transplant period is an independent risk factor for SOS, as well as a marker of poorer survival.

Keywords: SOS. Liver toxicity. Serum ferritin. Bone marrow transplantation. Risk factor.

LISTA DE FIGURAS:

	Página	
Figura 1	Demonstração esquemática do fluxo sanguíneo dos sinusóides hepáticos (a) e espaço de Disse (b)	24
Figura 2	O ácino hepático	25
Figura 3	Circulação hepática	26
Figura 4	Cascata da coagulação	27
Figura 5	Corte histopatológico de fígado demonstrando desorganização difusa da zona 3 e necrose hemorrágica centrilobular, característicos de SOS	31
Figura 6	Fragmento de biópsia hepática de paciente com SOS mostrando proeminente fibrose perivenular	32
Figura 7	Fisiopatologia da SOS	33

LISTA DE TABELAS:

	Página
Tabela 1: Características demográficas e doenças de base de pacientes com SOS, relatados em diversos estudos	18
Tabela 2: Fatores de risco para SOS em diferentes estudos	19
Tabela 3: Fatores de risco para SOS já descritos	30
Tabela 4: Regimes de Condicionamento	40
Tabela 5: Características demográficas dos pacientes e dos transplantes	44
Tabela 6: Comparação entre casos de SOS leve ou moderado contra os casos de SOS grave	47
Tabela 7: Análise univariada de possíveis fatores de risco pré -TMO associados à SOS	53
Tabela 8: Análise univariada de possíveis fatores de risco relacionados aos TCTH associados à SOS	54
Tabela 9: Análise univariada dos diferentes pontos de corte da dosagem de ferritina como fator de risco para o desenvolvimento da SOS	55
Tabela 10: Regressão logística multivariada dos fatores de risco para o desenvolvimento da SOS	59

LISTA DE GRÁFICOS:

		Página
Gráfico 1:	Distribuição do intervalo entre o transplante e o aparecimento da SOS	45
Gráfico 2:	Distribuição do intervalo entre o transplante e o aparecimento da SOS, conforme o tipo de TCTH	46
Gráfico 3:	Frequência dos graus de severidade de SOS observados	46
Gráfico 4:	Probabilidade de sobrevida em TCTH	48
Gráfico 5:	Frequência das causas de óbito	48
Gráfico 6:	Probabilidade de sobrevida pós-transplante em pacientes com e sem SOS	49
Gráfico 7:	Probabilidade de sobrevida até o dia +60 em pacientes com e sem SOS	50
Gráfico 8:	Frequência de óbito até o dia +60 em pacientes com e sem SOS	50
Gráfico 9:	Comparação da sobrevida com relação ao grau de SOS	51
Gráfico 10:	Causas de óbitos de acordo com o grau de severidade da SOS	52
Gráfico 11:	Curva ROC para dosagem de ferritina sérica como fator preditivo para SOS de acordo com os diferentes pontos de corte	56
Gráfico12:	Variação da ferritina sérica conforme a ocorrência ou não de óbito	57
Gráfico13:	Distribuição da ferritina nos diferentes graus de SOS	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

TCTH	Transplante de Células-tronco Hematopoéticas
ATG	Globulina Anti-timocítica
ATIII	Anti-trombina III
AUDC	Ácido Ursodesoxicólico
BCNU	Carmustina
Bu	Bussulfano
CES	Células Endoteliais Sinusoidais
CI	Intervalo de Confiança
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CSP	Ciclosporina
Cy	Ciclofosfamida
DECH	Doença Enxerto-contrá-hospedeiro
DVOH	Doença Venó-oclusiva Hepática
Flu	Fludarabina
FT	Fator Tecidual
FvW	Fator de von Willebrand
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
MEL	Melfalan
MMF	Micofenolato Mofetil
MO	Medula Óssea
MTX	Metotrexato

PAI	Inibidor do Ativador do Plasminogênio
RIST	Regimes de Intensidade Reduzida
RC	Razão de Chance
SC	Sangue de Cordão
SRE	Sistema Reticuloendotelial
SG	Sobrevida Global
SOS	Síndrome de Obstrução Sinusoidal
SP	Sangue Periférico
SPIT	<i>Shunt</i> Portosistêmico Intrahepático Transjugular
TBI	Irradiação Corporal Total
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacético
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvico
TMO	Transplante de Medula Óssea
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral-alfa
t-Pa	Plasminogênio tecidual
VP	Etoposide
TRM	Mortalidade Relacionada com Transplante

SUMÁRIO

	Página
Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Lista de figuras.....	viii
Lista de tabelas.....	ix
Lista de gráficos.....	x
Lista de abreviaturas e siglas.....	xi
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1. Noções básicas sobre o metabolismo do ferro	21
2.2. Noções básicas sobre anatomia e fisiologia hepática	22
2.2.1) O suprimento vascular	23
2.2.2) Organização dos lóbulos hepáticos	23
2.2.3) Sinusóides hepáticos e o espaço de Disse	23
2.2.4) O ácino	24
2.3. Distúrbio da coagulação sangüínea nas hepatopatias	26
2.4. Transplante de células tronco hematopoéticas e suas complicações	28
2.5. Síndrome de obstrução sinusoidal hepática	28
2.5.1) Aspectos históricos, incidência e fatores de risco	29
2.5.2) Aspectos histológicos	30
2.5.3) Aspectos fisiopatológicos	32
2.5.4) Quadro clínico	34
2.5.5) Diagnóstico	34
2.5.6) Diagnóstico Diferencial	35
2.5.7) Prevenção e tratamento	36
3. OBJETIVOS	38
4. PACIENTES E MÉTODOS	39
4.1. População de estudo:	39
4.1.1) Desenho do estudo	39
4.1.2) Critérios de inclusão	39
4.1.3) Critérios de exclusão	39
4.2. Aspectos Éticos	40
4.3. Regime de condicionamento e profilaxia de DECH	40

4.4.	Definição dos desfechos de interesse	41
4.5.	Critérios diagnósticos da SOS	41
4.6.	Nível sérico de ferritina nos exames laboratoriais pré -TMO	42
4.7.	Métodos estatísticos	42
5.	RESULTADOS	44
5.1.	Características demográficas dos pacientes e transplantes	44
5.2.	Características da SOS	45
5.3.	Outros fatores de risco para SOS	52
5.3.1)	Fatores de risco pré-TCTH	52
5.3.2)	Fatores de risco relacionados ao TCTH	54
5.4.	Ferritina como fator de risco para SOS	55
5.5.	Análise Multivariada	58
6.	DISCUSSÃO	60
7.	CONCLUSÕES	67
8.	RECOMENDAÇÕES	68
	REFERÊNCIAS	69
	ANEXO	80
	<u>ANEXO A</u>: Ficha de avaliação	80

1. INTRODUÇÃO

A ferritina é uma proteína de armazenamento de ferro encontrada praticamente em todas as células do organismo, principalmente nos hepatócitos e nos fluidos orgânicos. A ferritina do plasma está presente em pequenas concentrações, porém, correlaciona-se com o total de estoque de ferro do organismo. Desta forma, a dosagem de ferritina sérica é um importante exame diagnóstico na investigação de distúrbios do metabolismo do ferro. A hiperferritinemia pode estar presente em doenças hematológicas e não-hematológicas. McKay¹ e colaboradores sugerem que os pacientes com hiperferritinemia são mais suscetíveis ao dano hepático em virtude da produção de radicais livres pelo ferro.^{2,3}

Considerando que a maioria dos pacientes com doença hematológica e disfunção hepática com frequência desenvolvem sobrecarga de ferro, é possível que a deposição de ferro seja um fator envolvido no dano hepático após o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).⁴

Em pacientes submetidos a TCTH, a síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) é a terceira causa de morte relacionada ao procedimento, antecedida pela doença enxerto-contrahospedeiro (DECH) e infecção.^{5,6,7,8} A tríade clínica que caracteriza a DVOH consiste em icterícia, retenção hídrica e hepatomegalia dolorosa. Modernamente denominada síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), é uma das maiores complicações hepáticas em pacientes submetidos a TCTH.^{5,6,7,9,10,11}

Inicialmente descrita na África do Sul, a SOS foi associada à ingestão de chá de senécio, que contém o alcalóide pirrolizidina. Em TCTH, foi relatada em 1979, mas já havia sido descrita anteriormente, em associação à exposição a doses convencionais de alguns agentes quimioterápicos como actinomicina-D, dacarbazina, citarabina e 6-tioguanina.^{12,13,14}

A incidência em crianças e adultos varia em torno de 1,2 a 28 por cento e 1 a 54 por cento, respectivamente.^{6,15} Esta variação provavelmente ocorre em virtude dos seus diferentes critérios diagnósticos. Fatores associados à SOS, identificados em estudos precedentes incluem: intensidade dos regimes de condicionamento, idade, baixo performance status (índice de Karnofsky), transaminases altas antes do TCTH, compatibilidade HLA (antígenos leucocitários humanos), doença neoplásica, irradiação abdominal prévia, fonte de células tronco, segundo transplante, uso de vancomicina durante terapia citorrredutora, uso prévio do anticorpo monoclonal gemtuzumab e uso de contraceptivos orais. O papel de outras variáveis ainda é incerto,^{9,13,15,16,17,18} porém existem vários estudos na literatura tentando definir melhor os fatores de riscos (Tabela 1 e 2).

Muitas evidências apontam o dano ao endotélio venular e sinusoidal hepático como um dos eventos mais precoces na patogênese da SOS. Após a lesão endotelial, vários outros eventos contribuem para o desencadeamento do processo patológico, gerando um estado de hipercoagulabilidade local.^{8,13,14,19,20} Os níveis plasmáticos de proteínas derivadas do endotélio aumentam após a terapêutica citorrredutora com altas doses de quimioterapia. Níveis elevados do fator de von Willebrand (FvW), da enzima conversora da angiotensina sérica e da trombomodulina têm sido relatados em pacientes que receberam condicionamento para TCTH.²⁰ O significado destes achados, e se estas alterações contribuem para o desenvolvimento e identificação dos pacientes com risco de SOS, é incerto.¹³

Embora as células endoteliais nos sinusóides e vênulas hepáticas possam ser primariamente afetadas, ou mesmo serem o sítio inicial do dano celular, os hepatócitos também desempenham papel crucial na patogênese da SOS. Os hepatócitos da zona 3 contêm enzimas do complexo citocromo P450, que metabolizam muitas das drogas utilizadas nos regimes de condicionamento, bem como a glutathione que protege contra o estresse de oxidação.^{13,14,19,21,8} Um outro fator relacionado à patogênese da SOS é a liberação de múltiplos mediadores da inflamação por células-T maduras do doador, em resposta a aloantígenos do receptor. Esse evento é conhecido como “tempestade de citocinas”.²² Essas células atuam tanto como efectoras, quanto mediadoras desse processo. Algumas dessas citocinas podem ter um papel na patogênese da SOS.^{13,14,19}

Do ponto de vista histológico, a SOS é definida como um estreitamento progressivo e concêntrico das vênulas intra-hepáticas, com proliferação fibroblástica e oclusão da luz por fibroesclerose, associadas com necrose de hepatócitos nas áreas centrilobulares, na zona dos ácinos hepáticos. Entretanto, o mecanismo e o evento celular envolvidos permanecem desconhecidos.^{4,6,9,23,24}

Os achados clínicos e laboratoriais usualmente aparecem nas primeiras três semanas após o transplante. Nem sempre essas manifestações estão presentes e a severidade dos sintomas e sinais pode variar. De acordo com os critérios do grupo de Seattle²⁵ a SOS é classificada em leve, moderada e grave. A forma leve caracteriza-se pela ausência de anormalidades laboratoriais e clínicas, não necessitando de tratamento específico. A forma moderada necessita de intervenção terapêutica, na forma de restrição hídrica, diuréticos e analgesia venosa. Na doença grave, a disfunção hepática pode persistir por mais de 100 dias após o TCTH, havendo disfunção de múltiplos órgãos.^{14,16,23}

De acordo com os critérios de Seattle, o diagnóstico de SOS é feito através da presença de pelo menos dois dos seguintes achados clínico-laboratoriais: icterícia com

bilirrubina total maior que 34 $\mu\text{mol/l}$ (2,0 mg/dl), hepatomegalia e/ou dor no quadrante superior direito, e ganho de peso superior a 5 por cento do peso basal, por acúmulo de líquido ou ascite.^{5,6,26}

Recentes estudos têm demonstrado uma associação entre sobrecarga de ferro pré transplante em receptores de TCTH, com um aumento de risco de infecção e maior TRM. Além disso, dois estudos sugerem que a sobrecarga de ferro pode ser fator de risco para SOS.

A existência de uma eventual associação entre hiperferritinemia e SOS possibilitaria intervenções com o objetivo de reduzir o risco da síndrome. Entre essas, citam-se a melhor seleção de candidatos ao transplante e o uso de quelantes de ferro. Portanto, a tentativa de definir a ferritina como um novo fator de risco para SOS motivou a realização desse estudo.

Tabela 1: Características demográficas e doenças de base de pacientes com SOS, relatados em diversos estudos

Autor, ano	N	População estudada	Diagnósticos (n)	Desenho	Critérios de SOS
Barker <i>et al</i> , ⁵ 2003	142	Crianças até 15 anos TCTH alogênico AP/NAP	Neoplasias hematológicas (83) Neoplasias não-hematológicas (41) Doenças não-malignas (18)	Retrospectivo, coorte	McDonald
Moscardó <i>et al</i> , ²⁷ 2001	178	Adultos; 31 anos (14 a 60) TCTH alogênico AP/NAP	Neoplasias hematológicas (158) Outros (20)	Retrospectivo, coorte	McDonald
Morado <i>et al</i> , ² 2000	108	Adultos; 41,7 anos (16 a 65) TCTH autólogos	Neoplasias hematológicas (92) Neoplasias não-hematológicas (76)	Prospectivo, coorte	McDonald
Lee <i>et al</i> , ¹² 2000	17	Adultos; 29 anos (15 a 39) TCTH alogênico AP/NAP	Anemia aplástica (17)	Prospectivo, coorte	McDonald
Tanikawa <i>et al</i> , ¹⁰ 2000	43	Adultos TCTH alogênico	Neoplasias hematológicas (42) Doenças não-malignas (1)	Prospectivo, coorte	McDonald
Kami <i>et al</i> , ⁵ 1997	137	Crianças e adultos; 29,9 anos (6 a 51) TCTH alogênico AP/NAP e autólogo	Neoplasias hematológicas (126) Doenças não-malignas (11)	Retrospectivo, coorte	McDonald

AP, aparentado; NAP, não-aparentado

Tabela 2: Fatores de risco para SOS em diferentes estudos

Autor, Ano	Prevalência de SOS	Fator de Risco				Comentários
		Análise Univariada		Análise Multivariada		
Barker <i>et al</i> , Erro! Indicador não definido. 2003	18,2%	Não-aparentado	RC = 4,81 (1,21 a 19,15)	Não-aparentado	RC = 6,53 (1,47 a 28,96)	População homogênea (crianças). Não analisou ferritina.
		Ciclosporina	RC = 4,22 (1,18 a 15,14)	Bussulfano	RC = 3,85 (1,26 a 11,80)	
		Fludarabina	RC = 4,04 (1,00 a 16,24)	NPT 30 dias antes	RC = 3,40 (1,17 a 9,86)	
		BuCy	RC = 3,91 (1,32 a 11,53)	Receptor CMV+	RC = 3,03 (1,13 a 8,13)	
		Pancreatite prévia	RC = 3,57 (1,14 a 11,13)			
		MTX/CSA	RC = 3,32 (1,01 a 10,98)			
		NPT 30 dias antes	RC = 3,00 (1,19 a 7,57)			
		Receptor CMV+	RC = 2,93 (1,23 a 7,01)			
		TCTH singênico	RC = 2,89 (0,71 a 11,74)			
Moscardó <i>et al</i> , Erro! Indicador não definido. 2001	17%	Seleção de CD34+	RC = ? (p = 0,001)	Seleção CD34+	RC = ? (p = 0,0004)	Sem relevância clínica. SOS mais frequente em enxerto não manipulado
		Não-manipulado	RC = ? (p = 0,01)	Câncer ativo	RC = ? (p = 0,03)	
		Não-aparentado	RC = ? (p = 0,03)			
		Câncer ativo	RC = ? (p = 0,03)			
		MTX	RC = ? (p = 0,05)			
		Fonte: MO	RC = ? (p = 0,03)			
Morado <i>et al</i> , Erro! Indicador não definido. 2000	12,2%	Ferritina >300	RC = 6,75 (2,29 a 20,45)	Ferritina >300	RC = ? (p = 0,025)	Único a analisar ferritina. Alta sensibilidade (66%) e especificidade (74%). Somente transplantes autólogos.
		LMC	RC = 5,06 (p = 0,022)	LMC	RC = 9,9 (p = 0,02)	
		Bussulfano	RC = 4,55 (p = 0,0006)			
		Neoplasia	RC = 3,86 (p = 0,012)			
		TGO > 34	RC = ? (p = 0,05)			
		Anfotericina	RC = ? (p = 0,0021)			
Lee <i>et al</i> , Erro! Indicador	41,2%	Infecção 7 dias	RC = ? (p = 0,023)	Não realizada		Sem estimativas de risco. t-PA e PAI-1 predizem SOS.

não
definido.
2000

Tanikawa <i>et al</i> , Erro! Indicador não definido. 2000	11,3%	P-III-P elevado	RC = ? (p = 0,002)	P-III-P elevado	RC = ? (p = 0,054)	P-III-P é um fator de risco independente de SOS. É um marcador sensível de fibrose hepática e pulmonar.
---	-------	-----------------	--------------------	-----------------	--------------------	---

Kami <i>et al</i> , Erro! Indicador não definido. 1997	14,6%	Pseudocolinesterase baixa Disfunção hepática	RC = ? (p = 0,04) RC = ? (p = 0,04)	Pseudocolinesterase <100UI/l RC = 4,42 (p = 0,02)		Reserva hepática pobre tem um papel importante na etiologia de SOS.
--	-------	---	--	--	--	---

SOS, síndrome de obstrução sinusoidal; RC = razão de chance; BuCY, bussulfano e ciclofosfamida; MTX, metotrexato; CSA, ciclosporina; NPT, nutrição parenteral total; LMC, leucemia mieloide crônica; TGO, transaminase glutâmico-oxaloacética; TCTH, transplante de células tronco hematopoéticas; MO, medula óssea; t-PA, ativador do plasminogênio tecidual; PAI-1, inibidor de ativação do plasminogênio 1; P-III-P, propeptídeo procólágeno tipo III

2 . REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Noções básicas sobre o metabolismo do ferro

O ferro é de fundamental importância às células do organismo para a síntese de citocromos e, principalmente, aos normoblastos, onde é usado na síntese de hemoglobina. Apesar da maioria do ferro do organismo encontrar-se na hemoglobina, ele também é armazenado em diferentes tecidos, principalmente nas células reticulares do baço e da medula óssea, e nas células de Kupffer do fígado, onde fica armazenado tanto na forma de ferritina, como de hemossiderina. A quantidade total normal de ferro no organismo é de 2 a 6 gramas. Destes, cerca de 0,5 g. é armazenado no fígado, sendo 98 por cento em hepatócitos, na forma de ferritina.³

Existem três proteínas mediadoras da distribuição e transporte de ferro: a transferrina, o receptor de transferrina e a ferritina. A transferrina conduz ferro para os tecidos que possuem receptor de transferrina. Os íons férricos ligados à transferrina provêm da degradação da hemoglobina de eritrócitos velhos, processo este que é realizado pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial (SRE) (baço, fígado, medula óssea), proporcionando a reciclagem de ferro.³

A ferritina é a principal proteína de armazenamento fisiológico de ferro, e normalmente aparece em pequenas quantidades no soro.²⁹ É uma forma de armazenamento que permite fácil mobilização do ferro para síntese de hemoglobina. Em adultos, os níveis séricos de ferritina são diretamente relacionados à quantidade de ferro disponível armazenado no corpo. A ferritina sérica pode ser medida, com precisão, por radioimunoensaio. Embora não haja uma relação linear com o estoque de ferro, o nível de ferritina é a melhor medida sérica isolada dos estoques de ferro. Portanto, quantidades de ferritina no plasma são proporcionais ao total de ferro armazenado. Desta forma, a dosagem de ferritina sérica é um importante exame diagnóstico na investigação de distúrbios do metabolismo do ferro.³

Além disso, os metais de transição, como o ferro, podem doar ou aceitar elétrons livres durante reações intracelulares, catalisando a formação de radicais livres. Os níveis dos radicais de oxigênio altamente reativos, no entanto, são minimizados pela ligação dos íons a proteínas de armazenamento e de transporte, como a ferritina e transferrina, que agem como quelantes, e assim minimizam a formação de grupamentos OH.³⁰ A função primária da ferritina é acumular o ferro intracelular, protegendo a célula dos efeitos tóxicos do metal livre, constituindo uma reserva de ferro rapidamente mobilizável.

Fisiologicamente, o organismo humano não é capaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo em condições de sobrecarga deste metal. Portanto, o aumento progressivo do aporte de ferro, seja por via intestinal seja por via parenteral, leva impreterivelmente à condição patológica de sobrecarga de ferro. O acúmulo de ferro nos tecidos, células e organelas tem sido associado a diversos processos patológicos, tais como, doenças hepáticas e cardíacas, disfunções hormonais e mesmo doenças crônico-degenerativas.³¹ Dentre esses órgãos, o fígado é o mais afetado pelos altos níveis de ferro no organismo, uma vez que as células hepáticas constituem o principal sítio de armazenamento desse elemento. O principal mecanismo de toxicidade do ferro está relacionado com o ferro livre, ou seja, não ligado à transferrina (NTBI, *non transferrin-bound iron*). A partir do momento no qual a quantidade de ferro absorvido ultrapassa a capacidade ferro quelante do organismo, ou seja, de armazená-lo e "neutralizá-lo", ocorre saída de ferro dos macrófagos para a circulação e, uma vez ultrapassada a capacidade de saturação da transferrina plasmática, o ferro livre em excesso deposita-se nos hepatócitos e em outras células parenquimatosas.³

Em condições basais, as reservas de ferro regulam a produção de ferritina. Entretanto, durante processos inflamatórios, a síntese de ferritina é aumentada por influência de interleucina-1 e de fator de necrose tumoral. As citocinas também induzem a síntese de ferritina indiretamente por aumentarem a incorporação de ferro pelos hepatócitos.^{32,33} A elevação da ferritina sérica ocorre em 24 a 48 horas do início do processo inflamatório, tendo um pico no terceiro dia, e mantendo-se elevada por algumas semanas.

2.2. Noções básicas sobre anatomia e fisiologia hepática

O fígado é um dos maiores e mais importantes órgãos do corpo humano. A sua anatomia macroscópica é simples, embora ele seja um órgão muito complexo e rico em particularidades. Ele está localizado na cavidade abdominal, no hipocôndrio direito, abaixo do músculo diafragma, lateralmente ao estômago, acima do pâncreas e anteriormente à vesícula biliar. Possui quatro lobos: o direito, o esquerdo, o quadrado e o caudado. É constituído principalmente de células hepáticas, também chamadas hepatócitos, que são células epiteliais de configuração única. Ele é essencialmente uma glândula exócrina que secreta bile para o intestino, mas também é uma glândula endócrina e um filtro para o sangue. É considerada uma "fábrica metabólica" em virtude da grande variedade de substâncias que sintetiza.³⁴

O fígado recebe aproximadamente 25 por cento do débito cardíaco total, o que lhe permite realizar numerosas funções vitais, essenciais à manutenção da homeostasia corporal.

Destaca-se a regulação do metabolismo de diversos nutrientes, papel imunológico, síntese proteica e de outras moléculas, armazenamento de vitaminas e ferro, degradação hormonal e a inativação e excreção de drogas e toxinas.

Além disso, o fígado sintetiza quase todas as proteínas plasmáticas mais importantes entre as quais a albumina, transportadores de hormônios, fatores da coagulação e fibrinolíticos, fibrinogênio, diversos fatores de crescimento, globulinas e lipoproteínas. É capaz também de sintetizar todos os aminoácidos não essenciais e outros peptídeos de menor tamanho dos quais se destaca a glutatona. Cerca de 90 por cento da glutatona plasmática tem origem no fígado, sendo crítica na proteção contra o estresse oxidativo em múltiplos órgãos.³⁴

2.2.1) O suprimento vascular

A vascularização hepática é muito abundante, e o fígado recebe tanto sangue arterial quanto venoso. O sangue venoso provém da veia porta, formada pelas veias mesentérica e esplênica, contribuindo com 70 por cento do suprimento de oxigênio para o órgão. O sangue arterial é suprido pela artéria hepática, que contribui com 30 por cento do fornecimento de oxigênio. O sangue venoso e o arterial se misturam ao nível dos sinusóides hepáticos e a drenagem sanguínea se faz pelas veias hepáticas direita e esquerda, que desembocam na veia cava inferior.³⁵

2.2.2) Organização dos lóbulos hepáticos

Em cortes histologicamente preparados, podem-se observar unidades estruturais chamadas lóbulos hepáticos, que dão ao fígado a forma de prisma poligonal. Na periferia dos lóbulos, existe uma massa de tecido conjuntivo rico em ductos biliares, vasos biliares e nervos. Assim, entre cada lóbulo, existe uma área chamada de espaço porta. Em cada um deles existe um ramo da artéria hepática, um ducto (que se liga ao ducto biliar) e vasos linfáticos. Os ductos biliares são revestidos por um epitélio cubóide, e transportam, até a vesícula biliar, passando pelo ducto hepático, a bile sintetizada pelos hepatócitos.

2.2.3) Sinusóides hepáticos e o espaço de Disse

As células endoteliais dos sinusóides estão separadas dos hepatócitos apenas por uma lâmina basal, o que permite que o sangue passe pelos capilares, e os seus metabólitos

atrassem rapidamente as células endoteliais, chegando aos hepatócitos. Além disso, o endotélio dos sinusóides é fenestrado, o que permite uma rápida troca metabólica que é importante, não somente para a absorção de nutrientes provenientes da dieta, mas também para a secreção de metabólitos sintetizados nos hepatócitos. O estreito espaço que separa o sinusóide dos hepatócitos recebe o nome de espaço de Disse, e é composto por fibras reticulares e colágeno tipo III. Os capilares sinusóides desembocam em uma veia localizada no centro do lóbulo chamada veia centrolobular, que é o ramo inicial da veia hepática. (Figuras 1a e 1b)³⁵

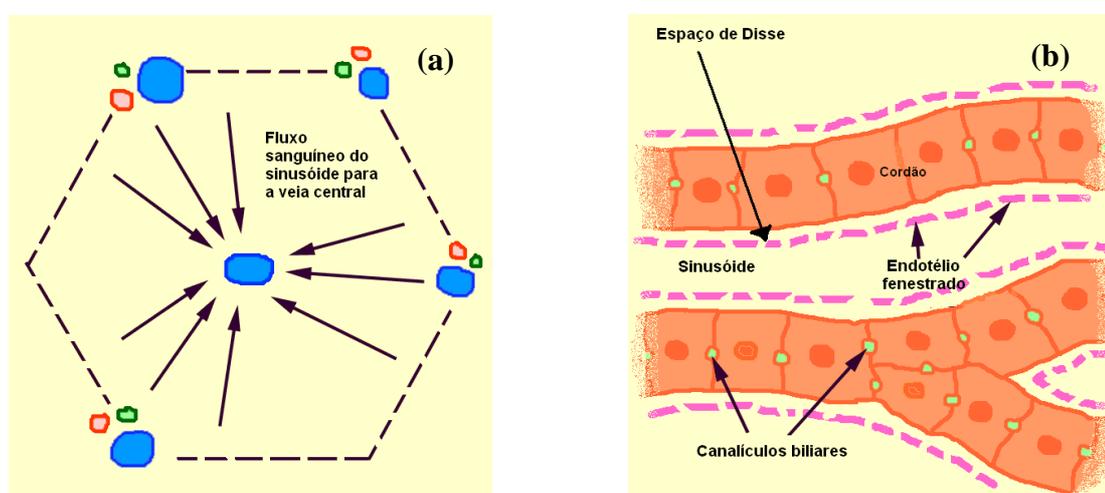


Figura 1. Demonstração esquemática do fluxo sanguíneo dos sinusóides hepáticos (a) e espaço de Disse (b)

Fonte: Sítio da Southern Illinois University School of Medicine. Online. Disponível na Internet em <http://www.siumed.edu/~dking2/index.htm>. Capturado em: 8 dezembro de 2008.

Os sinusóides também possuem macrófagos, denominados células de Kupffer, encontrados na luz dos capilares. Essas células atuam metabolizando hemácias velhas, digerindo sua hemoglobina, secretando mediadores imunológicos e destruindo possíveis bactérias que tenham penetrado pelo sistema porta. Na presença de isquemia, essas células produzem citocinas como o TNF-alfa, que recrutam e ativam os leucócitos polimorfonucleares.

2.2.4) O ácino

A unidade funcional do fígado é o ácino, que representa a verdadeira unidade microcirculatória. Um ácino se constitui de uma massa hepatocitária ao redor da veia porta, arteríola hepática e ducto biliar. (Figura 2)

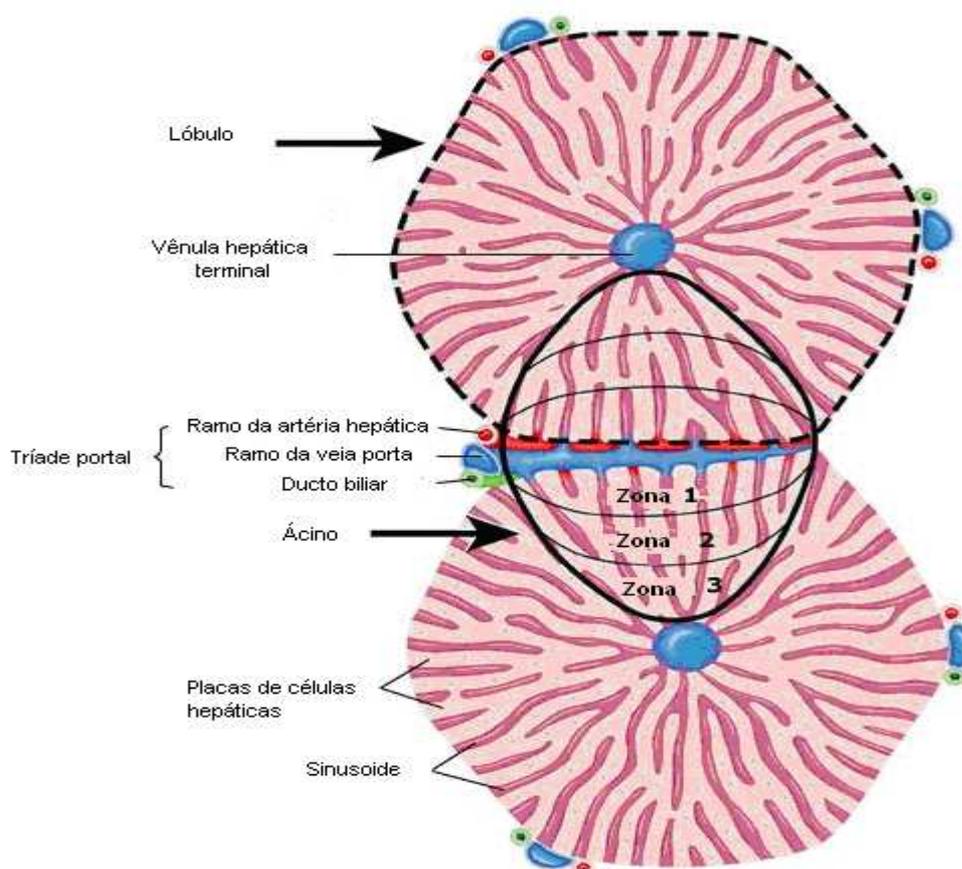


Figura 2. O ácino hepático

Fonte: Friedman LS. Pathogenesis of liver injury in circulatory failure. In: Chopra S, Bonis PAL editores. Uptodate in Hematology. Online. Disponível na Internet em <http://www.uptodate.com>. Capturado em 23 de junho de 2008.

Assim, entre o espaço porta e a veia central são identificadas três áreas ou zonas, de acordo com a quantidade de nutrientes e oxigênio que elas recebem: zona 1, 2 e 3, sendo a zona 3 mais pobre nutricionalmente e, conseqüentemente, a região mais vulnerável à injúria circulatória. O centro do ácino, conhecido por zona 1 (região periportal), é a zona que recebe o sangue com maior percentual de oxigênio e nutrientes.³⁵

Como o sangue percorre os sinusóides da periferia para o centro dos lobulões, os hepatócitos estão sob gradiente de pressão sanguínea. Os mais periféricos recebem em primeiro lugar tanto nutrientes quanto oxigênio, além de eventuais toxinas trazidas pela veia porta e artéria hepática. Isto explica as diferenças entre as células centrolobulares e as perilobulares. As veias centrolobulares atravessam os lobulões em sentido longitudinal e, ao saírem destes, desembocam em ângulo reto nas veias sublobulares, que penetram nas trabéculas do estroma hepático e se unem para formar as veias hepáticas. (Figura 3)



Figura 3: Circulação hepática

Fonte: Sítio da Southern Illinois University School of Medicine. Online. Disponível na Internet em <http://www.siumed.edu/~dking2/index.htm>. Capturado em: 8 dezembro de 2008.

A vantagem de ver o ácino como unidade fisiológica hepática é o fato deste ajudar a explicar vários padrões morfológicos de doença que não conseguem ser explicados pelo padrão lobular.

2.3. Distúrbio da coagulação sangüínea nas hepatopatias

O fígado desempenha papel de destaque nos processos fisiológicos e patológicos da coagulação sangüínea, exercendo as funções de síntese dos fatores pró e anticoagulantes. A formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial representa o processo crítico para a manutenção da integridade vascular. Os mecanismos envolvidos nesse processo, constituintes do sistema hemostático, devem ser regulados para contrapor-se à perda excessiva de sangue e evitar a formação de trombos intravasculares, decorrentes de formação excessiva de fibrina.

Os componentes do sistema hemostático incluem as plaquetas, os vasos, as proteínas da coagulação do sangue, os anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise. O equilíbrio funcional dos diferentes setores da hemostasia é garantido por uma variedade de mecanismos envolvendo interações entre proteínas, respostas celulares complexas e regulação de fluxo sangüíneo.

Na década de sessenta, Macfarlane e Davie & Ratnoff³⁶, propuseram a hipótese da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue.^{36,37} O esquema divide a coagulação em duas vias: extrínseca e intrínseca, que convergem no ponto de ativação do fator X – a via final comum. Na via extrínseca, o fator VII plasmático, na presença do seu cofator - fator tecidual ou tromboplastina - ativa diretamente o fator X. Na via intrínseca, a ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície - ativação por contato.³⁷

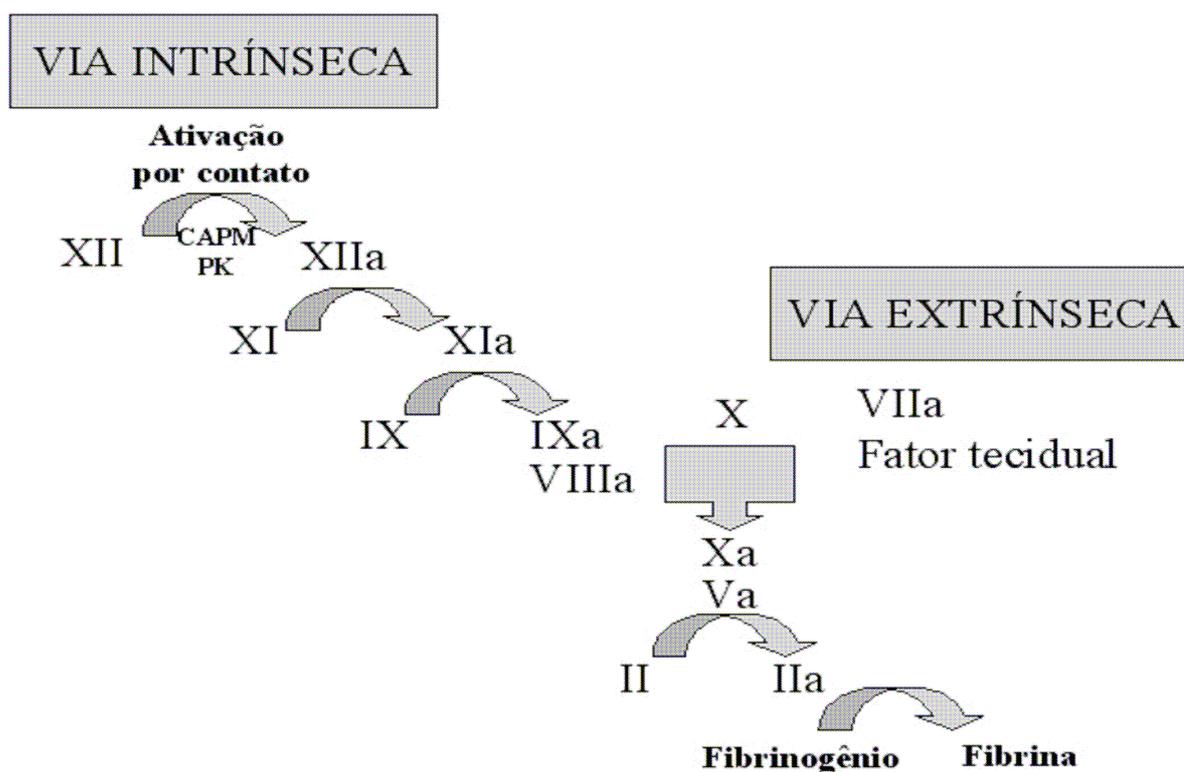


Figura 4. Cascata da coagulação

Fonte: Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Medicina, Ribeirão Preto, 34:p-230,2001.

Anormalidades na função hepática provocam distúrbios na hemostasia. Essa disfunção pode ser causada pelos próprios distúrbios hepáticos, ou pela carência de vitamina K. A intensidade desses distúrbios correlaciona-se com o grau de lesão das células parenquimatosas hepáticas. Esses distúrbios podem se caracterizar por pequenas reduções dos níveis do fator VII e de outros fatores dependentes de vitamina K, bem como pela elevação do FvW.³⁸ Em muitos casos, pode-se demonstrar a síndrome de coagulação intravascular disseminada (CIVD) em fases mais tardias do dano hepático.^{39,40}

A relação existente entre inflamação e coagulação é notável. A coagulação é desencadeada pela exposição do sangue a componentes que normalmente não estão presentes

no interior dos vasos, em decorrência de lesões vasculares ou alterações bioquímicas como a liberação de citocinas. Qualquer que seja o evento desencadeante, o início da coagulação do sangue se faz mediante a expressão do seu componente crítico - o fator tecidual (FT) -, e sua exposição ao espaço intravascular. As células endoteliais e monócitos, que normalmente não expressam o FT, podem expressá-lo na vigência de lesão tecidual e na presença de estímulos específicos.⁴¹

Na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, secundária a infecções e lesões teciduais extensas, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-a) é o primeiro cujos níveis plasmáticos aumentam, seguido da elevação de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1), que, em conjunto, inibem a expressão de trombosmodulina essencial para a ativação da proteína C.⁴²

Além disso, essas células endoteliais sintetizam o fator de von Willebrand (FvW), que é importante na adesão plaquetária, e na modulação do sistema fibrinolítico através da secreção do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e inibidor do ativador do plasminogênio (PAI).⁴¹ Em humanos, as endotoxinas induzem uma liberação precoce de t-PA, seguida de um rápido aumento nos níveis de PAI.⁴¹

2.4. Transplante de células tronco hematopoéticas e suas complicações

Vários progressos no contexto do TCTH têm surgido nas últimas três décadas. O surgimento de novas indicações, o avanço no conhecimento dos antígenos de histocompatibilidade, com um maior número de doadores possíveis e uma melhora na terapia de suporte, têm aumentado o número de transplantes.⁴³ Contudo, os regimes de condicionamento com altas doses de quimioterapia, associados ou não à radioterapia, afetam órgãos e tecidos, produzindo complicações precoces e tardias de intensidade variável.

2.5. Síndrome de obstrução sinusoidal hepática

A sigla SOS substitui atualmente a denominação anteriormente usada de “doença veno-oclusiva hepática”, e caracteriza-se pela tríade clínica de hepatomegalia dolorosa, icterícia e ascite.⁴⁴ É uma doença hepática rara, observada após TCTH, terapia com altas doses de radioterapia no abdome, uso de certos agentes quimioterápicos, ingestão de alcalóides pirrolizidínicos e transplante hepático.⁴⁵

2.5.1) Aspectos históricos, prevalência e fatores de risco

Em 1954, Bras e cols⁴⁶ descreveram a SOS em crianças na Jamaica que apresentavam oclusão dos ramos tributários das veias hepáticas com subsequente fibrose centrilobular associada à ingestão de substâncias alcalóides tipo senécio.⁴⁵

Em TCTH a SO foi relatada pela primeira vez em 1979. Entretanto, a SOS já havia sido descrita em associação a doses convencionais de alguns agentes quimioterápicos como actinomicina-D, dacarbazina, citarabina e 6-tioguanina, bussulfano, mercaptopurina, entre outros.^{12,13,14,44}

DeLeve e cols,⁴⁷ em 2002, introduziram o termo “síndrome de obstrução sinusoidal” (SOS) substituindo o termo “doença veno-oclusiva hepática” utilizado até então. O termo SOS é mais apropriado, pois estudos identificaram que o sítio primário da injúria eram as células endoteliais sinusoidais, sem a necessidade obrigatória do envolvimento venular.^{45,44}

A prevalência em crianças e adultos apresenta grande variabilidade.^{6,15,44} Esta grande variação provavelmente ocorre em virtude dos diferentes critérios diagnósticos da SOS, das várias características individuais, dos estudos com pequenos tamanhos amostrais e da heterogeneidade dos regimes de condicionamento.^{48,44}

Além disso, tem-se observado um declínio na prevalência e na severidade da SOS. Isso se justifica provavelmente pela preferência progressiva por regimes de condicionamento sem ciclofosfamida, pelo uso de doses fracionadas de radioterapia corporal total (TBI)⁴⁹ e por uma maior utilização de regimes de intensidade reduzida (RIST).^{48,44}

Em virtude da SOS ser considerada uma das maiores causas de morbidade e mortalidade associadas ao TCTH e ter um curso clínico muito similar ao de outras síndromes clínicas, é importante uma melhor definição dos fatores de risco (Tabela 3).^{21,24,26,50,38} Os fatores de risco independentes mais importantes são a disfunção hepática (elevação das transaminases) antes do TCTH e o transplante alogênico.⁵¹ Outros estudos demonstraram outros fatores de risco relacionados com a SOS, como: hepatite em atividade, irradiação abdominal prévia, uso de anticoncepcional durante o regime de condicionamento,⁵² profilaxia de DECH com ciclosporina (CSP) e metotrexato (MTX).^{14,48,53}

A ciclofosfamida, o bussulfano⁵⁴ e a dacarbazina são as drogas citotóxicas mais relacionadas com a SOS. Observou-se também, uma alta prevalência de SOS em pacientes que receberam o anticorpo monoclonal gemtuzumab.^{48,51,9}

Carreras e cols⁴⁸ demonstraram uma maior prevalência de SOS severa em pacientes que receberam um segundo TCTH, e uma baixa incidência em pacientes que receberam enxertos depletados de células-T e originados de doador singênico.^{14,48}

Alguns fatores genéticos, como a presença de polimorfismos específicos do gene da glutationa S-transferase, estão presentes em pacientes que desenvolveram SOS após TCTH para talassemia.⁵¹

Tabela 3: Fatores de risco para SOS já descritos

Fator de Risco	Baixo Risco / Alto Risco
Idade	Jovem / idoso
Sexo	Masculino / feminino
Índice de Karnofsky	100 a 90 / < 90
Nível de transaminase antes do condicionamento	Normal / alto
Número de TCTH	Primeiro / segundo
Irradiação hepática prévia	Não / sim
Status hepático	Normal / fibrose / cirrose / tumor
Sorologia para CMV	Negativa / positiva
Drogas concomitantes	Vancomicina, aciclovir, ciclosporina, anfotericina B

SOS, síndrome de obstrução sinusoidal; TCTH, transplante de células tronco hematopoéticas; CMV, citomegalovírus

2.5.2) Aspectos histológicos

O achado histopatológico mais característico e precoce da SOS é o edema que ocorre nas vênulas sublobulares e na zona central subintimal. O endotélio sinusoidal tem a aparência de “pedra-de-calçamento” (*cobblestone*) com numerosos poros.⁵⁰ Essas fenestrações criam uma estrutura microvascular única com a matriz extracelular ao redor dos ácinos hepáticos da zona 3. Nas fases iniciais há um espessamento da zona subintimal das vênulas sublobulares e centrais, secundário ao edema. O edema subintimal ao redor do lúmen venular aumenta a resistência ao fluxo sanguíneo, e a progressiva diminuição desse fluxo venoso induz congestão hepática severa e dilatação sinusoidal. (Figura 5)

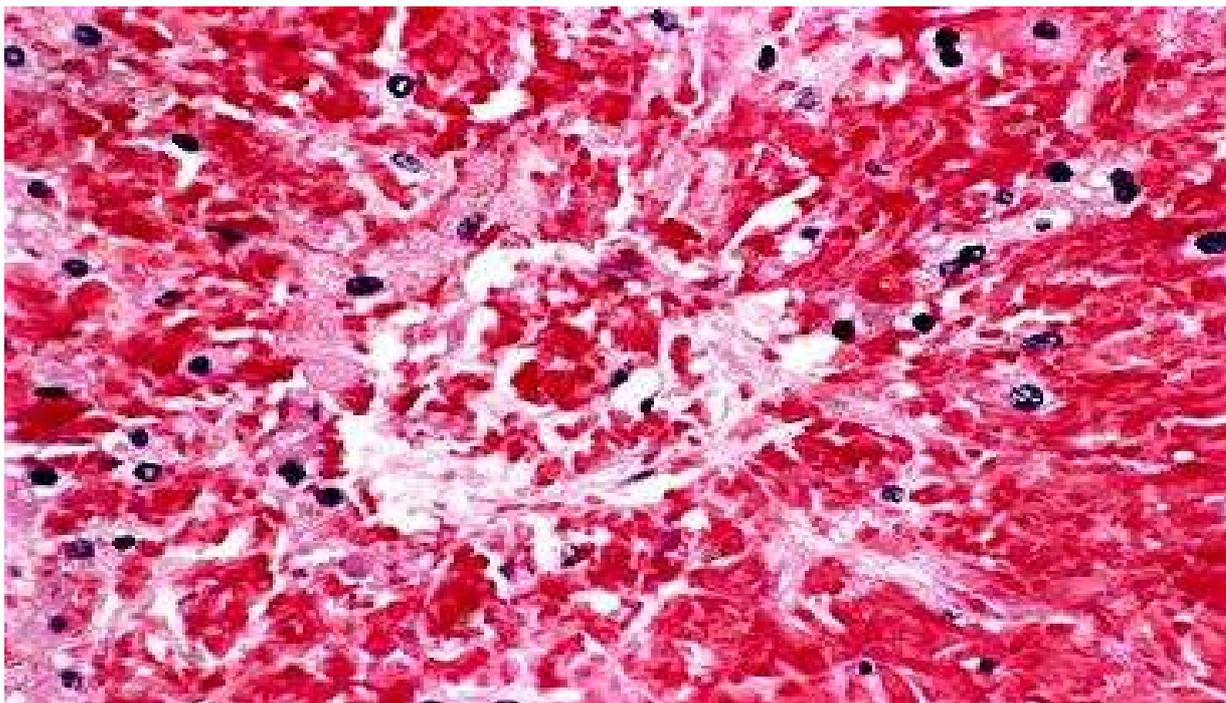


Figura 5. Corte histopatológico de fígado demonstrando desorganização difusa da zona 3 e necrose hemorrágica centrilobular, característicos de SOS

Fonte: Negrin RS, Blume KG. Bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation. In: Leukemia, 6th ed, Henderson ES, Lister TA, Greaves ME (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1996, p. 389.

Essas alterações contribuem para as alterações hemodinâmicas observadas na SOS.⁵ A imunohistoquímica demonstra a presença de fibrina e do fator VIII na porção intramural e periadventícia da parede venular.⁵ Entretanto, nesse estágio não existe trombose, e células inflamatórias podem estar presentes em pequenas quantidades, ou mesmo ausentes.⁴⁴ Nos estádios intermediários, a lesão subintimal torna-se fibrótica e adquire um crescimento interno de canais vasculares pequenos. A necrose do hepatócito pode ocorrer após esses eventos primários, secundariamente ao depósito de colágeno nos sinusóides e à esclerose da parede do lúmen venular.⁵ Nos estádios tardios observamos extensa fibrose pericelular e perivenular. O progresso da obliteração venular com consequente necrose do hepatócito e avançada oclusão venular modificam a arquitetura hepática, podendo evoluir para cirrose.^{5,50} (Figura 6)

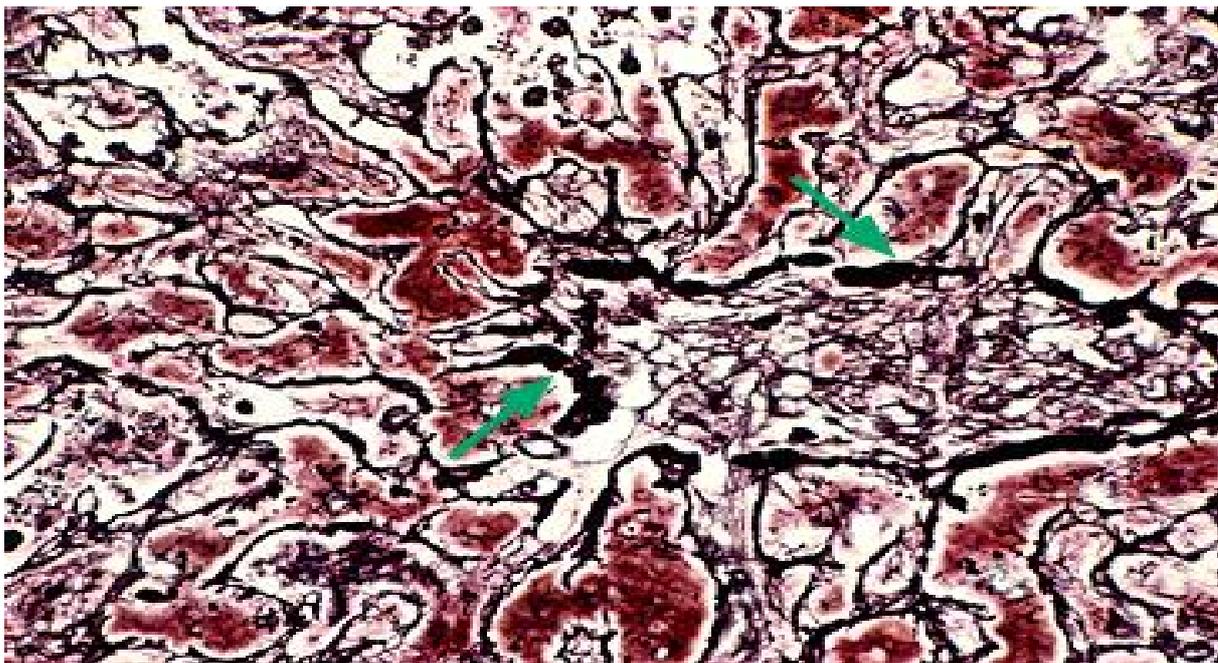


Figura 6. Fragmento de biópsia hepática de paciente com SOS mostrando proeminente fibrose perivenular

Fonte: Negrin RS, Blume KG. Bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation. In: Leukemia, 6th ed, Henderson ES, Lister TA, Greaves ME (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1996, p. 389.

2.5.3) Aspectos fisiopatológicos

A terapia citorrredutora é provavelmente a principal responsável pelo aparecimento da SOS. Altas doses de quimioterapia, quando administradas em pacientes com suscetibilidade hepática, produzem lesão endotelial nas vênulas e sinusóides hepáticos.¹³ Embora as células endoteliais nos sinusóides e vênulas hepáticas possam ser primariamente afetadas, ou mesmo, serem o sítio inicial de injúria celular, o hepatócito também desempenha papel crucial na patogênese da SOS. Os hepatócitos da zona 3 contêm enzimas do complexo citocromo P450, que metabolizam muitas das drogas utilizadas nos regimes de condicionamento, bem como a glutathiona que protege contra o estresse de oxidação.^{13,14,19,21,8} O papel da depleção da glutathiona na necrose do hepatócito está bem documentado na literatura. Muitos agentes citorrredutores, bem como os alcalóides pirrolizidínicos, depletam glutathiona em modelos experimentais.^{13,23}

DeLeve¹⁹ demonstrou *in vitro* que a exposição direta das células endoteliais sinusoidais (CES) à acroleína ou 4-hidroxíciclofosfamida, que são metabólitos da ciclofosfamida (Cy), resulta em dano celular. Esse efeito parece ser reversível na presença de níveis ótimos de glutathiona. Então, o aumento da exposição aos metabólitos tóxicos da Cy

contribui para o desenvolvimento da SOS, e altos níveis de glutatona nos hepatócitos previnem o desenvolvimento da SOS.

Além disso, o dano endotelial ativa a cascata de coagulação, com liberação de substâncias procoagulantes, favorecendo a formação do coágulo, ocasionando uma redução do fluxo sanguíneo das vênulas hepáticas, hipertensão portal intrahepática pós-sinusoidal e ascite.^{13,19}

Um outro fator relacionado à patogênese da SOS seria a liberação múltipla de mediadores da inflamação por células-T maduras do doador, em resposta a aloantígenos do receptor (“tempestade de citocinas”).²² Essas células atuam tanto como efetoras como mediadoras desse processo. Algumas dessas citocinas, como o TNF- α , IL-1 e IL-2, podem ter um papel na patogênese da SOS.^{13,14,19} A endotelina-1 também é importante na gênese da síndrome, produzindo uma constrição sinusoidal e reduzindo a excreção renal de sódio.^{13,14,19,55} O PAI é uma outra molécula derivada do endotélio, e aumenta após regimes mieloablativos. Salat e cols⁵⁶ demonstraram que a elevação do PAI é específica da SOS e não ocorre em outras causas de injúria hepática.

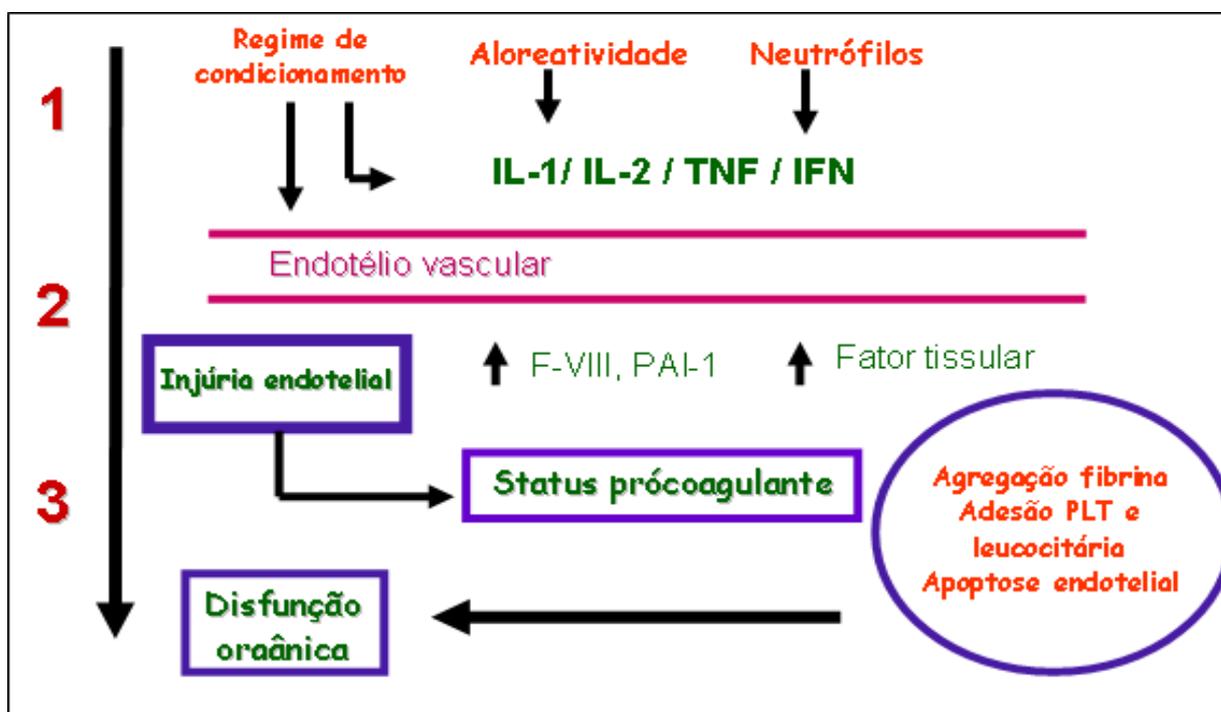


Figura 7. Fisiopatologia da SOS

Fonte: Carreras E. Early complications after HSCT. The EBMT Handbook. 5ª Ed. 2008, p.183.

IL 1, interleucina 1; IL-2, interleucina 2; TNF, fator de necrose tumoral alfa; INF, interferon; F-VIII, fator VIII; PAI-1, inibidor de ativação do plasminogênio 1; PLT, plaqueta

2.5.4) Quadro clínico

O desenvolvimento dos sinais e sintomas da SOS geralmente ocorre nas primeiras três semanas do transplante.⁴⁵ A SOS é caracterizada por hepatomegalia dolorosa, retenção hídrica, ganho de peso e icterícia, na ausência de outras causas.^{44,48,50} O ganho de peso ocorre em virtude da retenção renal de sódio e água.⁴⁵

A retenção hídrica e a hepatomegalia são geralmente as primeiras manifestações e, com frequência, aparecem nos primeiros dias após a infusão das células progenitoras (“dia zero”).²³ A icterícia, manifestação mais freqüente da SOS, ocorre mais tardiamente, em torno do sétimo dia após o transplante.^{23,57}

Embora menos frequente, a SOS pode ocorrer tardiamente, sendo denominada SOS de início tardio.⁵⁸

De acordo com a severidade dos sintomas, a SOS é classificada em leve, moderada e grave.^{45,14} A forma moderada é a mais frequente, variando de 48 a 64 por cento.^{13,14} A mortalidade nas formas leve, moderada e grave é de 9, 23 e 98 por cento, respectivamente.⁴⁵

A necessidade de transfusão de plaquetas é maior nos pacientes com SOS quando comparados com os que não a apresentam.^{23,45} Isso ocorre provavelmente secundariamente ao processo trombótico nos sinusóides hepáticos ou ao aumento da sequestração esplênica em virtude da hipertensão portal. Os pacientes também podem desenvolver falência renal em virtude da síndrome hepatorenal.⁴⁵

2.5.5) Diagnóstico

O padrão ouro no diagnóstico da SOS é a histopatologia. Entretanto, em virtude dos riscos de uma biópsia hepática em pacientes trombocitopênicos, o diagnóstico em geral se baseia apenas em critérios clínicos.^{10,45,51}

Todavia, alterações em parâmetros hemostáticos após TCTH vêm sendo estudadas. O papel dos distúrbios de coagulação na fisiopatologia da SOS é uma área controversa. Estudos demonstraram que níveis de proteínas anticoagulantes como a proteína C,^{59,60} proteína S e antitrombina^{61,62} estão consideravelmente diminuídos em muitos pacientes com SOS.^{5,10,63} Os níveis de proteína pró-coagulante como o fator VIII e o FvW estão altos em pacientes com SOS.^{5,59,64}

O propeptídeo procolágeno tipo III (P-III-P) apresenta aumento na concentração sérica.^{10,63} Tanikawa e cols sugeriram que os níveis séricos de P-III-P antes do início do

condicionamento podem indicar os pacientes com maior risco de desenvolverem SOS, e que os níveis de P-III-P no dia da infusão de célula tronco (“dia zero”) são um marcador preditivo precoce para o desenvolvimento da SOS.¹⁰

Níveis séricos de IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, endotelina 1 e procolágeno tipo III também estão implicados no desenvolvimento da SOS.^{5,65}

O PAI-1 sintetizado pelas células endoteliais hepáticas representa o maior inibidor do sistema fibrinolítico. Salat e cols⁵⁶ descrevem um significativo aumento desta proteína em pacientes com SOS, e o consideram como um marcador sensível e específico de SOS grave.

A ultrasonografia abdominal é útil para excluir outras doenças que se assemelham à SOS.⁴⁵ Yoshimoto e cols⁶⁵ sugerem que a detecção do fluxo sanguíneo reverso em um segmento da veia porta por ultrasonografia com *doppler* colorido pode ser útil no diagnóstico precoce da SOS, porém com baixa sensibilidade.⁶⁷

Fragmentos de fígado podem ser obtidos através de biópsia hepática percutânea, laparoscopia e biópsia transvenosa (transjugular ou femural).⁴⁵ Dentre esses, o método transjugular é o preferível em virtude do menor risco de sangramento.⁴⁵

2.5.6) Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da SOS é complexo. Os sinais e sintomas clínicos podem ocorrer como resultado de outros processos.⁵⁰ Além disso, esses processos podem confundir-se com a doença, ou mais comumente, coexistir com a mesma.

O rápido ganho de peso no período pós-transplante pode ter várias etiologias.²³ A hepatomegalia pode ser ocasionada por insuficiência cardíaca congestiva, infecção viral, envolvimento tumoral ou síndrome de Budd-Chiari.⁵⁰ A hiperbilirrubinemia não acontece apenas na SOS, podendo estar presente nos quadros de sepse, doença enxerto-contrahospedeiro, hemólise, nutrição parenteral, toxicidade relacionada à ciclosporina ou metotrexato e toxicidade do regime de condicionamento.^{23,50}

A SOS ocorre tipicamente nos primeiros trinta dias após o transplante, porém, pode ocorrer mais tardiamente em alguns pacientes.⁵⁰ O regime mieloablativo usado pode influenciar o início do aparecimento dos sintomas da SOS.^{12,14,50}

Muitas outras causas ocorrem nesse período, dificultando assim um diagnóstico preciso. As infecções virais geralmente ocorrem após o dia +100, e as infecções fúngicas podem ocorrer de forma precoce, principalmente no período de neutropenia. Pacientes em uso de corticosteróides podem ter infecções fúngicas mais tardiamente.^{50,68}

2.5.7) Prevenção e tratamento

Uma vez que não existe terapêutica efetiva, a prevenção da SOS é uma prioridade.^{Erro!}
Indicador não definido. Regimes de profilaxia com baixa toxicidade devem ser implementados na tentativa de reduzir a incidência e a severidade da síndrome. Essell e cols,⁶⁹ em um estudo piloto e, subsequentemente, em um estudo clínico randomizado, demonstram um benefício do uso profilático do ácido ursodesoxicólico (AUDC) em pacientes com alto risco de SOS. Nesse estudo, a frequência foi maior no grupo que não recebeu a profilaxia (razão de chance [RC] = 2,57; intervalo de confiança a 95% [IC 95%], 1,08 a 6,10; p = 0,03). Por isso, e pela ausência de efeitos colaterais, vários centros transplantadores utilizam o AUDC rotineiramente como profilaxia. Um estudo recente confirma esse benefício.⁷⁰

A incidência de SOS não diminuiu com o uso profilático de heparina e o benefício não foi confirmado em uma série de casos.^{48,52} Os pacientes tratados com heparina apresentaram maior risco de sangramento, com resultados clínicos desanimadores.^{9,45,44,51} O uso profilático de glutamina parece ser eficaz na prevenção da SOS, uma vez que mantém níveis séricos satisfatórios de glutatona.^{55,71,72}

Em virtude de não haver um tratamento específico, a terapia consiste em suporte clínico e uso de sintomáticos, uma vez que 70 a 85 por cento dos pacientes apresentam recuperação espontânea.⁴⁴ O tratamento de suporte consiste em balanço hídrico rigoroso, uso de diuréticos, restrição de sódio, restrição protéica com lactulose oral para reduzir o risco de progressão para encefalopatia hepática, paracentese terapêutica para amenizar o desconforto abdominal ou restrição respiratória, e hemodiálise ou ultrafiltração renal para aqueles que não responderam ao uso de diuréticos.^{13,45,44}

Um dos mais promissores agentes usados na terapêutica é o defibrotide, que tem propriedade anticoagulante, ação fibrinolítica, e é bem tolerado, com baixo risco de sangramento.⁷³ O seu mecanismo de ação é incerto, porém, parece aumentar os níveis endógenos de PGE2, PGI2, t-PA e a expressão de trombosmodulina na superfície do endotélio, além de diminuir os níveis de PAI-1.^{9,13,17,18,44,51} A prostaglandina E1 também tem sido descrita no tratamento da SOS em virtude da atividade vasodilatadora e antiplaquetária que se observa quando associada às doses baixas de heparina.⁷⁴

O uso do ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA), em baixas doses, combinado à heparina, pode alterar a evolução dos casos de pior prognóstico. Entretanto, o uso de tPA está associado com um alto risco de complicações hemorrágicas e não é

recomendado na presença de falência de múltiplos órgãos.^{13,51} Existe muito pouca experiência com o uso de concentrados de proteína C ou ATIII e não há evidência de que seja efetivo.^{13,51}

Na SOS grave, já estabelecida, poucas alternativas terapêuticas estão disponíveis, entre elas o *shunt* portosistêmico intrahepático transjugular (SPIT), que é utilizado com segurança para controlar a hipertensão portal, porém com benefício questionável.⁷⁵ O transplante hepático tem sido utilizado em número restrito de pacientes, em caráter experimental, em virtude da péssima condição clínica em que geralmente se encontram.^{9,45,51,76,77,78}

3. OBJETIVOS

Principal

Determinar o impacto da hiperferritinemia pré-transplante sobre o risco de SOS após TCTH.

Secundários

Descrever as características da SOS na população estudada.

Avaliar a influência de outras variáveis sobre o risco de SOS.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. População de estudo

No período de janeiro de 2002 a março de 2007, foram estudados 429 casos submetidos a TCTH através da análise de prontuário clínico, com os seguintes diagnósticos: leucemia mielóide crônica (55), leucemia linfóide aguda (48), leucemia mielóide aguda (66), síndrome mielodisplásica (16), hemoglobinúria paroxística noturna (5), anemia aplástica severa (25), imunodeficiências (7), doença de Hodgkin (78), linfoma não-Hodgkin (64), mieloma múltiplo (53) e outros tumores (8). Quarenta pacientes foram submetidos a um segundo transplante em virtude de recidiva tardia de doença após o TCTH. Os dados foram analisados por um período de 100 dias ou até o óbito, quando este ocorreu. Apenas dois pacientes da coorte foram excluídos no final da análise: um deles em virtude de óbito antes do D+3 por sepse, e outro por ter tido o diagnóstico de SOS no D+174, que foi considerado duvidoso. Todos os pacientes fizeram uso de ácido ursodesoxicólico como profilaxia de SOS.

Este projeto foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996) que orienta a pesquisa médica envolvendo seres humanos.

4.1.1) Desenho do estudo

É um estudo de coorte, retrospectivo, unicêntrico, conduzido no Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro, RJ.

4.1.2) Critérios de inclusão

- Transplante autólogo ou alogênico (aparentado ou não-aparentado);
- Disponibilidade do valor da ferritina sérica antes do início do regime de condicionamento.

4.1.3) Critérios de exclusão

- Óbito até o D+3, por qualquer causa.

4.2. Aspectos Éticos

Este projeto foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996) que orienta a pesquisa médica envolvendo seres humanos.

4.3. Regime de condicionamento e profilaxia de DECH

Os regimes de condicionamento seguiram os protocolos vigentes na instituição. Dentre os pacientes estudados, 190 (28%) receberam bussulfano (Bu) e 85 (20%) receberam irradiação corporal total (TBI) como parte do regime de condicionamento. O regime de condicionamento mais utilizado foi o CBV (n = 119) (ciclofosfamida [Cy] 7200 mg/m², carmustina [BCNU] 450 mg/m²; etoposide [VP] 2400 mg/m²); Bu-Cy (n = 110) (Bu 16 mg/kg VO, Cy 120 mg/kg) ou Bu-Cy com globulina anti-timocítica (ATG) (n = 3); MEL200 (n = 51) (melfalano [MEL] 200 mg/m²). Outros regimes de condicionamento utilizados estão descritos na **Tabela 4**.

Tabela 4: Regimes de Condicionamento

Regime de Condicionamento	N	Dosagem das medicações
Cy-TBI com ATG	44	Cy 120 mg/kg, TBI 1320 cGy
Cy-TBI sem ATG	35	Cy 120 mg/kg, TBI 1000 cGy
Cy-Flu	23	Cy 120 mg/kg, Fludarabina [Flu] 625 mg/m ²
Cy com ATG	11	Cy 200 mg/kg, ATG 90 mg/kg
Cy sem ATG	4	Cy 200 mg/kg
Cb-VP	7	Carboplatina [Cb] 2100 mg/m ² , VP 2250 mg/m ²
Flu-MEL	5	Flu 120 mg/m ² , MEL 140 mg/m ²

Menos de dois pacientes utilizaram cada um dos seguintes regimes de condicionamento: AraC-ATG-Bu-Cy, ATG-Bu-MEL, ATG-Cy-Flu, ATG-Cy-Flu-TBI, ATG-Flu-MEL, Flu-TBI, MEL-TBI, Bu-Flu, Bu-MEL, Campath-Flu-MEL, baixas doses de Cy (60 mg/kg), Cy-Flu-MEL, Cy-Flu-TBI, Flu.

Duzentos e dezoito pacientes (51%) receberam ciclosporina e metotrexato (MTX) como profilaxia de DECH. Os demais (n = 29) receberam combinações sem MTX, com ciclosporina, metilprednisolona e micofenolato mofetil (MMF).

4.4. Definição dos desfechos de interesse

O desfecho principal do estudo foi o diagnóstico de SOS. Os desfechos secundários incluem a sobrevida global (SG) e a mortalidade nos primeiros 60 dias após o TCTH. Além da ferritina, os outros fatores de risco potenciais para o desenvolvimento da SOS foram analisados nas Tabelas 7 e 8.

Alteração hepática foi definida pelo achado de pelo menos um dos três critérios seguintes:

- Qualquer das transaminases acima dos valores normais de referência (TGO até 37 U/l no sexo masculino e 31 U/l no sexo feminino; ou TGP até 41 U/l no sexo masculino e 31 U/l no sexo feminino);
- Hipoalbuminemia (< 3,5 g/dl); ou
- Evidência de fibrose hepática ou cirrose diagnosticada por biópsia hepática.

A infiltração hepática por neoplasia foi definida através de critérios radiológicos ou histopatológicos. Uso prévio de vancomicina ou aciclovir foram definidos quando o paciente tinha recebido algum desses agentes até sete dias antes do início do condicionamento. As doenças não-malignas, as leucemias agudas em primeira remissão ou leucemia mielóide crônica em primeira fase crônica foram classificadas como doenças precoces. O restante dos diagnósticos foi classificado como doença avançada. A anemia de Fanconi, a síndrome de Wiskott-Aldrich, a síndrome de Kostmann, a doença de Krabbe, Chediak-Higashi e a síndrome de imunodeficiência comum (SCID) não foram classificadas entre precoces ou avançadas. O uso de nutrição parenteral somente foi considerado após a infusão da medula óssea.

Todas as variáveis analisadas como potenciais fatores de risco estavam presentes antes da primeira manifestação da SOS.

4.5. Critérios diagnósticos da SOS

O diagnóstico da SOS foi estabelecido de acordo com os critérios clínicos originalmente propostos por McDonald e cols²⁵. Dois dos critérios devem estar presentes após o TCTH: hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 34,2 µmol/l [2,0 mg/dl]); hepatomegalia dolorosa; ganho de peso inexplicado (> 2% do peso basal).

No momento do diagnóstico, nenhuma outra explicação podia existir para justificar os sinais e sintomas clínicos da síndrome. A SOS foi classificada, de acordo com os critérios de McDonald, com relação ao grau de severidade. A forma leve foi considerada quando não necessitou de tratamento específico, e quando apresentava hepatograma normal; a forma moderada foi definida pela necessidade de tratamento específico, mas resolução antes dos 100 dias, e a forma grave foi definida quando não resolvia antes dos 100 dias. Nesse caso, os pacientes, na grande maioria, evoluíram para o óbito por complicações diretas da SOS.

4.6. Nível sérico de ferritina nos exames laboratoriais pré -TMO

A dosagem quantitativa da ferritina no soro foi realizada dois meses antes do transplante, pelo método de quimioluminescência através do aparelho IMMULITE 2000 fornecido pelo laboratório DPC/Medlab, para o diagnóstico clínico da deficiência e da sobrecarga de ferro. Não houve mudanças nos valores de referência durante o período de estudo. Os valores de referência da ferritina para o sexo masculino e feminino são respectivamente 22 a 322 ng/mL e 10 a 291 ng/mL

4.7. Métodos estatísticos

Os dados foram coletados a partir dos prontuários médico-hospitalares, e registrados localmente, em formulário impresso padronizado (Ficha de Evolução, ANEXO 1). Esses dados foram dispostos em uma planilha, utilizando o programa Microsoft Excel 2003.

Na comparação entre os grupos, utilizaram-se os testes de Mann-Whitney (variáveis numéricas), e do qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário (variáveis categóricas).

Para a análise de sobrevida global, considerou-se a data do transplante como o início do acompanhamento, e a data do óbito, ou última avaliação como data final. Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para construir as curvas de sobrevida global. A comparação entre elas foi feita pelo teste de log rank.

A sensibilidade e especificidade da dosagem de ferritina como preditor do diagnóstico de SOS foram estimadas pela construção de curvas ROC (“Receiver Operator Characteristic Curve”) e comparação da área sob a curva de diferentes pontos de corte.

As razões de chances (RC) de cada variável isolada para o desfecho SOS foram calculadas inicialmente por regressão logística binomial. Posteriormente, as variáveis que

mostraram associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) ou que já haviam sido descritas em outros estudos como fatores de risco significativos, foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada (*forward stepwise*). O parâmetro de seleção das variáveis pela regressão logística foi o logaritmo da razão de verossimilhança (*-2 log likelihood ratio*) dos modelos testados. As estimativas de risco são apresentadas com intervalos de confiança a 95 %.

Em todas as análises, foi considerado o nível de significância de 5 %. Foi utilizado o programa estatístico SPSS 13 para Windows (SPSS, Inc).

5. RESULTADOS

5.1. Características demográficas dos pacientes e transplantes

As características dos pacientes estão listadas na Tabela 5.

Tabela 5: Características demográficas dos pacientes e dos transplantes

Características	N	(%)
Idade, mediana (variação)	31 (0-66)	
Menor que 20 anos	131	(30,7)
Maior que 20 anos	296	(69,3)
Sexo		
Masculino	255	(60)
Feminino	172	(40)
Diagnóstico		
Doença maligna	395	(92)
Doença não-maligna	32	(8)
Subtipos das doenças		
Linfoma/mieloma	196	(45,8)
Leucemia aguda/SMD/HPN	136	(32)
Doença mieloproliferativa	56	(13,1)
Falência medular	25	(5,8)
Tumores sólidos	7	(1,6)
Imunodeficiências	5	(1,2)
Doenças metabólicas	2	(0,5)
Status da doença*		
Precoce	100	(24)
Avançada	315	(73)
Tipo de transplante		
Alogênico	246	(57,7)
Autólogo	179	(41,8)
Singênico	2	(0,5)
Intensidade do condicionamento		
Intensidade reduzida	38	(9)
Mieloablativa	389	(91)
Compatibilidade HLA		
Completa	214	(86,7)
Mismatch	33	(13,3)
Fonte de células hematopoéticas		
SP	223	(52,1)
MO	168	(39,5)
SCUP	34	(7,9)
MO+SP	2	(0,5)

SMD, síndrome mielodisplásica; HPN, hemoglobinúria paroxística noturna; HLA, human leukocyte antigen; SP, sangue periférico; MO, medula óssea; SCUP, sangue de cordão umbilical e placentário.

*Anemia de Fanconi (5); doença de Krabbe (2); Chediak-Higashi (1); SCID (1); síndrome de Kostmann (1); Wiskott-Aldrich (2)

5.2. Características da SOS

De um total de 427 pacientes avaliados no estudo, 88 desenvolveram SOS (20,6%). Desses 88 pacientes com SOS, 35 % (31 de 88) apresentaram a forma leve, 50 % (44 de 88) a forma moderada e 15 % (13 de 88) desenvolveram a forma grave. (Gráfico 1)

O diagnóstico da SOS teve uma mediana de 10 dias (2 a 29) (Gráfico 2). Quando analisamos a mediana de dias do aparecimento da SOS verificamos que não houve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo autólogo e alogênico ($p = 0,39$) (Gráfico 3).

A tabela 6 mostra as características clínicas e laboratoriais com relação aos critérios de McDonald. Houve um maior ganho de peso relativo e absoluto e uma maior elevação de bilirrubina direta nos pacientes que desenvolveram SOS grave quando comparados às formas leve e moderada, com significância estatística.

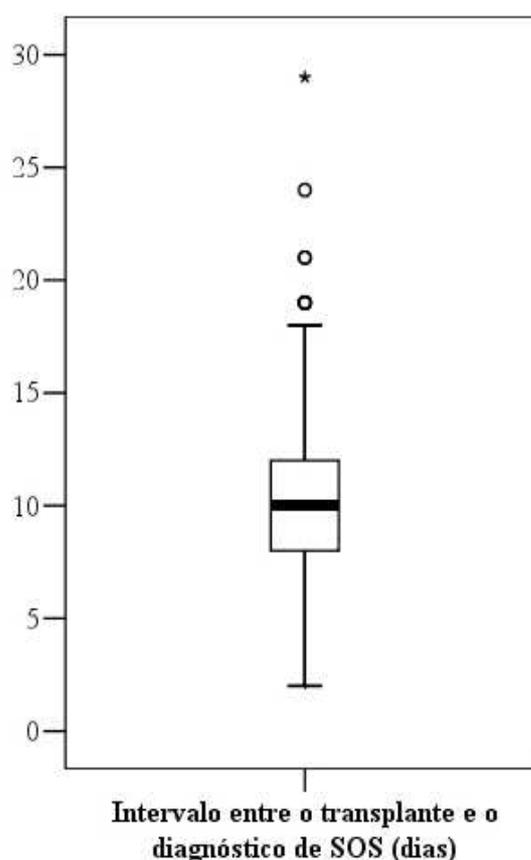


Gráfico 1. Distribuição do intervalo entre o transplante e o aparecimento da SOS

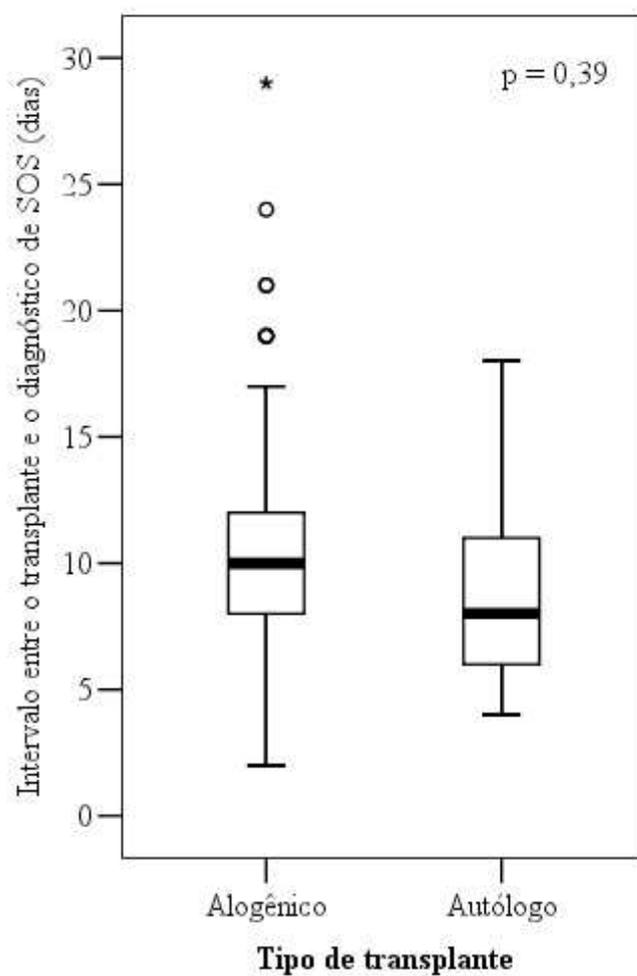


Gráfico 2. Distribuição do intervalo entre o transplante e o aparecimento da SOS, conforme o tipo de TCTH

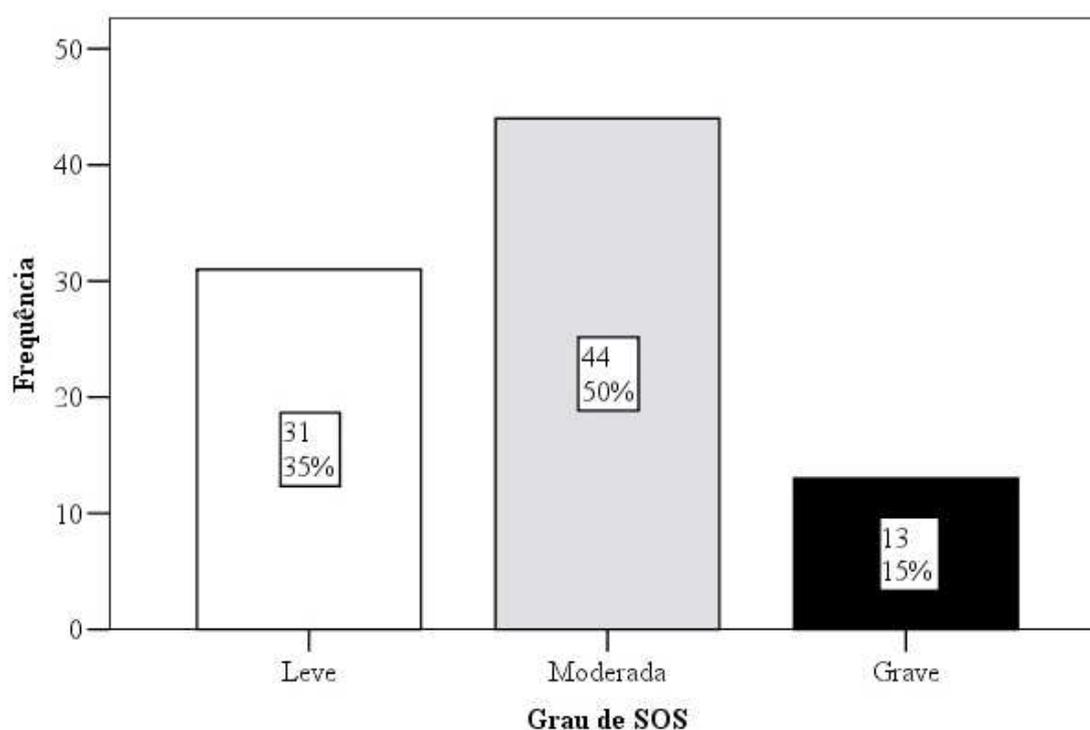


Gráfico 3. Frequência dos graus de severidade de SOS observados

Tabela 6: Comparação entre casos de SOS leve ou moderado contra os casos de SOS grave

	Leve (n = 31)	Moderada (n = 44)	Grave (n = 13)	p*
Ganho absoluto de peso (kg) – mediana (variação)	1,4 (0 - 8,9)	3,1 (-6,9 - 10,9)	5,4 (0 - 15,1)	0,02
Ganho relativo de peso - mediana(variação)[†]	0,02 (0 - 0,3)	0,04 (-0,26 - 0,24)	0,1 (0 - 0,3)	0,007
Bilirrubina direta máxima (mg/dl), mediana (variação)	1,7 (1,0 - 7,0)	3,65 (2,0 - 46)	7,5 (2 - 33)	< 0,001

* Comparação entre casos de SOS leve ou moderada contra casos de SOS grave

[†] Peso máximo dividido pelo peso basal.

A sobrevida global mediana não foi calculada, uma vez que menos de 50 % dos pacientes tinham morrido até o término do seguimento. A sobrevida global em 5 anos foi estimada em 52,3 por cento (Gráfico 4). As causas de morte foram: recidiva de doença (45%), infecção (30%), DECH (13,6%), toxicidade (7,6%), SOS (3,3%) e outras (5%). (Gráfico 5)

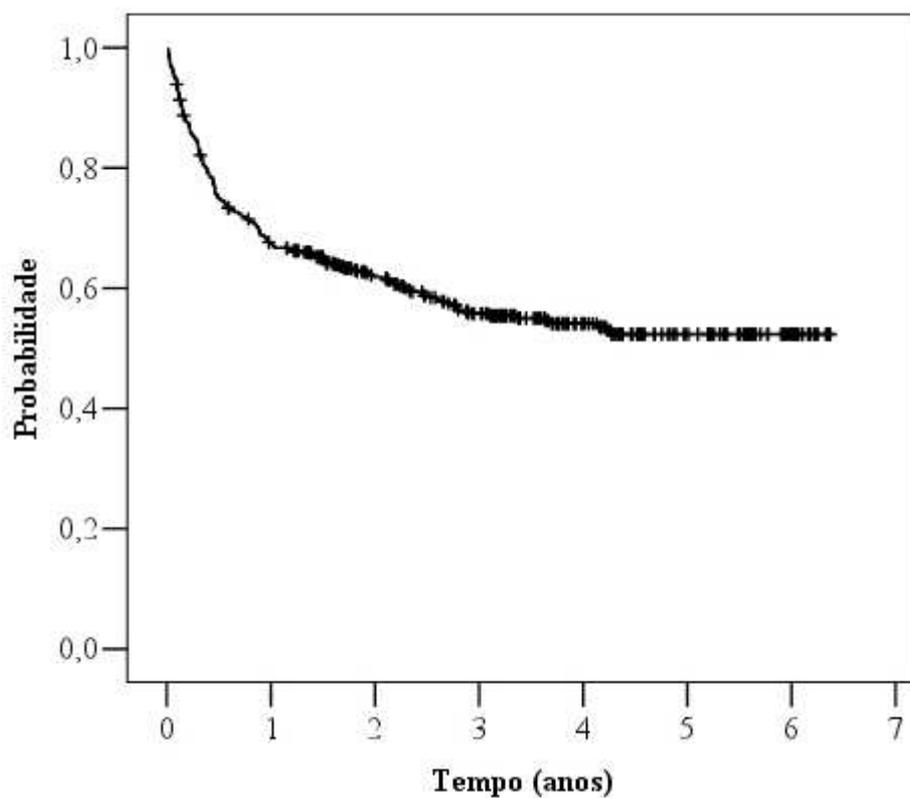


Gráfico 4: Probabilidade de sobrevida em TCTH

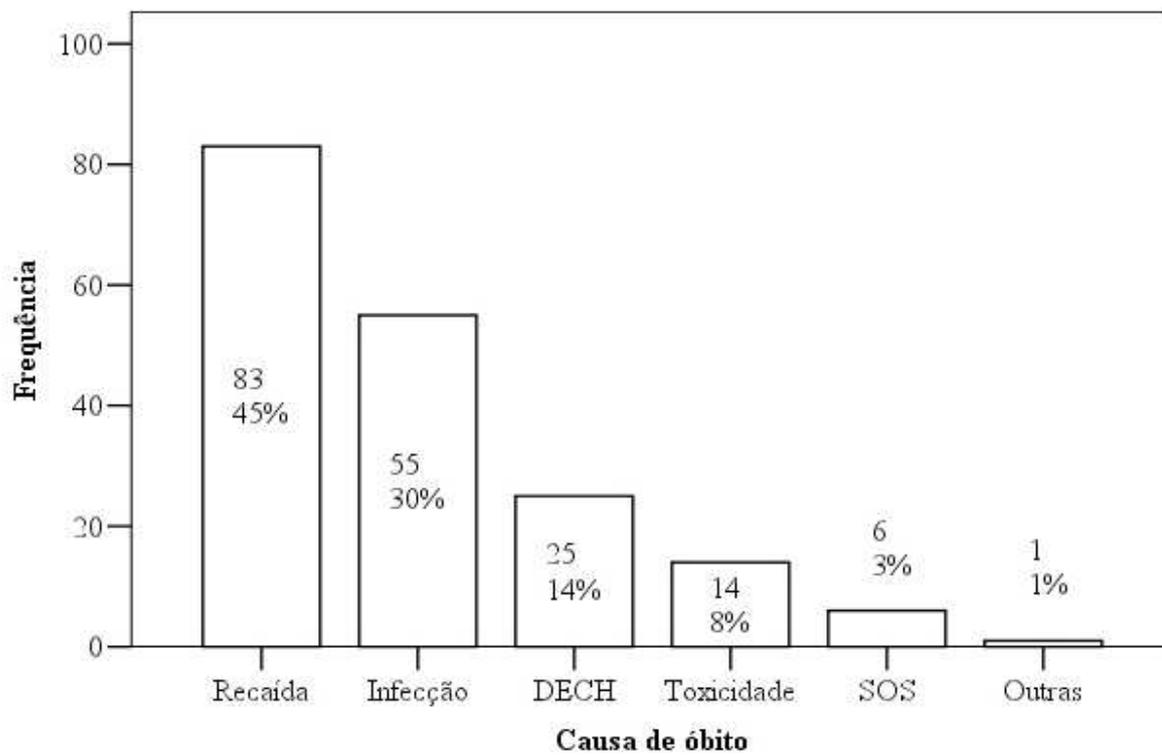


Gráfico 5: Frequências das causas de óbito

A sobrevida em 5 anos foi significativamente menor no grupo que desenvolveu SOS ($p < 0,0001$) (Gráfico 6). Na análise da sobrevida nos primeiros 60 dias pós-TCTH a probabilidade de sobreviver foi significativamente menor nos pacientes que desenvolveram SOS (72,7% contra 93%) ($p < 0,0001$) (Gráficos 7 e 8).

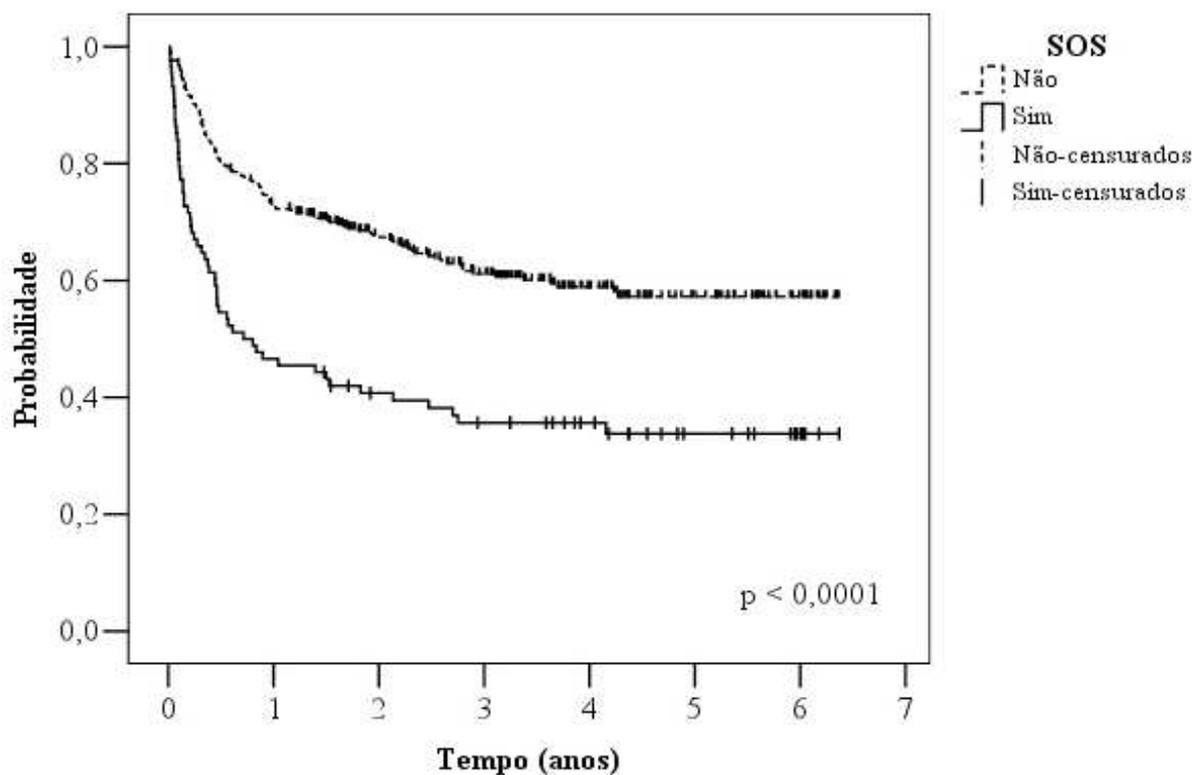


Gráfico 6: Probabilidade de sobrevida pós-transplante em pacientes com e sem SOS

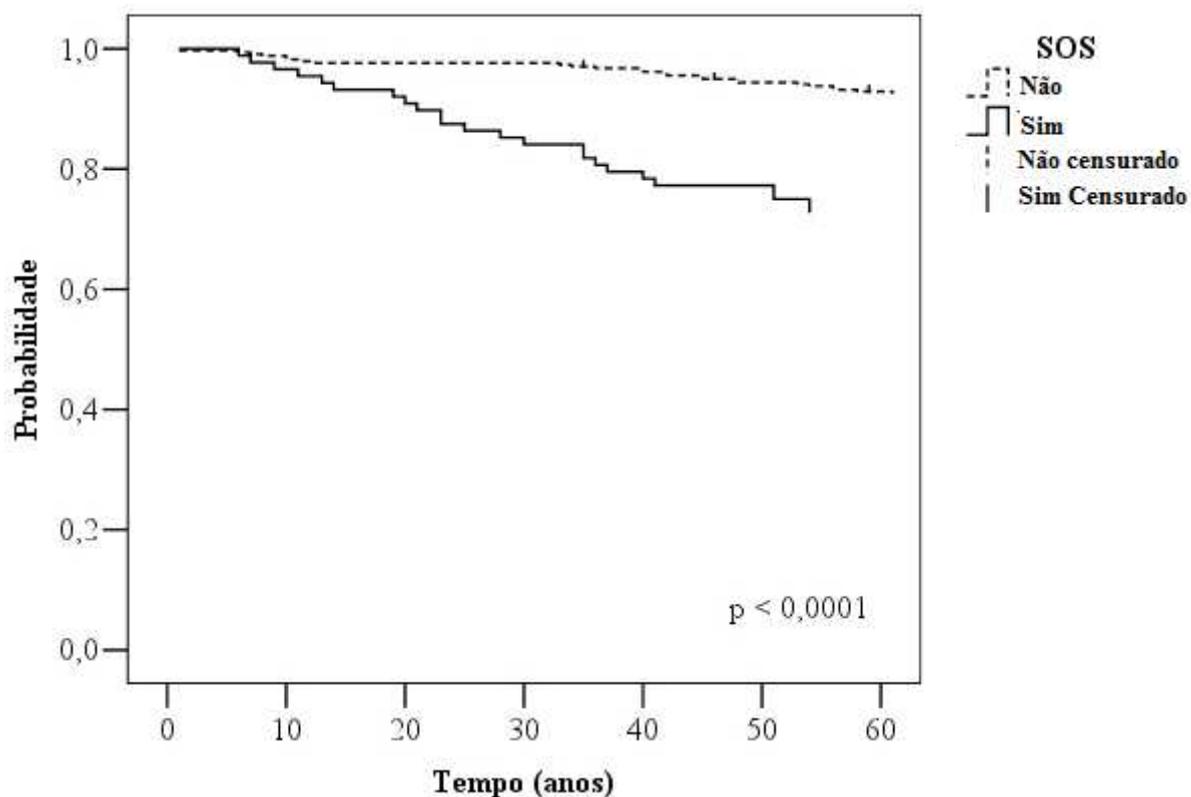


Gráfico 7: Probabilidade de sobrevida até o dia +60 em pacientes com e sem SOS

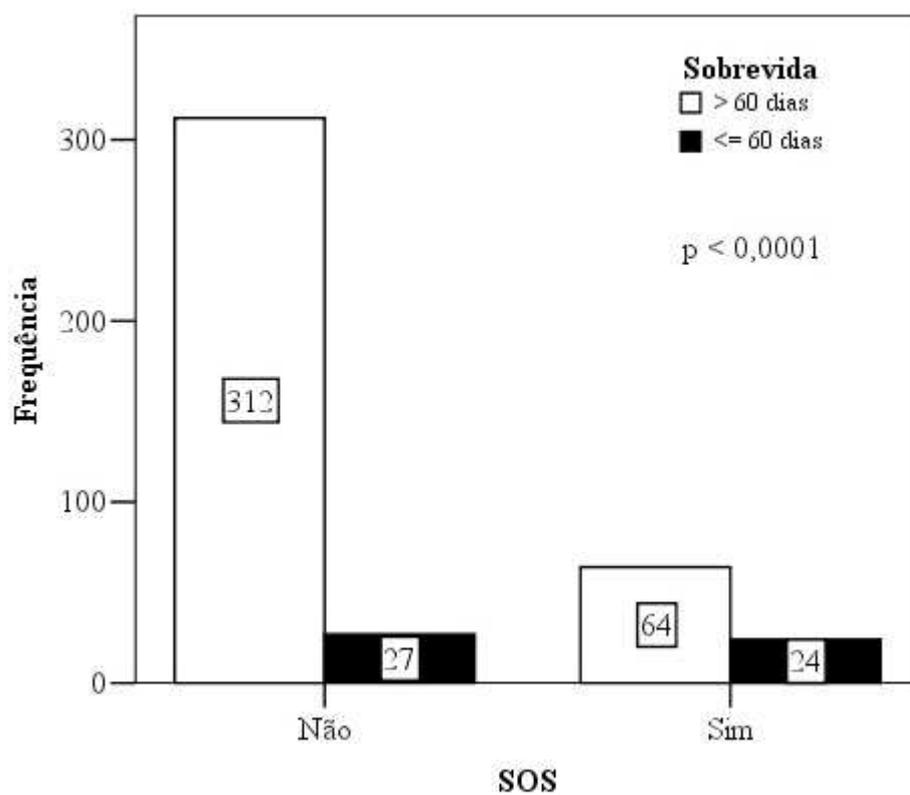


Gráfico 8: Frequência de óbito até o dia +60 em pacientes com e sem SOS

A SG foi significativamente menor no grupo que desenvolveu SOS severa quando comparados aos outros graus ($p < 0,001$) (Gráfico 9). Quando analisamos as causas de óbito separadas pelo grau da SOS, observamos que não houve óbito por SOS na forma leve. Por outro lado, a grande maioria dos pacientes que evoluiu para óbito apresentavam a forma grave. (Gráfico 10)

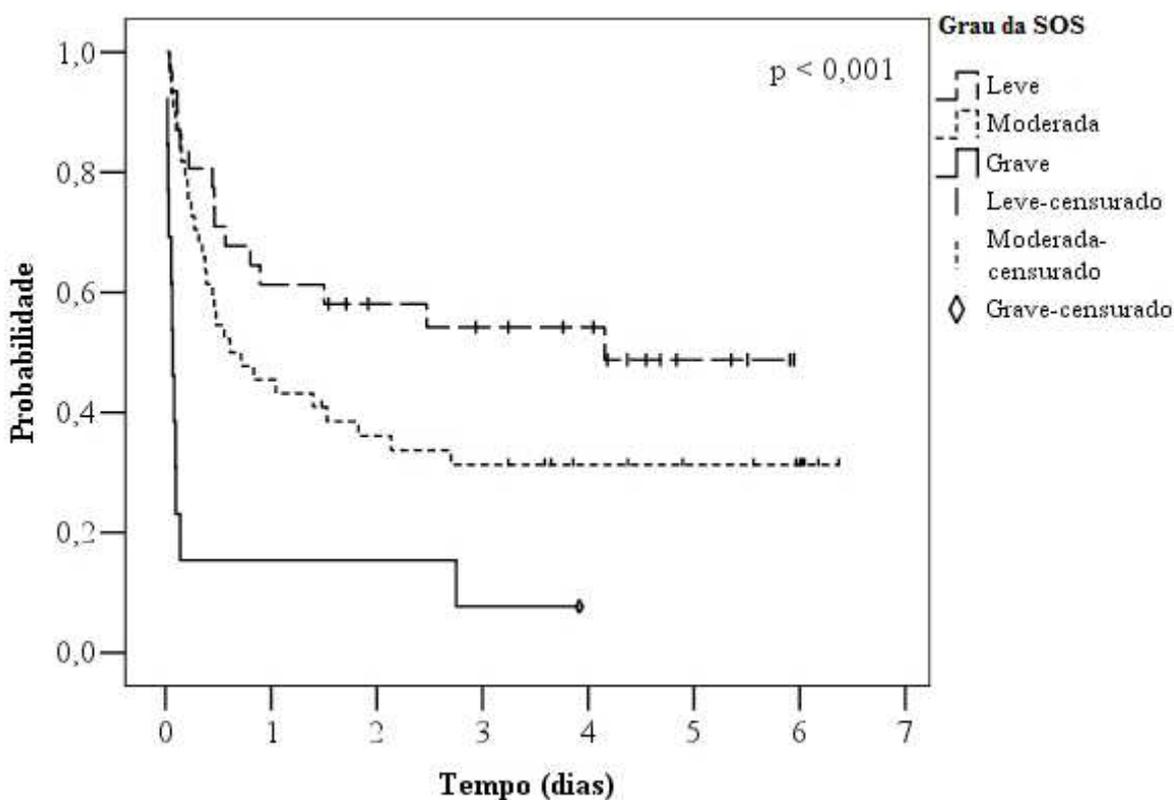


Gráfico 9: Comparação da sobrevida com relação ao grau de SOS

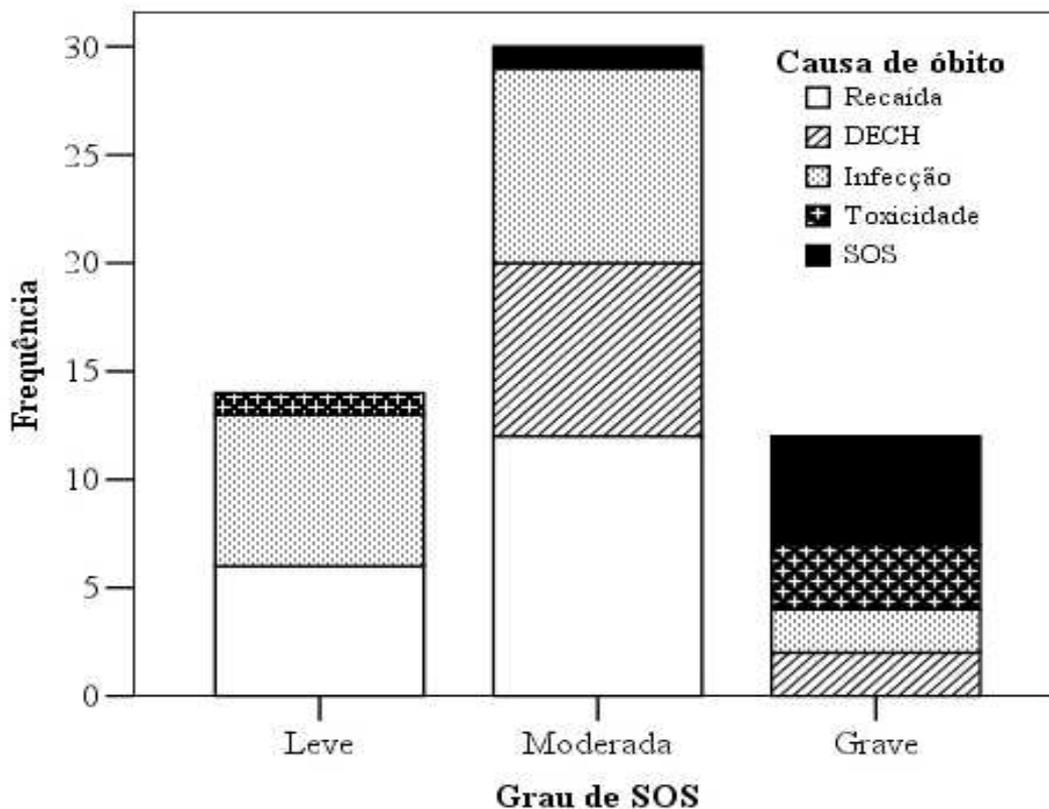


Gráfico 10: Causas dos óbitos de acordo com o grau de severidade da SOS

5.3. Outros fatores de risco para SOS

5.3.1) Fatores de risco pré-TCTH

Em análise univariada, diagnóstico de leucemia aguda, síndrome mielodisplásica ou hemoglobinúria paroxística noturna esteve associado à SOS com uma RC de 2,38 (IC 95% 1,47 a 3,85, ; $p < 0,0001$). Por outro lado, a presença de doença avançada foi inversamente correlacionada com a ocorrência de SOS (RC = 0,43; IC 95% 0,25 a 0,72; $p = 0,001$). Em pacientes com LMC e LLA cromossomo Philadelphia-positivo, ter recebido imatinibe antes do transplante esteve associado a um maior risco de desenvolver SOS (51% contra 18,3%, RC = 4,77 [IC 95% 2,2 a 10,3; $p < 0,0001$]). Quando consideradas as variáveis relacionadas com o fígado (Tabela 6), a associação significativa com SOS foi verificada em apenas duas variáveis: antecedentes de hepatite viral B e C (RC = 5,31; IC 95% 1,16 a 24,2; $p = 0,02$) e o diagnóstico de infiltração hepática (RC = 2,76; IC 95% 1,19 a 6,39; $p = 0,02$).

Hipoalbuminemia, alteração hepática e o uso de vancomicina e aciclovir antes do regime de condicionamento não apresentaram significância estatística para o desenvolvimento da SOS. (Tabela 7)

Tabela 7: Análise univariada de possíveis fatores de risco pré -TMO associados à SOS

Características dos pacientes	SOS (n=88)	Sem SOS (n=339)	P	RC
Idade, mediana (variação)	34,5 (6 a 63)	31 (0 a 66)	0,62	1,00 (0,99 a 1,01)
Sexo masculino / feminino	49 / 39	206 / 133	0,38	0,81 (0,50 a 1,30)
Diagnóstico, n (%)				
Leucemia aguda/SMD/HPN	42 (47,7%)	94 (27,7%)	< 0,0001	2,38 (1,47 a 3,85)
Natureza da doença de base, n (%)				
Maligna	79 (89,7%)	316 (93%)	0,27	0,64 (0,29 a 1,43)
Não maligna	9 (10,3%)	23 (7%)		
Status da doença, n (%)				
Avançado	53 (60%)	262 (77%)	0,001	0,43 (0,25 a 0,72)
Precoce	32 (36%)	68 (20%)		
Alteração hepática, n (%)	26 (29%)	94 (28%)	0,73	1,09 (0,65 a 1,83)
Infiltração hepática	10 (11%)	15 (5%)	0,01	2,76 (1,19 a 6,39)
Albumina sérica antes do início do condicionamento (g/dl), n (%)				
< 3,5	19 (21%)	66 (19,4%)	0,65	1,34 (0,64 a 2,02)
≥ 3,5	69 (78,4%)	273 (80%)		
Uso do imatinibe pré-TCTH, n (%)	15 (17%)	14 (4%)	< 0,0001	4,77 (2,20 a 10,31)
Antecedente de hepatite, n (%)*	4 (4,5%)	3 (0,8%)	0,02	5,31 (1,16 a 24,2)
Vancomicina e/ou aciclovir antes do TCTH, n (%)	2 (2,2%)	7 (2%)	1,0	1,10 (0,22 a 5,4)
Segundo TCTH, n (%)	5 (6%)	35(10%)	0,18	0,52 (0,19 a 1,36)
Receptor CMV positivo, n (%)	78 (88,6%)	298 (88%)	0,85	1,07 (0,51 a 2,23)

*Sorologia positiva para hepatite B (n=5) e hepatite C (n=2)

Tabela 8: Análise univariada de possíveis fatores de risco relacionados aos TCTH associados à SOS

Características dos pacientes (n, %)	SOS (n=88)	Sem SOS (n=339)	P	RC
Uso de bussulfano no condicionamento	46 (52,2%)	73 (21,5%)	< 0,0001	3,99 (2,44 a 6,52)
Uso de TBI no condicionamento	23 (26%)	62 (18,2%)	0,1	1,58 (0,91 a 2,73)
Transplante autólogo	6 (7%)	175 (51,6%)	< 0,0001	0,07 (0,03 a 0,16)
Transplante alogênico	82 (93%)	164 (48%)	< 0,0001	14,6 (6,19 a 34,3)
Tipo de doador alogênico				
Não aparentado	15 (17%)	46 (13,5%)	0,1	0,58 (0,3 a 1,12)
Aparentado	67 (76%)	120 (35%)		
Compatibilidade HLA				
Compatível	79 (90%)	136 (40%)	0,001	5,80 (1,71 a 19,65)
Disparidade	3 (3,4%)	30 (9%)		
Intensidade do condicionamento				
Alta	81 (92%)	308 (90%)	0,72	1,16 (0,49 a 2,74)
Baixa	7 (8%)	31 (9%)		
Uso de MTX na profilaxia de DECH	76 (86%)	142 (42%)	0,12	2,05 (0,8 a 5,25)
Uso de NPT	55 (62,5%)	115 (34%)	< 0,0001	3,21 (1,97 a 5,23)
Células tronco				
MO	60 (68%)	108 (31,8%)	< 0,0001	4,58 (2,77 a 7,58)
SP	22 (25%)	201 (59%)	< 0,0001	0,22 (0,13 a 0,38)
SCUP	5 (5,6%)	29 (8,5%)	0,37	0,64 (0,24 a 1,71)

SOS, síndrome de obstrução sinusoidal; RC, razão de chance; IC 95%, intervalo de confiança a 95%; TBI, irradiação corporal total; HLA, *human leukocyte antigen*; MTX, metotrexate; DECH, doença do enxerto contra o hospedeiro; NPT, nutrição parenteral total; MO, medula óssea; SP, sangue periférico; CUP, cordão umbilical e placentário

5.3.2) Fatores de risco relacionados ao TCTH

Entre as variáveis significativamente associadas à SOS destacou-se o tipo de TCTH. O risco de SOS foi maior em TCTH alogênico quando comparado ao autólogo (33% contra 3,3%, RC = 14,6 [IC 95% 6,19 a 34,3], $p < 0,0001$). Os regimes de condicionamento que continham Bu resultaram em um risco significativamente maior de desenvolver SOS (38,7% contra 13,6%, RC = 3,99 [IC 95% 2,44 a 6,52]; $p < 0,0001$). Com relação à fonte de célula, os pacientes que receberam enxerto de MO tiveram um alto risco de SOS quando comparados

aos que receberam SP ou SCUP (35,7% versus 10,5%; RC = 4,58 [IC 95% 2,77 a 7,58]; $p < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que condicionaram com ou sem TBI.

5.4. Ferritina como fator de risco para SOS

A mediana da dosagem de ferritina nos pacientes do estudo foi de 622 ng/ml (variação: 5,81 a 7785). Pacientes que desenvolveram SOS tinham uma ferritina sérica significativamente maior que pacientes que não desenvolveram esta complicação (mediana 917,5 contra 531; teste de Mann-Whitney, $p = 0,002$).

Analisou-se inicialmente o impacto da ferritina como fator de risco para SOS como uma variável contínua. Houve associação estatisticamente significativa, com RC de 1,0003 e IC 95% de 1,0001 a 1,0004. Posteriormente, analisou-se a ferritina como variável categórica em diferentes pontos de corte (Tabela 9). Posteriormente, para determinar o melhor ponto de corte entre os valores de ferritina, construiu-se uma curva ROC (*receiver operating characteristic*) que confirmou o 1000 como ponto de corte de maior sensibilidade (48%) e especificidade (71%) para o diagnóstico de SOS.

Tabela 9: Análise univariada dos diferentes pontos de corte da dosagem de ferritina como fator de risco para o desenvolvimento da SOS

Valores de corte da ferritina (ng/ml)	SOS (n=88)	Sem SOS (n=339)	P	RC (IC 95%)
623 (mediana)	54 (25,4%)	159 (74,6%)	0,02	1,79 (1,11 a 2,90)
1000	43 (31,4%)	94 (68,6%)	<0,0001	2,49 (1,54 a 4,02)
1500	30 (34,9%)	56 (65,1%)	<0,0001	2,61 (1,54 a 4,42)
2000	21 (33,9%)	41 (66,1%)	0,005	2,27 (1,26 a 4,10)
3000	11 (44%)	14 (56%)	0,003	3,31 (1,44 a 7,58)
4000	7 (50%)	7 (50%)	0,006	4,09 (1,40 a 12)

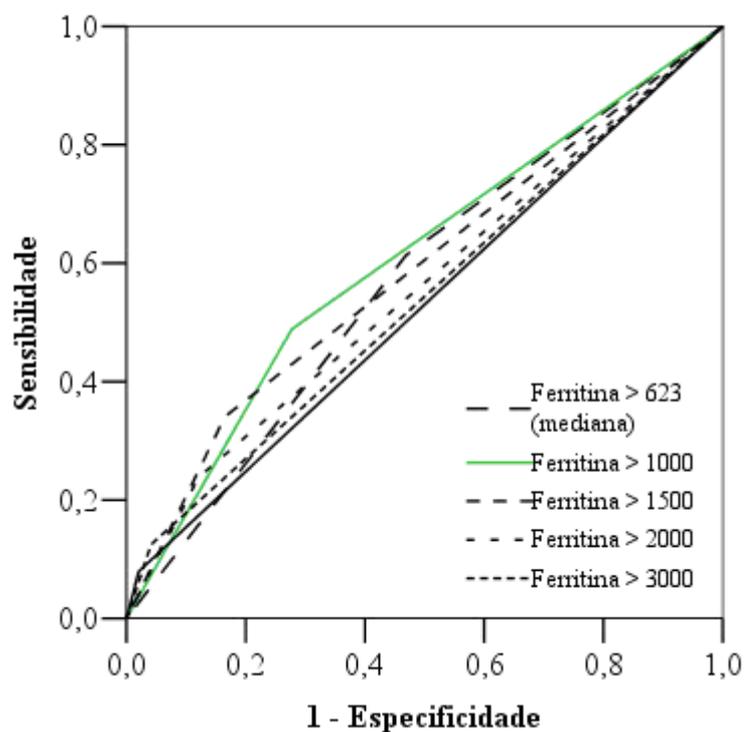


Gráfico 11. Curva ROC para dosagem de ferritina sérica como fator preditivo para SOS de acordo com os diferentes pontos de corte

A ferritina também estava mais elevada nos pacientes que evoluíram para óbito (mediana de 866 ng/ml; variação 5,81 a 7564) comparado com pacientes que sobreviveram (mediana de 454 ng/ml; variação 9,17 a 7785, $p < 0,0001$). (Gráfico 12)

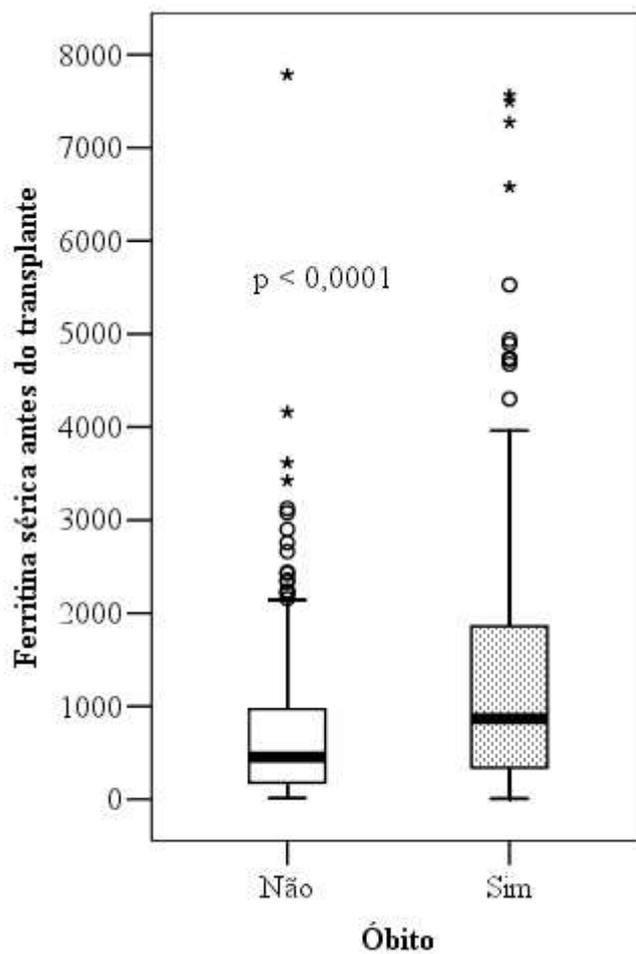


Gráfico 12: Variação da ferritina sérica conforme a ocorrência ou não de óbito

Houve também uma diferença na mediana da ferritina entre os diferentes graus de severidade da síndrome. A forma leve, moderada e grave apresentaram respectivamente as seguintes medianas: 668 ng/ml, 946 ng/ml, 1978 ng/ml. (Gráfico 13)

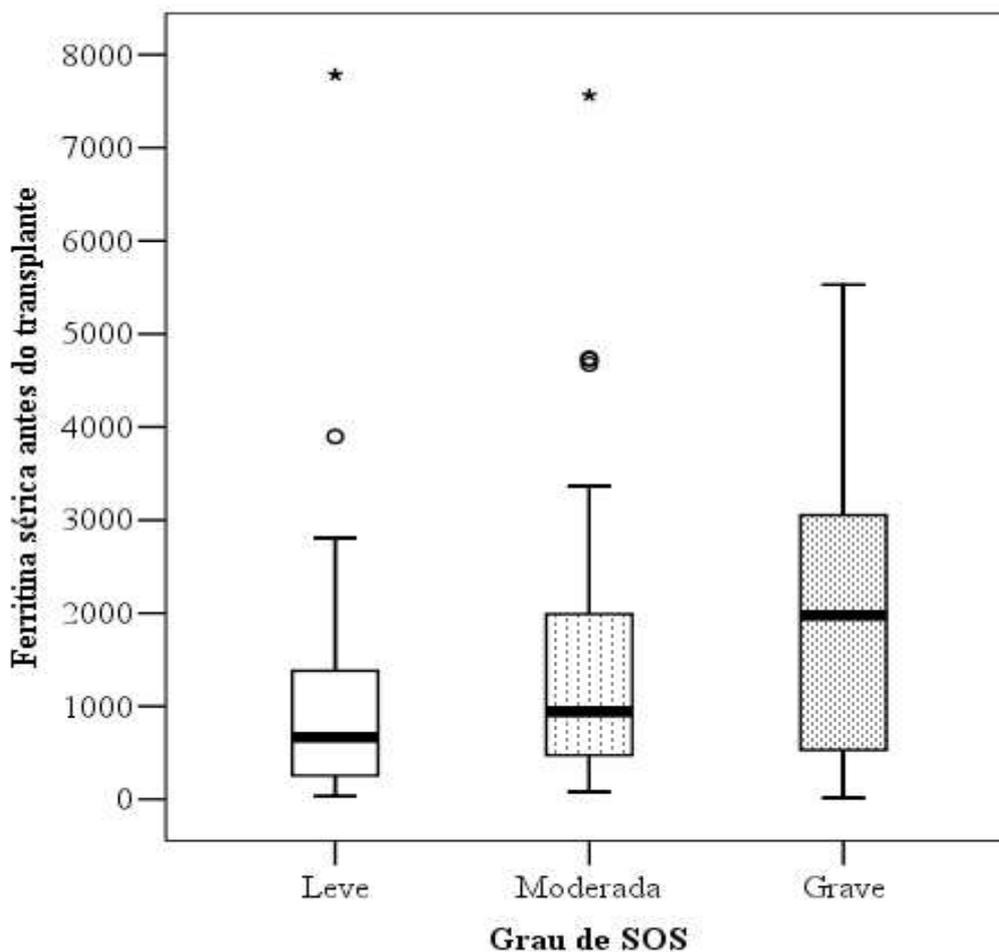


Gráfico 13: Distribuição da ferritina nos diferentes graus de SOS

5.5. Análise Multivariada

Na análise multivariada, o modelo final com melhor poder explicativo (Nagelkerke $R^2 = 0,29$ e $-2 \log likelihood ratio = 350$) incluiu quatro variáveis: o transplante alogênico, regimes de condicionamento contendo bussulfano, de imatinibe pré-TMO, e a ferritina maior que 1000 ng/ml. O uso do MTX na profilaxia da DECH, o uso de NPT, o diagnóstico e antecedente de hepatite viral e a infiltração hepática perderam significância nesta análise. (Tabela 10).

Tabela 10: Regressão logística multivariada dos fatores de risco para o desenvolvimento da SOS

Fatores de risco	P	RC (IC 95%)
Transplante alogênico	<0,0001	8,38 (3,39 a 20,7)
Imatinibe	0,01	2,63 (1,18 a 5,87)
Bussulfano	0,02	2,04 (1,18 a 3,50)
Ferritina > 1000 ng/ml	0,02	1,85 (1,08 a 3,16)

RC = razão de chance; IC 95%, intervalo de confiança a 95%

6. DISCUSSÃO

O aspecto mais importante deste estudo foi estabelecer a ferritina como um novo marcador de risco para SOS, que pode ser detectado de forma simples, no período pré-TCTH.

São poucos os estudos na literatura que associam a ferritina ao risco de SOS. Em 1987, Or e cols⁷⁹ relataram que a mensuração da ferritina antes e após o transplante era um importante índice prognóstico de mortalidade. McKay e cols¹ foram os primeiros a sugerir que pacientes com hiperferritinemia eram mais suscetíveis ao dano hepático em transplantes de medula óssea. No entanto, Morado e cols² demonstraram que a ferritina era um fator de risco de SOS independente, em uma população submetida a transplante autólogo de medula óssea.

O presente estudo é o primeiro, até o momento, a demonstrar que níveis de ferritina acima de 1000 ng/ml funcionam como um fator de risco independente para SOS.

A frequência da SOS no estudo (20,6%) foi semelhante aos relatos em outros estudos, e não houve diferença com relação ao tempo de aparecimento da SOS e o tipo de TCTH. Os critérios diagnósticos utilizados no presente estudo são aqueles usados em vários centros de transplantes²⁵.

No presente estudo, a grande maioria dos pacientes apresentou a forma moderada de SOS (50%). Dentre os critérios diagnósticos da síndrome, pacientes com forma grave tiveram valores mais altos de bilirrubina sérica, sugerindo que este parâmetro seja um bom índice laboratorial de gravidade da SOS. Houve também um maior ganho de peso no grupo de SOS grave, quando comparado com o grupo leve e moderado ($p = 0,007$).

Assim como relatado em outros estudos^{13,14}, o diagnóstico da SOS foi precoce (mediana de 10 dias), com uma variação até 29 dias. Por causa dessa precocidade da ocorrência da SOS, resolvemos analisar a sobrevida até o D+60. Observamos que a mortalidade foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram SOS. Isso justifica a preocupação em se definir fatores de risco que possam resultar em uma redução na ocorrência desta complicação.

Na literatura, muitas variáveis já foram reconhecidas como determinantes no desenvolvimento da SOS. Em virtude da grande maioria dos pacientes encaminhados para o TMO, principalmente as leucemias agudas e mielodisplasias, serem pacientes politransfundidos, decidiu-se avaliar a associação entre sobrecarga de ferro (hiperferritinemia) e toxicidade hepática pós-TCTH. Embora este estudo não tenha o objetivo principal de

identificar outros fatores de risco além da hiperferritinemia, é possível que a combinação de vários fatores contribua para o maior risco de SOS, como foi demonstrado nesta análise.

No presente estudo, foram avaliados retrospectivamente 427 pacientes transplantados em nosso centro. Para evitar algum viés de seleção, foram analisados todos os transplantes realizados na instituição, apesar de sabermos que se tratava de um grupo bastante heterogêneo. A inclusão de pacientes submetidos tanto a transplantes alogênicos como autólogos proporcionou uma análise mais abrangente das alterações relacionadas ao TCTH. Apesar de ser um estudo retrospectivo, não se excluiu nenhum paciente por falta de dados em prontuário, apesar do longo seguimento.

No nosso estudo, idade não foi associada à ocorrência de SOS. Carreras e cols¹³ demonstraram que pacientes adultos apresentavam uma chance maior de desenvolver SOS. Por outro lado, semelhante a outros estudos, no presente estudo, o desenvolvimento da SOS não teve associação com o tipo de doença de base. Entretanto, duas séries de casos demonstraram um risco aumentado em leucemias agudas^{80,81}. No presente estudo, houve uma associação estatisticamente significativa entre SOS e diagnóstico de leucemia e mielodisplasia (RC = 2,38), porém, esses dados não foram confirmados na análise multivariada. Isso pode ser explicado pelo fato de pacientes com leucemias agudas receberem regimes de condicionamento mieloablativos e serem submetidos a TCTH alogênico na maioria das vezes. Tais variáveis forma significantes em análise multivariada no presente estudo.

Nosso estudo foi o primeiro a estabelecer uma associação entre exposição ao imatinibe e a ocorrência de SOS. É possível que a toxicidade hepática do imatinibe possa contribuir para esta associação. Esses dados devem ser interpretados com cautela, e outros estudos são necessários para confirmar esta observação.

O uso de contraceptivos orais, classicamente descritos como fator de risco de SOS, teve a análise prejudicada em virtude de o estudo ser retrospectivo.

Contrariando os relatos de McDonald,²⁵ não se encontrou associação de risco entre o uso de agentes antimicrobianos e antivirais e SOS. Entretanto, o número de pacientes que fizeram uso de vancomicina e/ou aciclovir sete dias antes do TCTH foi muito pequeno (9 pacientes), e não se pode afirmar que não exista de fato uma associação.

Estudos iniciais não demonstraram associação entre elevação das transaminases pré-TCTH e SOS.^{82,83,84,86} Porém, McDonald,²⁵ em uma grande coorte, demonstrou que pacientes com alteração da TGO tinham um risco aumentado em quatro vezes de desenvolver SOS. Esse estudo teve grande importância, pois, após sua publicação, muitos centros consideraram inelegíveis pacientes com hepatite aguda ou com alteração de transaminases,

em virtude do inaceitável risco de toxicidade. Ele acreditava que pacientes com hepatite apresentam anormalidade do endotélio venular e sinusoidal, sendo mais suscetíveis à injúria provocada pela quimioterapia. Após isso, surgiram várias observações de que pacientes com disfunção hepática pré-TCTH podem ter um risco aumentado de desenvolver SOS.⁸⁷ Em 1996, Rozman e cols,⁸⁸ em um estudo retrospectivo, demonstraram que a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é a causa mais comum de disfunção hepática crônica nos pacientes com neoplasia hematológica, sendo considerada fator de risco para SOS. Porém, Rodriguez-Iñigo e cols,⁸⁹ em 1997, demonstraram que o *status* sorológico não influencia na toxicidade hepática aguda após TCTH, sugerindo que, além do HCV, o resultado é influenciado pela severidade do dano hepático ou da coexistência de outros fatores de risco. Um outro estudo que corroborou essa observação foi publicado por Locasciulli e cols, demonstrando que pacientes soropositivos para a hepatite B que apresentavam ao TCTH alteração leve das enzimas hepáticas não apresentavam um risco aumentado de SOS.⁹⁰ No presente estudo, os portadores do vírus da hepatite B e C apresentavam cinco vezes mais chance de desenvolver SOS na análise univariada, resultado este não confirmado na análise multivariada.

Encontramos algumas dificuldades na análise da correlação entre alteração das enzimas hepáticas e SOS, devido ao caráter retrospectivo do estudo. Considerou-se a disfunção hepática como uma variável categórica, que quando positiva significava a presença de hipoalbuminemia e/ou alteração de transaminase (TGO ou TGP). Isso, sem dúvida, impossibilitou avaliar o impacto isolado da alteração de transaminase no desfecho da SOS. Isso provavelmente justifica a ausência de significância estatística entre na relação entre transaminase alterada e SOS. A hipoalbuminemia também não apresentou associação com SOS, contrariando os achados descritos na literatura.^{9,13,14} Isso possivelmente deve-se ao fato da hipoalbuminemia estar associada com as síndromes de má absorção e desnutrição, que são situações muito frequentes em pacientes com neoplasia.

Ayash e cols,⁹¹ em 1990, analisando uma população de pacientes com tumores sólidos submetidos a TCTH autólogo, observou uma maior incidência de SOS nos pacientes que apresentavam metástase hepática. Nas análises deste estudo, observou-se uma maior incidência de SOS nos pacientes que apresentavam infiltração hepática por neoplasia, porém, esse dado não foi confirmado na análise multivariada.

O grupo de Seattle¹⁴ e o registro europeu de TCTH (EBMT)⁴⁸ demonstraram anteriormente que o tipo de TCTH é o fator de risco independente mais importante para o desenvolvimento da SOS. No presente estudo confirmou-se que os receptores de transplante alogênico têm uma chance maior de desenvolver SOS quando comparados com os receptores

de transplante autólogo (RC = 8,28). Este foi, no estudo, o fator de risco mais fortemente associado à ocorrência de SOS.

Com relação à disparidade HLA, observou-se uma maior frequência de SOS em transplante com compatibilidade total (RC = 5,80), contrariando os achados de McDonald e cols,¹⁴ que relataram uma associação de risco com a presença de disparidade. Porém, a associação não foi confirmada por nós na análise multivariada.

Quanto à fonte de células tronco utilizada no TCTH, observou-se que a medula óssea, apresentou maior risco na análise univariada, não confirmado na análise multivariada. Essa associação ocorreu provavelmente em virtude da forte associação entre enxertos de medula óssea e transplante alogênico.

Com relação ao regime de condicionamento, o bussulfano tem sido associado com uma maior incidência de SOS, principalmente com a administração oral do fármaco. Ljungman e cols,⁵⁴ em 1997, demonstraram que concentrações séricas elevadas de bussulfano estavam associadas a uma maior mortalidade relacionada ao transplante. No presente estudo observamos uma associação entre uso de bussulfano e SOS, mas não se pode demonstrar uma associação direta entre o nível sérico e o desfecho, uma vez que o teste não foi realizado na amostra estudada.

Quanto à utilização de radioterapia corporal total, vários estudos já demonstraram uma associação com SOS, principalmente em pacientes que recebem doses não-fracionadas de radioterapia. No presente estudo, não observamos esta associação. É possível que isso tenha ocorrido em virtude de se utilizar dose fracionada de radioterapia nos protocolos de condicionamento.^{92,93}

Comprovou-se neste estudo que o uso de MTX na profilaxia da DECH causa aumento do risco de desenvolver SOS (RC = 2,05). No entanto, o MTX perdeu expressão clínica na análise multivariada. Mais uma vez, o que parece ocorrer é um confundimento entre o uso de MTX e a realização de transplante alogênico.

Alguns estudos associam a sobrecarga de ferro a um aumento da morbidade e mortalidade em pacientes com talassemia e anemia falciforme politransfundidos.^{94,95} Além disso, a hiperferritinemia vem sendo constantemente associada a uma maior predisposição às infecções fúngicas e bacterianas em pacientes com neoplasia hematológica. Maertens e cols⁹⁶ observaram um aumento das infecções fúngicas, especialmente de mucormicose, em pacientes com sobrecarga de ferro submetidos a TCTH.^{97,98} Armand e cols⁹⁹ definiram em um estudo recente que a ferritina tem um importante papel prognóstico de mortalidade em

pacientes submetidos a TCTH para leucemia aguda e mielodisplasia. No presente estudo, procurou-se demonstrar uma associação entre hiperferritinemia e SOS.

Muitos autores questionam o papel da ferritina como marcador de sobrecarga de ferro, já que a ferritina, em determinadas situações, pode estar elevada, sem significar aumento no depósito de ferro. Aumento na ferritina sérica pode ser observado em uma série de eventualidades, como no estado febril, na doença inflamatória aguda ou crônica, na necrose hepatocelular, na doença hepática crônica e no consumo excessivo de álcool.^{100,101} Com o objetivo de evitar vieses na análise, a dosagem da ferritina sérica foi realizada sistematicamente no período pré-TCTH.

Novos procedimentos como a ressonância (MRI) e a susceptometria (SQUID) magnética vêm sendo desenvolvidos para a avaliação da concentração de ferro nos diversos órgãos. No entanto, a dosagem da ferritina sérica ainda continua sendo o método diagnóstico mais usado na prática clínica na avaliação do acúmulo de ferro, principalmente por ser um marcador simples e não-invasivo.¹⁰²

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o papel da ferritina como um fator de risco de SOS, que pode ser detectado no período pré-TCTH. Morado e cols,² em um dos poucos estudos que demonstram associação entre hiperferritinemia e SOS, demonstraram que ferritina maior que 300 ng/ml tinha uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 74%. A mediana da ferritina nos pacientes que desenvolveram SOS foi de 1677 ng/ml contra 506 ng/ml nos pacientes que não desenvolveram SOS. Armand e cols,⁹⁹ em um estudo recente, também observaram que ferritina elevada estava associada com um risco aumentado de SOS (RC = 1,7 [IC 95% 1,0 a 2,9], p = 0,54). No presente estudo, a mediana da dosagem da ferritina foi de 622 ng/ml, sendo mais alta nos pacientes que desenvolveram SOS (917,5 ng/ml).

Optou-se inicialmente por analisar a relação entre a ferritina e a ocorrência de SOS, tratando-se a ferritina como variável contínua. Observou-se uma associação estatisticamente significativa com a SOS, com RC = 1,0003. Isso significa um risco adicional de 0,03 por cento para cada valor unitário de elevação na ferritina. Na prática, este valor é de difícil interpretação para o uso clínico. Assim, optou-se por tentar definir um ponto de corte de maior aplicabilidade clínica, que pudesse resultar em recomendações mais práticas. Por isso, construímos uma curva ROC com diferentes pontos de corte, escolhidos arbitrariamente a intervalos de 1000 ng/ml. Dessa forma, pudemos observar que o ponto de corte de 1000 ng/ml gerava a maior área sob a curva, com uma sensibilidade de 48% e especificidade de 71%.

Observou-se que ferritina maior que 1000 ng/ml é um fator de risco independente de SOS, com uma razão de chance de 2,49.

Na série de pacientes estudados, observou-se ainda que a mortalidade precoce relacionada ao transplante foi maior naqueles que apresentavam elevação considerável da ferritina. O impacto agudo da sobrecarga de ferro na mortalidade pós-transplante também foi documentado por Altès e cols,¹⁰³ que acompanharam 25 pacientes submetidos a TCTH alogênico e autólogo e demonstraram que valores muito elevados de ferritina no período pré-TCTH estavam associados a menor sobrevida global e maior mortalidade relacionada ao transplante. Apesar de não ser o objetivo do presente estudo, foi analisado o impacto da hiperferritinemia nas taxas de sobrevida global. A coorte de pacientes com ferritina acima de 1000 ng/ml apresentou sobrevida global em 1 ano de 49 por cento, contra 75 por cento entre os pacientes com ferritina menor que 1000 ng/ml ($p < 0,0001$).

O TCTH é uma modalidade terapêutica cada vez mais utilizada e indicada para diversas doenças. No entanto, mesmo com os avanços científicos na área, o sucesso do transplante é em grande parte limitado pela toxicidade e mortalidade inerentes ao procedimento. O presente estudo procurou definir mais um marcador de risco para SOS e seus resultados mostram que a hiperferritinemia no pré-transplante contribui para o desenvolvimento da SOS, exercendo impacto desfavorável na sobrevida dos pacientes submetidos a TCTH.

Este estudo teve algumas limitações importantes, em virtude do caráter retrospectivo, como descritos ao longo da discussão. Porém, a despeito das limitações, os resultados têm algumas implicações do ponto de vista prático e experimental. Considerando os dados deste estudo e de outros que têm mostrado uma associação entre sobrecarga de ferro e complicações pós-TCTH^{99,104}, a avaliação das reservas de ferro devem fazer parte da avaliação inicial de candidatos ao TCTH. Deve-se considerar o uso de quelantes de ferro em pacientes com ferritina maior que 1000 ng/ml. Por outro lado, a associação entre sobrecarga de ferro e a exposição a fármacos como imatinibe e bussulfano têm que ser melhor explorada em estudos prospectivos.

A corroboração dos achados de outros estudos na literatura e a apresentação de resultados novos e relevantes fazem com que os resultados deste estudo façam parte de um quadro de evidências importantes para a avaliação rotineira de parâmetros relacionados à sobrecarga de ferro, neste caso, através da ferritina sérica.

Estes resultados, associados aos de outros trabalhos que abordaram o mesmo tema, são suficientes para justificar a elaboração de estudos que determinem o benefício de medidas profiláticas e quiçá terapêuticas para a sobrecarga de ferro.

7. CONCLUSÕES

- A ferritina maior que 1000 ng/ml é um fator de risco independente de SOS, com uma razão de chance de 1,85.
- A mortalidade foi maior no grupo de pacientes que desenvolveu SOS grave quando comparados aos outros grupos.
- Houve um aumento significativo da bilirrubina direta nos pacientes que desenvolveram SOS grave e talvez seja um marcador laboratorial de prognóstico.
- Outros fatores de risco independentes com a SOS foram encontrados, tais como: uso de bussulfano nos regimes de condicionamento, uso de imatinibe e o transplante alogênico de medula óssea.
- A frequência da SOS foi de 20,6%.

8. RECOMENDAÇÕES

- Deve existir uma maior atenção nas práticas transfusionais aplicadas a pacientes que são potenciais candidatos ao TCTH, em especial ao transplante alogênico.
- Estudos prospectivos de quelação de ferro no período pré-TCTH devem ser conduzidos para avaliar o impacto da redução nos depósitos de ferro no risco de SOS.
- Como houve um impacto na sobrevida dos pacientes que apresentavam ferritina maior que 1000 ng/ml, e se considerarmos a ferritina como marcador prognóstico, devem ser realizados estudos prospectivos para avaliar o impacto da sobrecarga de ferro na toxicidade relacionada ao transplante e na mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, Burnett AK, Campbell M, Tansey P, et al. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:63-6.
2. Morado M, Ojeda E, Garcia-Bustos J, Aguado MJ, Arrieta R, Quevedo E, et al. Serum ferritin as risk factor for veno-occlusive disease of the liver. Prospective Cohort Study. *Hematology* 2000;4:505-12.
3. Andrews NC. Disorders of iron metabolism and heme synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editores. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 2^a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2003. p 980-1009.
4. de la Serna J, Bornstein R, Garcia-Bueno MJ, Lahuerta-Palacios JJ. Iron depletion by phlebotomy with recombinant erythropoietin prior to allogeneic transplantation to prevent liver toxicity. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:95-7.
5. Barker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R, Sauve RS. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:79-87.
6. Hasegawa S, Horibe K, Kawabe T, Kato K, Kojima S, Matsuyama T, et al. Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies: incidence, onset time and risk factors. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:1191-7.
7. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002;100:4337-43.
8. Wadleigh M, Ho V, Momtaz P, Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Hematol* 2003;10:451-62.
9. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003;78:589-98.

10. Tanikawa S, Mori S, Ohhashi K, Akiyama H, Sasaki T, Kaku H, et al. Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a prospective single center study. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:881-6.
11. Richardson P, Guinan E. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol* 2001;106:57-68.
12. Lee JH, Lee KH, Choi SJ, Min YJ, Kim JG, Kim S, et al. Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:657-62.
13. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after haematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000;64:281-91.
14. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255-67.
15. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, et al. A prospective survey on incidence risk factor and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005;90:1396-404.
16. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. In: Scherier SL, Landaw SA, Negrin RS, editores. *Uptodate in Hematology*. Capturado em 23 de junho de 2006. Online. Disponível na Internet <http://www.uptodate.com>
17. McKoy JM, Angelotta C, Bennett CL, Tallman MS, Wadleigh M, Evens AM, et al. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): An overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res* 2007;31:599-604.
18. Kalayoglu-Besisik S, Yenerel MN, Caliskan Y, Ozturk S, Besisik F, Sargin D. Time-related changes in the incidence, severity, and clinical outcome of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation patients during the past 10 years. *Transplant Proc* 2005;37:2285-9.
19. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002;22:27-42.

20. Pihusch M, Wegner H, Goehring P, Salat C, Pihusch V, Hiller E, et al. Diagnosis of hepatic veno-occlusive disease by plasminogen activator inhibitor-1 plasma antigen levels: a prospective analysis in 350 allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Transplantation* 2005;80:1376-82.
21. Coppell JA, Brown SA, Perry DJ. Veno-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis. *Blood Rev* 2003;17:63-70.
22. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi K, Matsuo K, Kitajima I, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the cytokines causative and predictive of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1173-80.
23. Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going? *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1113-20.
24. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19:1171-81.
25. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Sulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-22.
26. Litzow MR, Repoussis PD, Schroeder G, Schembri-Wismayer D, Batts KP, Anderson PM, et al. Veno-occlusive disease of the liver after blood and marrow transplantation: analysis of pre- and post-transplant risk factors associated with severity and results of therapy with tissue plasminogen activator. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2099-107.
27. Moscardó F, Sanz GF, de La Rubia J, Jiménez C, Saavedra S, Regadera A, et al. Marked reduction in the incidence of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with CD34(+) positive selection. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:983-8.
28. Kami M, Mori S, Tanikawa S, Akiyama H, Onozawa Y, Tanaka T, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation: retrospective analysis of 137 cases at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:397-402.
29. Brittenham GM, Badman DG. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Workshop. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003;101:15-9.

30. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran: bases patológicas das doenças. 7a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
31. Trinder D, Fox C, Vautier G, Olynyk JK. Molecular pathogenesis of iron overload. *Gut* 2002;51:290-295.
32. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin infect Dis* 1997; 25: 888-95.
33. Baynes R, Bezwoda W, Bothwell T, Khan Q, Mansoor N. The nonimmuneinflammatory response: serial changes in plasma iron, ironbinding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 695-704.
34. Friedman LS. Pathogenesis of liver injury in circulatory failure. In:Chopra,S; Bonis,PA, editores. *Uptodate in Hematology*. Capturado em 03 de outubro de 2008. Online. Disponível na internet <http://www.uptodate.com>
35. Rappaport AM. The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc Res* 1973;6:212.
36. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964;202:498-9.
37. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964;145:1310-2.
38. Mammen EF. Distúrbios da Coagulação nas Doenças Hepáticas. In: Bick RL. *Distúrbios Comuns da Hemostasia. Clínicas Médicas da América do Norte*. Rio de Janeiro: Interlivros; 1994.
39. Müller-Berghaus G. Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Semin Thromb Hemost* 1989;15:58-87.
40. Blonski W, Siropaides T, Reddy KR. Coagulopathy in liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:464-73.

41. De Azevedo MRA, Converso APG. Inflamação, coagulação e sepse. *NewsLab* 2006;77:156-60.
42. Pihusch M, Wegner H, Goehring P, Salat C, Pihusch V, Andreesen R, et al. Protein C and procollagen III peptide levels in patients with hepatic dysfunction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:631-7.
43. Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:677-86.
44. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:11-25.
45. Bayraktar UD, Seren S, Bayraktar Y. Hepatic venous outflow obstruction: three similar syndromes. *World J Gastroenterol* 2007;13:1912-27.
46. Bras G, Clearkin KP. Histopathology of the pancreas in Jamaican infants and children. *Doc Med Geogr Trop* 1954;6:327-30.
47. DeLeve LD. *Semin Liver Dis* 2002;22:27-42.
48. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 1998;92:3599-604.
49. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, et al. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2000;18:981-6.
50. Shirai M. *Acta Pathologica Japonica*, 37,1961-1971.
51. Carreras E. Early complications after HSCT. *The EBMT Handbook*. 5a ed. Genova (Itália): Forum Service Editore; 2008. p. 181-195.

52. Hägglund H, Remberger M, Klaesson S, Lönnqvist B, Ljungman P, Ringdén O. Norethisterone treatment, a major risk-factor for veno-occlusive disease in the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:4568-72.
53. Essell JH, Thompson JM, Harman GS, Halvorson RD, Snyder MJ, Johnson RA, et al. Marked increase in veno-occlusive disease of the liver associated with methotrexate use for graft-versus-host disease prophylaxis in patients receiving busulfan/cyclophosphamide. *Blood* 1992;79:2784-8.
54. Ljungman P, Hassan M, Békássy AN, Ringdén O, Oberg G. High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:909-13.
55. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, Burnett AK, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:281-4.
56. Salat C, Holler E, Kolb HJ, Pihusch R, Reinhardt B, Penovici M, et al. The relevance of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) as a marker for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients after bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1999;33:25-32.
57. Negrin RS, Bonis PA. Pathogenesis and clinical features of hepatic sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) following hematopoietic cell transplantation. In: Chao, NJ; Landaw, SA, editores. *Uptodate in Hematology*. Capturado em 26 de junho de 2008. Online. Disponível na internet <http://www.uptodate.com>
58. Toh HC, McAfee SL, Sackstein R, Cox BF, Colby C, Spitzer TR. Late onset veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:891-5.
59. Vannucchi AM, Rafanelli D, Longo G, Bosi A, Guidi S, Saccardi R, et al. Early hemostatic alterations following bone marrow transplantation: a prospective study. *Haematologica* 1994;79:519-25.
60. Scrobohaci ML, Drouet L, Monem-Mansi A, Devergie A, Baudin B, D'Agay MF, et al. Liver veno-occlusive disease after bone marrow transplantation changes in coagulation parameters and endothelial markers. *Thromb Res* 1991;63:509-19.

61. Catani L, Gugliotta L, Mattioli Belmonte M, Vianelli N, Gherlinzoni F, Miggiano MC, et al. Hypercoagulability in patients undergoing autologous or allogeneic BMT for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:253-9.
62. Harper PL, Jarvis J, Jennings I, Luddington R, Marcus RE. Changes in the natural anticoagulants following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:39-42.
63. Heikinheimo M, Halila R, Fasth A. Serum procollagen type III is an early and sensitive marker for veno-occlusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. *Blood* 1994;83:3036-40.
64. Collins PW, Gutteridge CN, O'Driscoll A, Blair S, Jones L, Aitchison R, et al. Von Willebrand factor as a marker of endothelial cell activation following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:499-506.
65. Park YD, Yasui M, Yoshimoto T, Chayama K, Shimono T, Okamura T, et al. Changes in hemostatic parameters in hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:915-20.
66. Yoshimoto K, Ono N, Okamura T, Sata M. Recent progress in the diagnosis and therapy for veno-occlusive disease of the liver. *Leuk Lymphoma* 2003;44:229-34.
67. Hashiguchi M, Okamura T, Yoshimoto K, Ono N, Imamura R, Yakushiji K, et al. Demonstration of reversed flow in segmental branches of the portal vein with hand-held color Doppler ultrasonography after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1071-5.
68. Castagnola E, Faraci M, Moroni C, Bandettini R, Granata C, Caruso S, et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 Suppl 2:S107-11.
69. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, Halvorson R, Lew V, Callander N, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:975-81.
70. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:206-17.

71. Goringe AP, Brown S, O'Callaghan U, Rees J, Jebb S, Elia M, et al. Glutamine and vitamin E in the treatment of hepatic veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:829-32.
72. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:281-4.
73. Dignan F, Gujral D, Ethell M, Evans S, Treleaven J, Morgan G, et al. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:79-82. Epub 2007 May 14.
74. Schlegel PG, Haber HP, Beck J, Krümpelmann S, Handgretinger R, Bader P, et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E1 and low-dose heparin. *Ann Hematol* 1998;76:37-41.
75. Fried MW; Connaghan DG; Sharma S; Martin LG; Devine S; Holland K; et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of severe venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Hepatology* 1996;24:588-91.
76. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Hargreaves GM, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:987-92.
77. Hågglund H, Ringdén O, Ericzon BG, Duraj F, Ljungman P, Lönnqvist B, et al. Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator or orthotopic liver transplantation after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1996; 62:1076-80.
78. Rosen HR, Martin P, Schiller GJ, Territo M, Lewin DN, Shackleton CR, et al. Orthotopic liver transplantation for bone-marrow transplant-associated . *Liver Transpl Surg* 1996; 2:225-32.
79. Or R, Matzner Y, Konijn AM. Serum ferritin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer* 1987; 60:1127-31.

80. Papadopoulos A, Ntaios G, Kaiafa G, Girtovitis F, Saouli Z, Kontoninas Z, et al. Venocclusive disease of the liver during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2008;88:441-2.
81. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.
82. Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, Doney KC, Kopecky KJ, Gauvreau JM, et al. An analysis of hepatic venocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1980;79:1178-91.
83. Ganem G, Saint-Marc Girardin MF, Kuentz M, Cordonnier C, Marinello G, Teboul C, et al. Venocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:879-84.
84. Dulley FL, Kanfer EJ, Appelbaum FR, Amos D, Hill RS, Buckner CD, et al. Venocclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43:870-3.
85. Soiffer RJ, Dear K, Rabinowe SN, Anderson KC, Freedman AS, Murray C, et al. Hepatic dysfunction following T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991;52:1014-9.
86. Ozkaynak MF, Weinberg K, Kohn D, Sender L, Parkman R, Lenarsky C. Hepatic venocclusive disease post-bone marrow transplantation in children conditioned with busulfan and cyclophosphamide: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:467-74.
87. Chen PM, Liu JH, Fan FS, Hsieh RK, Wei CH, Liu RS, et al. Liver disease after bone marrow transplantation--the Taiwan experience. *Transplantation* 1995;59:1139-43.
88. Rozman C, Carreras E, Qian C, Gale RP, Bortin MM, Rowlings PA, Ash RC, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease following HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:75-80.
89. Rodriguez-Iñigo E, Tomás JF, Gómez-García de Soria V, Bartolomé J, Pinilla I, Amaro MJ, et al. Hepatitis C and G virus infection and liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: results from a prospective study. *Blood* 1997;90:1326-31.

90. Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, Bacigalupo A, Ljungman P, Frickhofen N, et al. Hepatitis C virus genotypes and liver disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:237-40.
91. Ayash LJ, Hunt M, Antman K. Hepatic venoocclusive disease in autologous bone marrow transplantation of solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol* 1990;8:1699-1706.
92. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, et al. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2000;18:981-6.
93. Alyea E, Neuberg D, Mauch P, Marcus K, Freedman A, Webb I, et al. Effect of total body irradiation dose escalation on outcome following T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:139-44.
94. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
95. Fung EB, Harmatz P, Milet M, Ballas SK, De Castro L, Hagar W, et al. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am J Hematol* 2007;82:255-65.
96. Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zachée P, Verhoef GE, Vandenberghe P. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:307-12.
97. Iglesias-Osma C, Gonzalez-Villaron L, San Miguel JF, Caballero MD, Vazquez L, de Castro S. Iron metabolism and fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Clin Pathol* 1995; 48:223-5.
98. Bullen JJ. The significance of iron in infection. *Rev Infect Dis* 1981; 3:1127-38.
99. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109:4586-8.
100. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986-95.

101. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106:3710-7.
102. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000;110:971-7.
103. Altès A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Canals C, et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:987-9.
104. Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F, Barlogie B, Anaissie EJ. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:857-64.

ANEXO A: Ficha de avaliação**1. IDENTIFICAÇÃO**

Nome: _____

Matrícula: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Sexo: M F Raça: Branco Negro Mulato**2. Diagnóstico / dca de base:** LLA LMA LMC AAS LNH
 DH MM Outros: _____**3. Data do TMO (DZERO):** ____/____/____ No. Células: _____**4. Status da dca:**LLA 1ª.RC 2ª.RC >ou=3ª.RC Recaída
LMC 1ª.FC FA /2ª.FC CB Glevec: _____LMA 1ª.RC 2ª.RC 3ª.RC Recaída
SMD AR LMMC AREB-t AREBAAS LNH: _____

DH: _____ Outros: _____

5. Tipos de TMO: Autólogo Alogênico Singeneico
6. Aparentado Não aparentado**7. Fonte progenitora:** PBSC MO CUP**8. HLA:** ID NID: _____**9. Fatores pré-TMO**9.1. Disfunção hepática pré-existente*: S N Albumina: _____
9.2. Infiltração hepática: S N
9.3. Uso de vancomicina e/ou zovirax 7 dias antes do TMO: S N
9.4. TMO prévio: S ____/____/____ N
9.5. Terapia prévia com gentuzumab (mylotarg): S N
9.6. Histórico de hepatite: B C neg

9.7. CMV receptor: pos neg

9.8. CMV doador: pos neg

10. Esquema de condicionamento:

Profilaxia DECH: _____

ATGCy

BuCy

ATGCyTBI

CBV

FluMel

Mel

CyTBI

Outros: _____

11. Intensidade: Mini

Maxi

12. Nível sérico de ferritina préTMO:

Valor: _____ (/ /)

Data: ___/___/___

13. VOD S

N

13.1. Classificação VOD

Leve

Moderado

Grave

13.2. VOD critérios McDonald: 1

2

3

13.3. Data do diagnóstico VOD: ___/___/___

13.4. Bilirrubina direta máx (mg/dl) .: _____

Data: ___/___/___

13.5. Peso

Peso basal: _____ Kg

Peso Máx: _____ Kg (até a alta)

Data do peso máx.: ___/___/___

14. Óbito: S

N

15. Data do óbito: ___/___/___

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)