

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
NÚCLEO DE HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Kelli Borges dos Santos

**EFETIVIDADE E TOXICIDADE DE PROTOCOLO DE CONDICIONAMENTO EM
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULA-TRONCO HEMATOPOÉTICA PARA
PACIENTES COM LINFOMA**

**Juiz de Fora
2015**

Kelli Borges dos Santos

**EFETIVIDADE E TOXICIDADE DE PROTOCOLO DE CONDICIONAMENTO EM
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULA-TRONCO HEMATOPOÉTICA PARA
PACIENTES COM LINFOMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial a obtenção do grau de Doutor em Saúde. Área de concentração Saúde Brasileira, Núcleo de Hematologia e Transplante de Medula Óssea.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Juiz de Fora

2015

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Santos, Kelli Borges dos.
Efetividade e toxicidade de protocolo de condicionamento em transplante autólogo de célula-tronco hematopoética para pacientes com linfoma / Kelli Borges dos Santos. -- 2015.
111 f. : il.

Orientador: Abrahão Elias Hallack Neto
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2015.

1. Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.
2. Toxicidade. 3. Condicionamento pré-transplante. I. Hallack Neto, Abrahão Elias, orient. II. Título.

Kelli Borges dos Santos

**EFETIVIDADE E TOXICIDADE DE PROTOCOLO DE CONDICIONAMENTO EM
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULA-TRONCO HEMATOPOÉTICA PARA
PACIENTES COM LINFOMA**

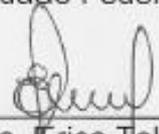
Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial a obtenção do grau de Doutor em Saúde. Área de concentração Saúde Brasileira, Núcleo de Hematologia e Transplante de Medula Óssea.

Aprovada em: 27 / 11 / 2015

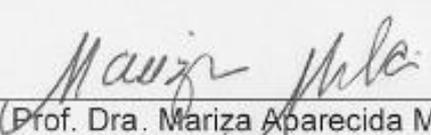
BANCA EXAMINADORA



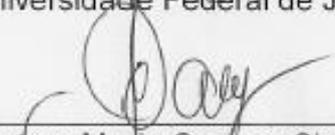
Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



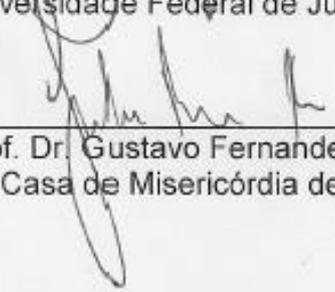
Prof. Dra. Erica Toledo de Mendonça
Universidade Federal de Viçosa



Prof. Dra. Mariza Aparecida Mota
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dra. Doutora Maria Carmen Simões Cardoso de Melo
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Gustavo Fernandes Ferreira
Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora

Dedico este trabalho aos pacientes que, mesmo
no momento de sua dor, querem e desejam fazer o bem,
se doam incondicionalmente
e sem os quais não
seria possível a conclusão deste sonho.

Meu muito obrigada é pouco pelo muito que fizeram!

AGRADECIMENTOS

Antes e acima de tudo, agradeço a Deus por estar sempre comigo em todos os momentos, até mesmo quando eu nem podia notar.

Ao meu marido, Marcus Abreu, pelo apoio incondicional, pela paciência nos meus momentos de crise e principalmente por não me deixar desistir. Sem você não vou a lugar algum e com você vou cada vez mais longe. Obrigada!

Aos meus pais, Maria e Lourival, e a minha irmã, Adriana, que mesmo sem compreender o que faço, me apoiam e torcem para que tudo dê certo! Vocês são minha maior e melhor torcida!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Abraão Elias Hallack Neto, que me escolheu como sua primeira orientanda para o doutorado, depositando em mim suas melhores ideias, por sempre ter sonhado com uma pós-graduação de qualidade e com uma assistência pública de qualidade. Agradeço pelo que faz diariamente e serei infinitamente grata pela confiança!

Ao meu eterno professor, Prof. Dr. Luiz Cláudio Ribeiro, não apenas pelas análises estatísticas inacabáveis e horas em frente a tela do computador, mas principalmente pela compreensão, carinho e disponibilidade de sempre. Seu entusiasmo faz com que sempre queiramos seguir, e isso faz toda a diferença.

À Rafaela Souto, bolsista companheira, pelas incontáveis horas de coleta de dados.

À Priscilla, secretária exemplar do Serviço de Hematologia e grande amiga, sempre disposta a ajudar.

À Harian, que além de contribuir na elaboração da ideia deste trabalho, esteve presente para ajudar no que fosse preciso. Heuris esse trabalho também é seu!

À toda equipe de enfermagem do serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e do serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Monte Sinai, pela disponibilidade e atenção em todos os dias em que estive lá.

Aos meus colegas de plantão do Hospital Universitário e professores da Faculdade de Enfermagem, que sempre compreenderam minha ausência, e se fizeram presente para que minhas faltas não fossem sentidas.

Aos Farmacêuticos do HU-UFJF pela atenção dispensada em todos os momentos e pela agilidade na obtenção dos medicamentos, dentro das possibilidades do serviço público.

À toda equipe do laboratório, que sempre disponibilizou material e resultados, realizou exames e sempre permitiu a coleta dos dados.

Ao Dr. Ângelo Atalla e à Enfermeira Rosângela Alves da Silva, que se dedicaram ao sonho de criar uma unidade de Transplante de Medula Óssea na cidade de Juiz de Fora e permitiram que este e outros trabalhos pudessem ser realizados, e acima de tudo, que vidas pudessem ser salvas e sonhos pudessem ser concretizados.

Ao Dr. Gustavo Betarello, por contribuir gerando dados para a pesquisa e acreditando em nosso protocolo.

A todos os professores que compuseram a banca de qualificação e de avaliação final desta Tese, suas contribuições foram fundamentais para a melhoria deste trabalho.

Aos alunos do Núcleo de Pesquisa em Hematologia e Transplante de Medula Óssea que se tornaram amigos e companheiros durante o aprendizado, sintam-se homenageados em nome de Graziela, Ana Carolina e Thiago. Obrigada pela companhia e compreensão nas aulas.

A todos os meus amigos e familiares que sempre torceram por mim.
Gostaria de poder citar cada nome, mas sintam-se homenageados em meu coração.

*“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas,
mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os
pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito,
porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem
nem vitória, nem derrota.”*

(Theodore Roosevelt)

RESUMO

Introdução: Nas últimas décadas, o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (auto-TCTH) tem sido utilizado como uma potencial terapia de salvamento para pacientes portadores de linfomas. Atualmente, inúmeros tipos de protocolos de condicionamento para a realização do auto-TCTH são conhecidos e utilizados com a intenção de melhorar a sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD) destes pacientes. Até os dias atuais, nenhum protocolo tem sido considerado superior, com melhores resultados que os outros. **Objetivo:** Determinar a dose máxima de lomustina tolerada em protocolo de condicionamento (lomustina, etoposide, citarabina e melfalan – LEAM) e avaliar as toxicidades deste protocolo em comparação a série histórica do serviço. **Método:** Trata-se de uma coorte prospectiva, do tipo 3:3, quantitativa. A primeira etapa do estudo foi realizada para a determinação da dose máxima tolerada (DMT) de lomustina. A segunda etapa, consistiu na comparação com a série histórica de pacientes submetidos ao transplante que utilizaram CBV (carmustina, etoposide e ciclofosfamida) previamente ao auto-TCTH. **Resultados:** Para determinar a dose máxima tolerada (DMT) de lomustina administrada no D-4, seguida de etoposide (1 g/m² D-3), citarabina (4g/m² D-2), e melfalano (140 mg/m² D-1), foram submetidos ao protocolo um total de 14 pacientes. Foi realizado escalonamento da dose de lomustina a cada 200 mg/m². A coorte inicial consistiu de lomustina na dose de 200 mg/m² (L200), seguida de uma coorte com lomustina 400 mg/m² (L400). Como L400 excedeu a DMT, uma terceira coorte foi criada com lomustina 300 mg/m² (L300). Seis pacientes foram tratados em L200 (1 Toxicidade Limitante de Dose (TLD) – óbito por sepse), dois pacientes foram tratados em L400 (2 TLD, toxicidade gastrointestinal grau 4) e 6 pacientes foram tratados em L300 (1 TLD, neurológica grau 4, reversível), sendo lomustina 300mg/m² considerada a DMT. Na segunda fase do estudo participaram 32 pacientes submetidos ao protocolo LEAM. As principais toxicidades encontradas entre os pacientes foram mucosite (53,1%), diarreia (68,8%) e toxicidade cutânea (34,4%). A seguir, os pacientes foram comparados a série histórica, em que 64 pacientes foram submetidos ao protocolo CBV. Os grupos eram similares no que diz respeito ao estágio, diagnóstico médico idade e sexo. O início da neutropenia e o tempo de duração da mesma foi estatisticamente menor no grupo LEAM em comparação ao grupo CBV, $p = 0,00$ e $0,035$ respectivamente. Não houve diferença entre as toxicidades encontradas nos

dois grupos, no entanto, a sobrevida global dos pacientes submetidos ao protocolo LEAM foi superior em comparação ao grupo CBV ($p = 0,050$). Conclusão: O protocolo LEAM mostrou-se como um regime de condicionamento factível, de rápida administração, associado a curto período de neutropenia e aceitável toxicidade. A sobrevida global foi melhor no protocolo LEAM quando comparada a série histórica do serviço.

Palavras-chave: Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. Toxicidade. Condicionamento pré-transplante.

ABSTRACT

Introduction: In recent decades, Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (auto-HSCT) has been used as a potential rescue therapy for patients with lymphoma. Currently, numerous types of conditioning protocols for performing auto-HSCT are known and used in order to improve the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of these patients. Until today, no protocol has been considered superior and produced better results than the others. **Objective:** Determine the maximum tolerated dose of lomustine in a conditioning protocol (lomustine, etoposide, cytarabine and melphalan – LEAM) and evaluate the toxicities of this protocol in comparison to the historical series of the service. **Method:** A quantitative, type 3.3 prospective cohort. The first step of the study was carried out to determine the maximum tolerated dose (MTD) of lomustine. The second step consisted in comparing it with the historical series of patients undergoing transplantation who used CBV (carmustine, etoposide and cyclophosphamide) prior to auto-HSCT. **Results:** To determine the maximum tolerated dose (MTD) of lomustine administered on D-4, followed by etoposide (1 g/m² (D-3), cytarabine (4 g/m² (D-2), and melphalan (140 mg/m² (D-1), a total of 14 patients were submitted to the protocol. The lomustine dose was escalated according to 200 mg/m² intervals. The initial cohort consisted of lomustine at a dose of 200 mg/m² (L200), followed by a cohort with lomustine 400 mg/m² (L400). Because L400 exceeded the MTD, a third cohort with lomustine in a dose of 300 mg/m² was created (L300). Six patients were treated in L200 (1 DLT, died of sepsis), two patients were treated in L400 (2 DLT, grade 4 gastrointestinal toxicity) and 6 patients were treated in L300 (1 DLT, neurological grade 4, reversible), with lomustine 300mg/m² being considered the MTD. In the second phase of the study, 32 patients submitted to the LEAM protocol participated. The main toxicities found among the patients were mucositis (53.1%), diarrhea (68.8 %) and dermal toxicity (34.4%). The patients were then compared to the historical series, in which 64 patients were submitted to the CBV protocol. The groups were similar with regard to the stage, medical diagnosis, age and sex. The beginning of neutropenia and its duration was statistically lower in the LEAM group when compared to the CBV group, $p = 0.00$ and 0.035 , respectively. There was no difference between the toxicities found in the two groups, but the overall survival of the patients submitted to the LEAM protocol was higher when compared to the CBV group ($p = 0.050$). **Conclusion:** The LEAM protocol proved to be a viable conditioning regimen of

rapid administration, associated with a short duration of neutropenia and acceptable toxicity. Overall survival was better in the LEAM protocol when compared to the historical series of the service.

Keywords: Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Toxicity. Pre-transplant Conditioning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de transplante realizados nos Estados Unidos da América por diagnóstico médico	28
Figura 2 – Número de transplante realizados nos Estados Unidos da América por ano por tipo de transplante.....	29
Figura 3 – Escala de Performance Status ECOG e Karnofsky	49
Figura 4 – Modelo de escalonamento de dose do tipo 3:3	52
Figura 5 – Descrição do algoritmo de escalonamento de dose utilizado	54
Figura 6 – Estadiamento para linfomas baseado nos critérios de Ann Arbor.....	56

LISTA DE FOTOGRAFIAS

Fotografia 1 – Mucosite grau 2 registrada.....	67
Fotografia 2 – Lesão localizada, sem prurido.....	68
Fotografia 3 – Lesão cutânea difusa, em um mesmo paciente, com presença de prurido.....	69
Fotografia 4 – Lesão cutânea generalizada em mesmo paciente em tórax e abdome com presença de prurido.....	70

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Dimensionamento dos transplantes de células-tronco hematopoéticas no Brasil, ano de 2013.....	27
Gráfico 2 – Sobrevida livre de doença	78
Gráfico 3 – Sobrevida global geral.....	79
Gráfico 4 – Sobrevida global por diagnóstico médico: linfoma de Hodgkin	79
Gráfico 5 – Sobrevida global por diagnóstico médico: linfoma não-Hodgkin.....	80

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Neoplasias de células T	33
Quadro 2 – Linfomas de célula B	35
Quadro 3 – Doses das drogas utilizadas por coorte.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Frequência absoluta e percentual da caracterização dos pacientes para determinação da dose máxima tolerada de lomustina.....	60
Tabela 2 –	Frequência absoluta e percentual das toxicidades dos pacientes para determinação da DMT de lomustina.....	61
Tabela 3 –	Frequência absoluta e percentual de pacientes por coorte de dose de lomustina.....	62
Tabela 4 –	Frequência absoluta e percentual das características da população submetidos ao protocolo LEAM.....	63
Tabela 5 –	Frequência absoluta e percentual de toxicidades encontradas nos pacientes submetidos ao protocolo LEAM.....	65
Tabela 6 –	Frequência absoluta e percentual do status atual dos pacientes submetidos ao protocolo LEAM e complicações pós-tratamento.....	71
Tabela 7 –	Frequência absoluta e percentual das características dos pacientes de acordo com o protocolo de condicionamento utilizado	72
Tabela 8 –	Frequência absoluta e percentual do subtipo histológico de acordo com o protocolo de condicionamento utilizado	73
Tabela 9 –	Frequência absoluta e percentual das toxicidades de acordo com o tipo de condicionamento	75
Tabela 10 –	Frequência absoluta e percentual da resposta ao tratamento por protocolo de condicionamento de acordo com o status para realização do TCTH	76
Tabela 11 –	Tempo médio de duração da neutropenia por características para cada protocolo, dados pelo modelo de regressão linear.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ara-C	Citarabina
auto-TCTH	Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas
BCNU	Carmustina
BEAC	Carmustina, Etoposide, Citarabina e Ciclofosfamida
BEAM	Carmustina, Etoposide, Citarabina e Melfalan
BuCy	Bussulfan, ciclofosfamida
BuCyE	Bussulfan, ciclofosfamida e etoposide
CBV	Carmustina, Ciclofosfamida e Etoposide
CCNU	Lomustina
CEAM	Lomustina, etoposide, citarabina, melfalan
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CTH	Células-tronco Hematopoéticas
CTX	Ciclofosfamida
DEVH	Doença enxerto versus hospedeiro
DMT	Dose máxima Tolerada
DVOH	Doença veno oclusiva hepática
EBV	Vírus Epstein-Barr
FE	Fração de Ejeção
G-CSF	Fator estimulador de granulócitos
HTLV	Vírus T-linfotrópico humano
HU	Hospital Universitário
ICT	Irradiação corporal Total
Inca	Instituto Nacional de Câncer
LACE	Lomustina, Ciclofosfamida, Citarabina e Etoposide
LB	Linfoma de Burkitt
LDH	Exame de lactato desidrogenase
LEAM	Lomustina, ciclofosfamida, citarabina e etoposide
LF	Linfoma Folicular
LH	Linfoma de Hodgkin
LHC	Linfoma de Hodgkin Clássico
LM	Linfoma do Manto
LNH	Linfoma não-Hodgkin

MRT	Mortalidade relacionada ao tratamento
NCI	National Cancer Institute (USA)
OMS	Organização mundial de Saúde
PS	Performance Status
RC	Remissão Completa
RP	Remissão Parcial
SC	Subcutânea
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SNC	Sistema Nervoso Central
SOS	Síndrome obstrutiva sinusoidal
SPI	Síndrome pulmonar idiopática
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TGI	Trato gastrointestinal
TLD	Toxicidade limitante de dose
TMO	Transplante de medula óssea
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
VEF1	Volume expiratório no primeiro segundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1	HISTÓRIA DOS TRANSPLANTES.....	24
2.2	TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS	25
2.3	O TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS PARA LINFOMAS.....	26
2.4	LINFOMAS	30
2.4.1	Linfoma de Hodgkin	31
2.4.2	Linfoma não-Hodgkin	32
2.5	TOXICIDADES RELACIONADAS AO TRATAMENTO	36
2.6	PROTOCOLOS DE CONDICIONAMENTO	41
2.6.1	Protocolo BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e melfalano)	41
2.6.2	Protocolo CBV (carmustina, ciclofosfamida e etoposide)	42
2.6.3	Protocolos com uso de lomustina	44
3	OBJETIVOS	47
3.1	OBJETIVO GERAL.....	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
4	MÉTODO	48
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	48
4.2	Pacientes.....	48
4.3	Coleta de Dados.....	50
4.3.1	Fase 1 – Determinação da dose máxima tolerada de Lomustina baseado nos critérios de toxicidade	51
4.3.2	Fase 2 – Avaliação das toxicidades, sobrevida global e sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos ao protocolo de condicionamento LEAM e comparação do protocolo com a série histórica que recebeu o protocolo CBV	55
4.4	DEFINIÇÕES.....	56
4.5	ANÁLISE DOS DADOS	58
5	RESULTADOS	59
5.1	DETERMINAÇÃO DA DOSE MÁXIMA TOLERADA DE LOMUSTINA	59

5.2	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO PROTOCOLO LEAM.....	62
5.3	TOXICIDADES RELACIONADAS AO PROTOCOLO LEAM	65
5.4	RESPOSTA AO TRATAMENTO LEAM.....	71
5.5	COMPARAÇÃO ENTRE OS PROTOCOLOS CBV E LEAM.....	72
5.6	AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA.....	78
6	DISCUSSÃO	82
7	CONCLUSÃO	91
	REFERÊNCIAS.....	92
	APÊNDICES.....	101
	ANEXOS	107

1 INTRODUÇÃO

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (auto-TCHC) é vastamente utilizado como terapia de consolidação em pacientes portadores de Linfoma não-Hodgkin (LNH) e linfoma de Hodgkin (LH) (VISANI et al., 2011).

O LH representa aproximadamente 10% de todos os casos de linfoma. É dividido em dois tipos distintos: linfoma de Hodgkin Clássico (LHC) (95% dos casos) e linfoma de Hodgkin nodular com predominância de linfócitos (BLUM; LACASCE, 2013).

O LNH consiste em uma variedade de doenças, de etiologia desconhecida, que apresentam incidência variada de acordo com a população estudada. O risco para o desenvolvimento do LNH aumenta de acordo com o aumento da idade, sendo maior entre homens do que em mulheres. Outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença são: histórico familiar, infecção pelo vírus *Epstein-Barr* (EBV) e infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

O LH ocorre principalmente entre jovens adultos. Os sintomas locais são caracterizados por linfadenopatia indolor envolvendo o pescoço e tórax e os sintomas sistêmicos são febre, sudorese noturna e perda de peso inexplicável. A maioria dos pacientes (aproximadamente 80%) com LH apresenta cura da doença com quimioterapia, entretanto, 10% dos pacientes com doença em estágio inicial e 30% com doença avançada serão refratários ou apresentarão recaída após o tratamento inicial (TOWNSEND; LINCH, 2012) e necessitarão da realização do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (auto-TCTH) (BLUM; LACASCE, 2013).

O condicionamento é uma das principais etapas do transplante, pois desempenha um papel fundamental para o tratamento e consiste na administração de altas doses de quimioterapia. O termo condicionamento significa dar condição de preparar o paciente para o transplante com a finalidade de criar espaço para as células-tronco a serem infundidas, causar imunossupressão e a erradicação da doença (GRATWOHL, 2008), por meio da administração de quimioterápicos em alta dose e/ou radioterapia antes da infusão das células-tronco hematopoéticas.

Vários tipos de protocolos de condicionamento para a realização do autotransplante são conhecidos e utilizados com a intenção de melhorar a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) desses pacientes, no entanto, não

existem muitos estudos comparando os principais condicionamentos quimioterápicos para os linfomas, sendo os disponíveis, em geral, de natureza retrospectiva. Desta forma, torna-se difícil afirmar sobre a superioridade de um protocolo sobre outros (VISANI et al., 2011).

Entre os regimes mais utilizados para a realização do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas estão o CBV (carmustina, ciclofosfamida e etoposide) e o BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e melfalan). Ambos os protocolos fazem uso de carmustina (BCNU), e possuem dose limitada desta droga devido às toxicidades relacionadas a ela (CHAO et al., 1995; PUIG et al., 2006; STUART et al., 2001).

Em recente publicação do CIBMTR, os autores afirmam que existem poucos dados para orientar a escolha do regime de condicionamento para a realização do transplante autólogo de células hematopoiéticas para pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin (LNH) e a escolha do regime de condicionamento tem sido tradicionalmente baseado na experiência institucional, e vários regimes são considerados padrão e rotineiramente usado em pacientes com todos os tipos histológicos de linfoma (CHEN et al., 2015).

No serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, assim como em outros centros que realizam o Transplante de célula-tronco hematopoética (TCTH) no Brasil, a carmustina tem sido amplamente utilizada no condicionamento para o tratamento de pacientes portadores de linfoma. Porém, no ano de 2011, houve um desabastecimento em todo o território nacional desta droga, sendo necessária a aplicação de novos tipos de protocolos de quimioterapia para a realização de auto-TCTH neste grupo de pacientes. Diante desta realidade foi idealizado um protocolo de condicionamento de curta duração denominado LEAM (Lomustina, administrada no D-4 em 12/12 horas, por via oral, etoposide administrado no D-3, citarabina no D-2 e melfalan no D-1), que substituiu o uso da Carmustina.

A carmustina é uma droga alquilante, do grupo das nitrosureias que inibe a formação de DNA, RNA e proteínas. Sua administração é endovenosa e é considerada uma droga irritante ao vaso em que está sendo administrada (BONASSA, 2005).

A lomustina, assim como a carmustina, também é um agente alquilante, pertencente ao grupo das nitrosureias, com o mesmo mecanismo de ação. É uma

droga ciclo celular não específica, com menor risco para o paciente durante a administração, por tratar-se de droga administrada por via oral. Seus principais efeitos colaterais se assemelham aos da carmustina, sendo mais comum, náuseas e vômitos, além da mielossupressão, já tendo sido testada em pacientes submetidos a auto-TCTH (PERZ et al., 2007), no entanto esta droga apresenta menores registros de toxicidade pulmonar, comum no uso da carmustina.

A dose máxima preconizada de lomustina associada a etoposide e ciclofosfamida tem sido de 600 mg/m². Porém, quando associada à combinação de etoposide, ara-C e ciclofosfamida ou etoposide, ara-C e melfalano tem-se utilizado a dose de 200 mg/m² (PERZ et al, 2007; RAMZI et al., 2012). Por definição, de acordo com o dicionário de toxicologia, a dose máxima tolerada de droga é aquela maior dose de um agente biologicamente ativo administrado durante um estudo.

Considerando as diferentes doses de lomustina utilizadas para condicionamento em pacientes com Linfoma descritas na literatura, foi idealizado estudo de fase 1/2 com desenho 3:3 de escalonamento de dose, para determinação da dose máxima tolerada de lomustina, além de avaliar protocolo de condicionamento de curta duração, com uso de Lomustina seguido de doses fixas de etoposide, citarabina e melfalan, denominado LEAM.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRIA DOS TRANSPLANTES

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um tratamento considerado potencialmente curativo para uma variedade de doenças hematológicas malignas, não malignas (GYURKOCZA; SANDMAIER, 2014), doenças autoimunes, entre outras e vem sendo utilizado há aproximadamente 50 anos (PINTO, 2010).

Os primeiros estudos que versam sobre o transplante de medula óssea (TMO) foram de 1949, conduzidos pela equipe de Jacobson nos Estados Unidos. Tais estudos demonstraram a recuperação de camundongos após irradiação letal, com proteção do baço (THOMAS, 2009).

Inúmeros estudos foram desenvolvidos após a Segunda Guerra Mundial, devido aos efeitos das bombas atômicas lançadas sobre Hiroshima e Nagasaki que causaram destruição da hematopoiese, causando aplasia e falência medular entre os expostos (KUHLEN, 2014). Em 1958, George Mathé foi quem realizou o primeiro transplante de medula clínico. Seis físicos foram expostos a doses de irradiação e foram tratados com medula óssea. Apesar da recuperação hematopoética ter sido temporária, serviu para proteger os pacientes durante o período de aplasia (KUHLEN, 2014).

A descoberta do antígeno leucocitário humano (HLA), na década de 1950-1960, permitiu melhor compreensão do tratamento melhorando os resultados clínicos. Devido aos estudos de histocompatibilidade, ao suporte transfusional, o uso de melhores antibióticos e o desenvolvimento de agentes antineoplásicos mais eficazes, o tratamento tornou-se factível. No final da década de 1970 o transplante já era uma terapia bem estabelecida para pacientes com Leucemia (THOMAS, 2009).

Durante os anos de 1980, o melhor controle das infecções, o uso de sangue periférico como fonte de células-tronco e a possibilidade de selecionar outros membros da família como doadores, ampliou as indicações do tratamento (KUHLEN, 2014).

No Brasil, o primeiro transplante ocorreu em 1979, em Curitiba, com a equipe do Dr. Eurípedes Ferreira, que participou de transplantes de medula óssea pela primeira vez em um estágio realizado na *Duke University*.

Em 1981, foi realizado o segundo transplante, sendo o primeiro procedimento realizado com sucesso na América Latina. Até hoje, Curitiba, tornou-se um centro de excelência para a realização do procedimento sob direção, por muitos anos, do Dr. Ricardo Pasquini. Nos últimos 30 anos tem sido um tratamento de sucesso para diversas doenças, atualmente realizado em mais de 60 centros (VOLTARELLI; FERREIRA; PASQUINI, 2009).

Em Minas Gerais, o primeiro transplante ocorreu em 1989, com a realização do primeiro transplante de medula óssea alogênico, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). No entanto, somente em 1995, foi possível a criação de um programa de TMO no estado (VOLTARELLI; FERREIRA; PASQUINI, 2009). Dos cinco centros de realização de TCTH que constam cadastrados na SBTMO, Minas Gerais, atualmente conta com apenas quatro, já que um encontra-se desativado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, [c201-]).

2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

O TCTH consiste na administração de células-tronco hematopoéticas (CTH) por via endovenosa após a administração de quimioterapia de alta dose (condicionamento). O condicionamento tem a finalidade de criar espaço para as células-tronco a serem infundidas, causar imunossupressão e a erradicação da doença (GRATWOHL, 2008). Esta etapa é o princípio do transplante e a finalidade é superar a resistência das células neoplásicas (SILVA, R. L.; MACEDO, 2006).

É dividido em três tipos de acordo com o doador: *autólogo*, quando as células são obtidas do próprio paciente; *alogênico* quando a fonte de células é obtida de um doador compatível; e *singênico*, quando ocorre entre irmãos gêmeos idênticos. O transplante alogênico pode ser dividido em dois subtipos sendo: *aparentado*, quando o doador é selecionado da própria família do paciente ou *não aparentado* quando o doador é obtido em bancos de doadores (REDOME – Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea) (BONASSA, 2005).

O uso de CTH de outras fontes que não apenas da medula óssea ocasionou a mudança o termo Transplante de Medula Óssea (TMO) para Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) (THOMAS, 2009). Desta forma, as CTH

podem ser obtidas da própria medula óssea, por meio de punção da crista ilíaca posterior do paciente ou do doador, do sangue periférico por meio de aférese ou obtidas do sangue do cordão umbilical, por punção após o nascimento (THOMAS, 2009).

O TCTH é composto pelas seguintes etapas: pré-transplante, transplante propriamente dito e pós-transplante. No pré-transplante o paciente é avaliado pela equipe multidisciplinar para determinação da indicação para realização do procedimento, avaliação das condições clínicas e realização de exames.

Durante o período de internação (transplante propriamente dito) o paciente é submetido a altas doses de quimioterapia – condicionamento, a seguir são infundidas as CTH. Nesta fase, o paciente passa por um período de neutropenia (contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$), além de poder desenvolver toxicidades relacionadas a quimioterapia. Após a enxertia (contagem de neutrófilos $> 500/\text{mm}^3$ e contagem de plaquetas $> 20.000/\text{mm}^3$) o paciente recebe alta hospitalar e continua sendo avaliado ambulatorialmente. No período pós-transplante o paciente continua é avaliado quanto a ocorrência de alguma complicação.

O auto-TCTH foi realizado com sucesso a partir da década de 80, após a documentação da existência das CTH no sangue periférico na década de 1970 (SOUZA; MARQUES JÚNIOR; BOUZAS, 2009).

2.3 O TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS PARA LINFOMAS

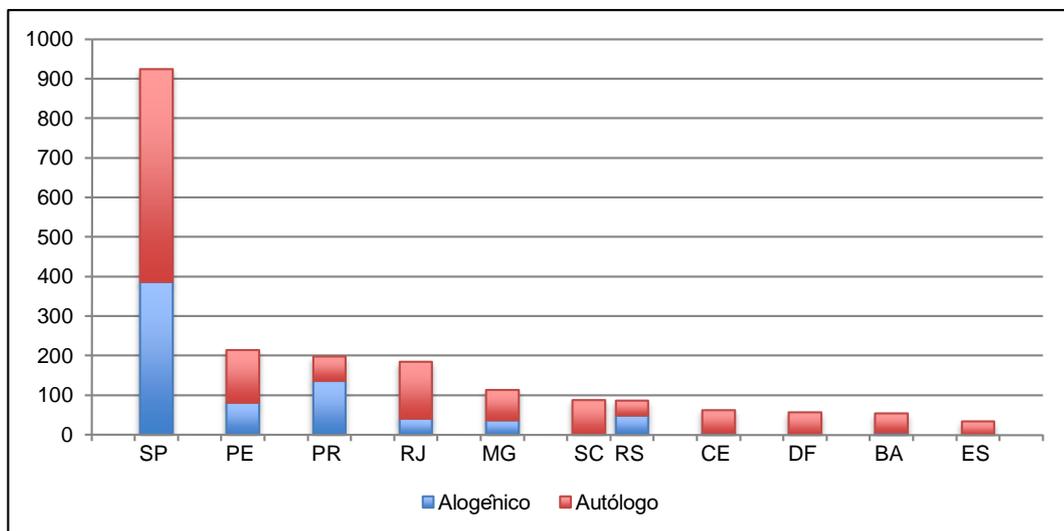
O princípio do transplante auto-TCTH consiste na administração de altas doses de quimioterapia, seguido da infusão de CTH do próprio paciente (OLIVEIRA; KERBAUY, 2009). Neste tipo de TCTH, as CTHs devem ser coletadas anteriormente a internação do paciente, sendo congeladas e preservadas. O paciente recebe a quimioterapia e a seguir a reinfusão das CTHs.

Após a internação, o paciente recebe quimioterapia de altas doses, denominada condicionamento, que é responsável pela maioria das complicações relacionadas ao tratamento. A pancitopenia grave é o efeito colateral mais comum do tratamento. Devido ao uso das CTHs serem do próprio paciente, não se utiliza a imunossupressão pós-TCTH (OLIVEIRA; KERBAUY, 2009).

No que diz respeito aos critérios de seleção dos pacientes, estes são muito parecidos com aqueles para a realização do transplante alogênico, devido as toxicidades dos regimes de condicionamento utilizados (OLIVEIRA; KERBAUY, 2009). Os critérios de inclusão para realização do auto-TCTH incluem: idade inferior a 70 anos, avaliação clínica detalhada, *performance status Karnofsky* superior a 70%, estado nutricional adequado, fração de ejeção (FE) ventricular superior a 50% avaliada por ecocardiograma, função pulmonar superior a 60% para o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), ausência de hepatite aguda, cirrose hepática ou doença hepática em atividade, creatinina sérica abaixo de 1,5mg e *clearence* de creatinina acima de 60mL/min (OLIVEIRA; KERBAUY, 2009).

Atualmente o auto-TCTH é um dos procedimentos mais realizado no Brasil e no mundo. No Gráfico 1 está descrito o número de transplantes realizados no Brasil por tipo de procedimento.

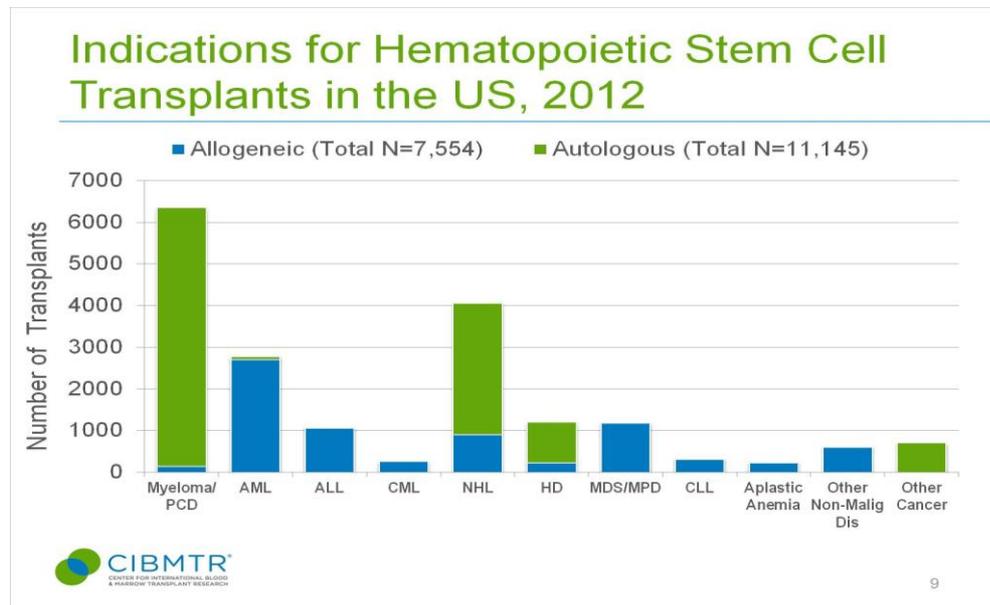
Gráfico 1 – Dimensionamento dos transplantes de células-tronco hematopoéticas no Brasil, ano de 2013



Fonte: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (2014)

Na Figura 1, estão descritos os números de transplantes realizados nos Estados Unidos no ano de 2012, segundo informações do *Center International of Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR).

Figura 1 – Número de transplante realizados nos Estados Unidos da América por diagnóstico médico

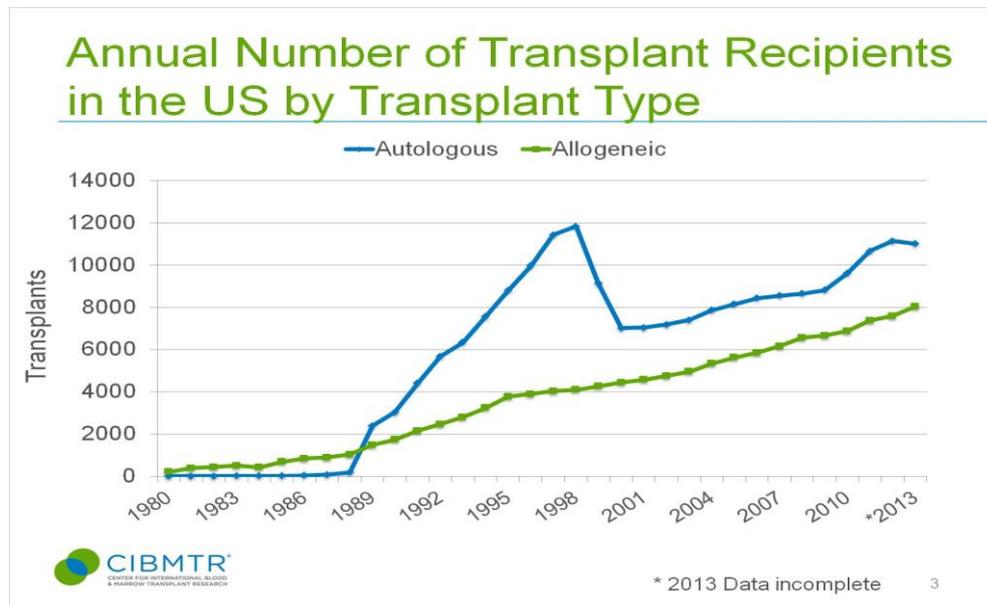


Fonte: Pasquini e Zhu (2014, slide 9)

Legenda: Myeloma/PCD – mieloma múltiplo/discrasia de células plasmáticas; AML – leucemia mieloide aguda; ALL – leucemia linfoblástica aguda; CML – leucemia mieloide crônica; LNH – linfoma não-Hodgkin, HD – Linfoma de Hodgkin; MDS/MPD – mielodisplasias/neoplasias mieloproliferativas; CLL – leucemia linfocítica crônica; aplastic anemia – anemia aplásticas; other non-malign dis – outras doenças não malignas; other cancer – outros cânceres.

Na Figura 2 estão descritos os números de transplante realizados por ano nos Estados Unidos por tipo de transplante.

Figura 2 – Número de transplante realizados nos Estados Unidos da América por ano por tipo de transplante



Fonte: Pasquini e Zhu (2014, slide 3)

Um dos primeiros trabalhos que revelou os benefícios do TCTH para os pacientes portadores de LNH, foi o estudo PARMA, no qual demonstrou-se que o auto-TCTH em pacientes portadores de LNH que apresentaram recidiva e eram quimiossensíveis era mais eficaz e garantia maior sobrevida que o protocolo de resgate habitualmente usado (PHILIP et al., 1995).

O auto-TCTH pode ser indicado como terapêutica de primeira linha para pacientes com linfoma difuso de grandes células, também como consolidação após remissão completa em LNH agressivos de alto risco e, ainda, como terapia de indução de remissão. No entanto, pacientes primariamente refratários e com recidiva resistente, não devem ser submetidos ao auto-TCTH (BALDISSERA et al., 2010).

No caso de pacientes com LH, a grande maioria pode apresentar cura da doença com quimioterapia convencional, seguida ou não de radioterapia, sendo a remissão completa alcançada em até 70% dos pacientes (BITTENCOURT; SOUZA, 2009). No entanto, aproximadamente 10% dos pacientes apresentam recaída da doença precocemente ou não irão responder ao tratamento inicial (BITTENCOURT; SOUZA, 2009).

Em um estudo realizado em 2002, na França, os autores concluíram que o auto-TCTH pode oferecer sobrevida livre de doença (SLD) a longo prazo em subgrupo

de pacientes que apresentaram refratariedade primária, sendo superior do que terapia de resgate de segunda ou terceira linha para estes pacientes (FERMÉ et al., 2002). Dessa forma, o auto-TCTH representa 80% de possibilidade de se prolongarem as SG e SLD no grupo de pacientes refratários, em segunda remissão, quimiossensíveis, com idade inferior a 65 anos (BITTENCOURT; SOUZA, 2009).

2.4 LINFOMAS

Linfomas constituem um grupo heterogêneo de neoplasias de células linfoides, com potencial de transformação maligna em qualquer estágio de diferenciação dos linfócitos. Em geral, acometem inicialmente os tecidos linfoides, formando massas tumorais sólidas resultante do crescimento excessivo e descontrolado dos linfócitos alterados, e podem ter ou não distribuição leucêmica secundária acometendo outros locais (ARAÚJO et al., 2008; SOUZA, 2011).

Os linfomas são causadores de 3 a 4% de todos os casos de câncer em todo mundo e são considerados o quinto tumor mais comum nos Estados Unidos e Canadá (ROMAN; SMITH, 2011).

Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (Inca), no Brasil, seriam esperados aproximadamente 576 mil casos novos de câncer entre os anos de 2014 e 2015 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

No que diz respeito ao LNH, estimou-se 4.940 casos novos em homens e 4.850 em mulheres para o Brasil, no ano de 2014. O risco estimado de ocorrência da doença foi de 5,04 casos novos a cada 100 mil homens e 4,77 a cada 100 mil mulheres. Para os linfomas de Hodgkin (LH), estimou-se 1.300 casos novos em homens e 880 em mulheres. O risco estimado foi de 1,28 casos novos para cada 100 mil homens e 0,83 para 100 mil mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

O LNH compreende a maioria dos casos de linfoma (89%) e o restante são LH (BRUSAMOLINO et al., 2009).

2.4.1 Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin, assim denominado porque foi descrito pela primeira vez por Thomas Hodgkin em 1832, é uma neoplasia do tecido linfoide originada no sistema linfático e sistema retículo endotelial caracterizada histologicamente pela presença de células de *Reed-Sternberg* (RS) – células gigantes, multinucleadas ou com núcleo poliploide, em um ambiente inflamatório característico, constituído por estroma, linfócitos, histiócitos, eosinófilos e monócitos (MOZAHEB, 2013). Apenas 1% do total de células do tumor são neoplásicas, sendo a maior parte do mesmo constituído pelas células inflamatórias descritas anteriormente e fibrose. Acredita-se que tais células sejam de origem linfoide B (SOUZA, 2011).

Estimativa mundial de 2012 apontou que ocorreram 659 mil casos novos de LH, sendo 385 mil no sexo masculino e 274 mil no sexo feminino, e 254 óbitos por esse tipo de câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o LH é o décimo terceiro tipo de câncer mais frequente nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte. Nas regiões Sul e Nordeste é o décimo quarto. Enquanto para mulheres é o décimo sexto nas regiões Sudeste, Sul e Norte, e nas regiões Centro-Oeste e Nordeste é o décimo sétimo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 20 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

A incidência do LH apresenta variação etária bimodal, ou seja, apresenta um primeiro pico de incidência entre 15 e 35 anos e um segundo pico acima de 60 anos. Acredita-se que infecções virais desempenham importante etiologia no surgimento da doença, sendo que a infecção pelo EBV (vírus *Epstein-Barr*) tem sido associado a maioria dos casos, além do estilo de vida e questões ambientais que ainda estão em estudo como possíveis fatores de risco para esse câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014). O estilo de vida e as questões ambientais são fatores etiológicos para o desenvolvimento de qualquer tipo de câncer e pacientes que apresentam imunodeficiência apresentam maior risco de desenvolver a doença.

O LH é classificado em dois subtipos: linfoma de Hodgkin clássico (LHC) e linfoma de Hodgkin nodular com predominância linfocítica. O LHC se subdivide em quatro tipos: esclerose nodular, celularidade mista, depleção de linfócitos e linfoma de

Hodgkin clássico rico em linfócitos. Os subtipos esclerose nodular e celularidade mista respondem por aproximadamente 90% dos casos de LH (SPECTOR, 2004).

A doença geralmente se mostra com a presença de uma linfadenopatia indolor. Em metade dos pacientes há o aparecimento de massa mediastinal e em 25% dos casos também estão associados sintomas sistêmicos como tosse, febre, sudorese noturna e perda importante de peso corporal, tais sintomas são denominados como sintomas B (TOWNSEND e LINCH, 2012). A ausência dos sintomas sistêmicos classifica o paciente em estágio A.

Estudos afirmam que aproximadamente 10% dos pacientes com doença em estágio inicial e 30% com doença avançada serão refratários ou apresentarão recaída após o tratamento inicial (TOWNSEND e LINCH, 2012). Dessa forma, para estes pacientes refratários ou que apresentaram recidiva da doença, o auto-TCTH é considerado tratamento padrão (MINN et al., 2012), principalmente para os pacientes quimiossensíveis (BITTENCOURT e SOUZA, 2009), podendo chegar a uma sobrevida após o auto-TCTH de 65% para este grupo (TOWNSEND e LINCH, 2012).

2.4.2 Linfoma não-Hodgkin

O LNH compreende uma variedade de doenças, de etiologia desconhecida, que apresentam incidência variada de acordo com a população estudada. O risco para o desenvolvimento do LNH aumenta de acordo com o aumento da idade, sendo maior entre homens do que em mulheres. Outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença são: histórico familiar, infecção pelo EBV e infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (2014), foram estimados cerca de 390 mil casos novos e 199 mil óbitos por LNH no mundo, para o ano de 2012. As taxas de incidência do LNH aumentaram na maioria dos países desenvolvidos durante a década de 90, tanto pela melhoria do diagnóstico, quanto pela melhor classificação da doença (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o LNH é o nono tipo mais frequente de câncer nas regiões Norte e Sudeste do país. Nas regiões Sul e

Nordeste é o décimo primeiro e o décimo segundo na região Centro Oeste (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

O LNH compreende um grupo de mais de 30 doenças diferentes, com diferenças no que diz respeito a apresentação clínica assim como no prognóstico (HAMERSCHLAK et al., 2012).

De acordo com Soares (2004), a classificação dos LNH é baseada em aspectos morfológicos. Os tipos mais comuns de linfoma são os de células B e de células T, que representam 85% e 15% dos linfomas não-Hodgkin, respectivamente.

Os linfomas de células T correspondem a aproximadamente 12% dos LNH, sendo mais frequente o linfoma de célula T periférico inespecífico (A CLINICAL..., 1997; RÜDIGER et al., 2002). Provavelmente, devido a maior incidência de infecções por HTLV 1 e EBV são mais frequentes na Ásia do que no ocidente; independente da região em geral são mais frequentes que o linfoma do manto (LM) (RÜDIGER et al., 2002).

As neoplasias de células T periféricas (NCTP) caracterizam-se por serem um grupo heterogêneo de linfomas com maior dificuldade diagnóstica que os linfomas B e pior prognóstico. Estes tipos de neoplasias são originados de células T pós timo sendo conjuntamente denominadas NCTP. No Quadro 1 estão listados os principais tipos de LNH de células T.

Quadro 1 – Neoplasias de células T

<p><i>Neoplasia de células T precursoras</i> leucemia / linfoma linfoblástico T precursor</p>
<p><i>Neoplasia de células T maduras (periférica)</i></p>
<p><i>Predominante leucêmica/disseminada</i> leucemia / linfoma de células T do adulto leucemia pro-linfocítica de células T leucemia linfocítica granular de células T leucemia de células NK</p>
<p><i>Linfonodal</i> linfoma de células T periférico inespecífico linfoma de células T angioimunoblástico linfoma de grandes células anaplásico, células T/null, sistêmico</p>
<p><i>Extra-linfonodal</i> micose fungóide/Síndrome de Sézary linfoma de grandes células anaplásico, células T/null, cutâneo</p>

linfoma de células T subcutâneo panaculite-like linfoma de células T cutâneo δ -delta linfoma de células T hepatoesplênico δ -delta linfoma de células T/NK extralinfonodal, tipo nasal linfoma de células T tipo enteropático
--

Fonte: Jaffe (2009)

O linfoma de células T periférico inespecífico corresponde a 4% dos LNH e a 60 a 70% dos linfomas de células T. São neoplasias em que não é possível diferenciar histologicamente de outras entidades de células T específicas (RÜDIGER et al., 2002).

A doença apresenta-se frequentemente como doença linfonodal em pacientes com idade superior a 60 anos em estágios avançados, além de outras características de mal prognóstico como a elevação da enzima desidrogenase láctica (DHL) e massas do tipo *bulky* (RÜDIGER et al., 2002). Tais características enquadram esse grupo de pacientes em categorias de risco mais elevado (SONNEN et al., 2005).

O linfoma de células T angioimunoblástico representa cerca de 3% de todos os linfomas. Os pacientes apresentam doença progressiva com sobrevida inferior a 5 anos. Esses também apresentam linfadenopatia generalizada, febre, perda de peso e erupções na pele e frequentemente desenvolvem infecções (SOARES, 2004).

Por último, entre os LNHs de células T mais comuns, encontra-se o anaplásico. Trata-se de uma neoplasia com aspecto histológico característico definido pela expressão do marcador CD30, sendo mais frequente entre pessoas jovens, apresenta forma cutânea primária e é um linfoma de crescimento rápido, com grandes chances de cura. O linfoma anaplásico ALK negativo se assemelha ao linfoma anaplásico ALK positivo, mas difere pela presença de rearranjos cromossômicos do gene ALK (PARRILLA CASTELLAR et al., 2014).

Os LNH de células T/NK têm aspectos anatomopatológicos e história natural diferente dos LNH de células B. A maioria deste tipo de LNH poderia ser classificado como de alto grau, pois apresentam evolução clínica geralmente mais grave (SOARES, 2004).

Entre os linfomas de células B, o linfoma difuso de grandes células-B é o subtipo mais frequente. Trata-se de uma doença que corresponde de 30 a 35% dos casos de LNH. Tal linfoma é considerado agressivo porque a sobrevida é curta na ausência de tratamento adequado (HALLACK NETO et al., 2006). O envolvimento da

medula óssea nessa doença ocorre entre 11 e 27% dos casos (SAVAGE e KAHL, 2013).

O linfoma folicular (LF) ocorre com uma frequência de 20 a 30% de todos os linfomas (SAVAGE e KAHL, 2013). Cerca de 15.000 novos casos de LF são diagnosticados por ano nos Estados Unidos. Trata-se de doença incurável, com bom prognóstico. O LF é derivado de grandes células B (SAVAGE; KAHL, 2013).

O LM ocorre em aproximadamente 5% dos linfomas. Trata-se de doença incurável, com um curso clínico agressivo. A incidência do LM é mais comum em pacientes adultos e no sexo masculino. Geralmente envolve sangue periférico e medula óssea (SAVAGE; KAHL, 2013).

O linfoma de *Burkitt* (LB) representa de 1% a 2% de todos os linfomas e 35% dos linfomas em crianças. São neoplasias de rápida proliferação, apresentam acometimento extranodal comum, como massa ileocecal, rins, ovário e mama; a presença do EBV ocorre em 30% dos casos (SOARES, 2004). Esse linfoma apresenta boa resposta a quimioterapia e está entre o mais agressivo de todos os tumores malignos humanos, com início agudo, tempo de duplicação e progressão dos sintomas rápido (SAVAGE e KAHL, 2013).

No Quadro 2 estão descritos os principais tipos de linfomas de células B.

Quadro 2 – Linfomas de célula B

- Leucemia linfocítica crônica / linfoma linfocítico
- Leucemia prolinfocítica de B
- Linfoma B da zona marginal esplênico
- Tricoleucemia
- Linfoma esplênico de células B/ leucemia, inclassificável
 - *Tricoleucemia variante*
 - *Linfoma esplênico difuso da polpa vermelha, linfócitos B pequenos*
- Linfoma linfoplasmocítico
 - *Macroglobulinemia de Waldenström*
- Doenças de cadeia pesada
 - *Alpha doença das cadeias pesadas*
 - *Gamma doença de cadeia pesada*
 - *Doença de cadeia pesada Um*
- Mieloma múltiplo
- Plasmocitoma solitário do osso
- Plasmocitoma extraósseo
- Linfoma de Zona marginal extra nodal do tecido linfoide associado a mucosa (linfoma MALT)
- Linfoma da zona marginal nodal (MZL)

- *Linfoma da zona marginal nodal pediátrico*
- Linfoma folicular
 - *Linfoma folicular pediátrico*
- Linfoma centrofolicular de pele
- Linfoma de células do manto
- Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), SOE
 - *Linfoma difuso de grandes células B rico em T e histiócitos*
 - *LDGCB do sistema nervoso central*
 - *LDGCB da pele, tipo “da perna*
 - *LDGCB EBV + - do idoso*
- LDGCB associado a inflamações crônicas
- Granulomatose linfomatoide
- Linfoma de grandes células B do mediastino
- Linfoma de grandes células B intravascular
- Linfoma de grandes células B - ALK +
- Linfoma plasmablástico
- Linfoma primário de efusões
- Linfoma de grandes células B com origem na doença de Castleman multicêntrica associada ao HHV-8
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre linfoma difuso de grandes células B e linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre linfoma difuso de grandes células B e linfoma de Hodgkin clássico

Fonte: Zerbini et al. (2011)

2.5 TOXICIDADES RELACIONADAS AO TRATAMENTO

Os protocolos de condicionamento para o auto-TCTH geralmente possuem uma combinação de drogas consideradas antilinfomas, como por exemplo ciclofosfamida, etoposide, melfalan, thiotepa e carmustina (PERZ et al., 2007).

Devido a não especificidade das drogas utilizadas nos diferentes tratamentos, há maior chance de ocorrência de toxicidades. O conhecimento das toxicidades contribui para o melhor controle e prevenção, quando possível, delas (BONASSA, 2005).

Os diferentes protocolos devem ser avaliados quanto a sua eficácia e também quanto aos efeitos adversos consequentes do tratamento (SAAD et al., 2002). De acordo com o mesmo autor, o estudo quantitativo e qualitativo das toxicidades favorece a comparação entre as diferentes terapias disponíveis, além da avaliação da

terapêutica aplicada e padronização da linguagem/terminologia utilizada na avaliação de gravidade (SAAD et al., 2002).

Em relação às toxicidades ou eventos adversos, estes são considerados qualquer sinal ou sintoma desfavorável e não intencional, ou doença temporariamente associada com a utilização de um tratamento ou procedimento médico (NCI, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publica manuais desde 1979 com o intuito de estabelecer critérios para avaliar as toxicidades dos tratamentos antineoplásicos (SAAD et al., 2002). Os critérios comuns de toxicidade foram desenvolvidos pelo *National Cancer Institute* (NCI) norte-americano (SAAD et al., 2002).

Os critérios estabelecidos pelo NCI para determinação das toxicidades foram listados e descritos por gravidade e graduados de 0 (zero) a 4 (quatro), sendo zero a ausência de sintomas e quatro o risco de morte (SAAD et al., 2002). A partir de 2009, os graus de gravidade foram estratificados de 1 a 5, sendo o grau 1 (um) o mais leve e o grau 5 a morte do paciente (NCI, 2010).

Entre as toxicidades mais comumente encontradas em pacientes submetidos ao TCTH pode-se citar: toxicidade hematológica, renal, gastrointestinal (mucosite, náuseas, vômito e diarreia), hepatotoxicidade, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva, toxicidade dermatológica, alterações metabólicas, cardiotoxicidade, reações alérgicas, entre outras (BONASSA, 2005):

- *Toxicidade Hematológica* - A mielossupressão é o efeito colateral mais comum entre as drogas administradas no condicionamento do TCTH. O tecido hematopoético é o mais vulnerável às drogas citotóxicas. Isto se deve ao fato de os agentes antineoplásicos serem tóxicos para tecidos de rápida proliferação, que tenham como característica um elevado índice mitótico e ciclo celular curto, característico deste tipo de tecido. Desta forma, leucopenia, trombocitopenia e anemia são os eventos adversos comuns dos protocolos de quimioterapia (ANDRADE; SILVA, 2007).

- *Toxicidade Renal* - É definida como alteração da função renal, detectada por alteração do *clearance* de creatinina, da ureia ou alteração da creatinina. No entanto, a ureia e a creatinina podem estar normais em pacientes portadores de lesão renal (ABRAMSON et al., 2010). Pode estar associada ao uso de diferentes drogas como cisplatina, metotrexato, carboplatina, asparaginase e nitrosureias. Na literatura varia de 5 a 92% sua ocorrência devido a diferença entre os transplantes (allogênico

versus autólogo) e a falta de padronização na definição e classificação do acometimento renal. Entre os fatores causais para a ocorrência de toxicidade renal - ciclofosfamida (CY), anfortericina B, aminoglicosídeos e, ainda, a depleção do volume intravascular (BRAGA, 2013).

- *Toxicidade Pulmonar* - Os sinais e sintomas mais comuns são tosse seca, dispneia, taquipneia, taquicardia, expansão torácica incompleta, fadiga, cianose, anorexia, confusão mental, perda de peso e estertores pulmonares. Causa importante de morbidade e mortalidade após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), chegando a ocorrer em aproximadamente 30 a 60% dos pacientes, com uma taxa de óbito de 10 a 40% (MANCUZO et al., 2010). As drogas mais comumente relacionadas a este tipo de toxicidade são: ciclofosfamida, citarabina, melfalan, no entanto, com o uso da carmustina e do bussulfano, a ocorrência é significativamente maior (BONASSA, 2005).

- *Toxicidade Cardíaca* - Este tipo de toxicidade é um efeito adverso que pode ocorrer de forma aguda (durante o período de internação) ou crônica. Trata-se de uma toxicidade com importante morbimortalidade. Pode levar a insuficiência cardíaca, além de hipertensão arterial, doença tromboembólica, doenças pericárdicas, arritmias e isquemia (ADÃO et al., 2013). A manifestação inicial se dá por meio de alterações eletrocardiográficas. No entanto, a toxicidade cardíaca crônica pode se manifestar durante o tratamento ou até semanas depois, com evolução progressiva e irreversível. As principais drogas que causam este tipo de toxicidade são: doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, ciclofosfamida e o paclitaxel (BONASSA, 2005).

- *Toxicidade Cutânea* - A toxicidade dermatológica ou cutânea pode aparecer como urticária, fotossensibilidade, hiperpigmentação cutânea, alterações nas unhas, dor, alopecia, eritema e necrose tecidual secundária ao extravasamento da droga. As drogas mais comumente relacionadas às reações locais são: carmustina, dacarbazina, doxorubicina, epirubicina, gencitabina, carboplatina, epirubicina, entre outras. Quanto às reações sistêmicas, os pacientes podem apresentar *rash* cutâneo, eritema e dermatite. Reações nas mãos e pés (síndrome mão-pé) com presença de eritema, parestesia, edema, queimação e dor estão relacionadas ao uso da citarabina, metotrexato, ciclofosfamida, docetaxel, lomustina, hidroxiureia, vimblastina e etoposide (BONASSA, 2005).

- *Toxicidade Gastrintestinal* - As toxicidades gastrintestinais são subdivididas em náuseas e vômitos, diarreia e mucosite.

- Náuseas e vômitos: As náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns associados à quimioterapia sistêmica. De maneira geral, observa-se que a quimioterapia antineoplásica tem de médio a elevado potencial emetogênico (SILVA, D. R. F. et al., 2009), no entanto, dependendo da intensidade, podem afetar a condição nutricional, equilíbrio hidroeletrolítico e qualidade de vida dos pacientes (BONASSA, 2005).

- Diarreia: A diarreia é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a ocorrência de três ou mais evacuações por dia, de conteúdo amolecido ou líquido (SAAD et al., 2002). Este tipo de toxicidade pode ocorrer devido a irritação causada pelas drogas ao epitélio e mucosa gastrintestinal, além disso o efeito colateral de medicamentos como antibióticos e ainda infecções podem contribuir para a ocorrência de diarreia (CASTRO, 2014).

- Mucosite: é considerada uma toxicidade e um dos efeitos colaterais mais comuns da radioterapia e da quimioterapia, no tratamento oncológico e no TCTH. A incidência de ocorrência de mucosite pode chegar a 70% entre os pacientes submetidos ao auto-TCTH. Os quimioterápicos apresentam um efeito sobre a mucosa oral direto e indireto. O efeito direto diz respeito a ação sobre células de rápida divisão, pois muitas drogas causam destruição em células em processo de divisão ativa, ocorrendo aumento do processo de descamação e diminuição da proliferação celular, deixando a mucosa mais sensível (BONASSA, 2005). Os sinais e sintomas iniciais são descritos como eritema, edema da mucosa oral, sensação de queimação ou ardência e aumento da sensibilidade. Em seguida, surgem úlceras dolorosas, que podem estar recobertas por uma pseudomembrana, de coloração esbranquiçada ou opalescente (SANTOS et al., 2009).

- *Hepatotoxicidade* - Alterações nas enzimas hepáticas são o primeiro sinal de uma possível toxicidade relacionada a este órgão. Esta pode evoluir para hepatomegalia, icterícia, dor abdominal, resultado de uma obstrução do fluxo hepático sanguíneo, levando a uma doença anteriormente conhecida como doença veno-oclusiva hepática (DVOH) (BONASSA, 2005). Atualmente conhecida por síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS). As drogas mais relacionadas a este tipo de toxicidade são: ciclofosfamida, carmustina, lomustina, bussulfano, citarabina e cisplatina. Tal

toxicidade é comum devido ao metabolismo das drogas geralmente ocorrer no fígado (BONASSA, 2005).

A SOS é uma doença hepática causada por lesões das células endoteliais dos vasos e edema subendotelial, mas não por trombose. Na maioria dos casos, as manifestações clínicas desaparecem após alguns dias, situações mais graves 20% a 25% dos pacientes com SOS podem evoluir para o óbito (LAMEGO, 2009).

Além de toxicidades imediatas relacionadas ao tratamento, complicações tardias podem surgir, como infertilidade, disfunção gonadal, menopausa precoce e risco aumentado de tumor maligno secundário (BONASSA, 2005).

Devido ao avanço nos estudos relacionado ao TCTH, a sobrevida geral dos pacientes tem aumentado positivamente. Em consequência, o surgimento de complicações tardias relacionadas ao tratamento também apresentou maior frequência (BONASSA, 2005).

A idade média dos pacientes portadores de LH ao diagnóstico é de 35 anos; desta forma, estes apresentam risco aumentado para apresentar complicações tardias (PERZ et al., 2007).

A infecção não é considerada uma toxicidade, no entanto, é uma das principais complicações do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). As complicações infecciosas ocorrem em diferentes fases do transplante por causas diversas. A fase I compreende o período pré-enxertia; fase II após a enxertia e até 30 dias após a infusão e a fase III, que é considerada tardia (MACKALL et al., 2009; SILVA e VARKULJA, 2009). O paciente que se submete ao transplante autólogo, encontra-se sob maior risco de infecção durante as fases I e II, pois a fase III está mais relacionada à imunossupressão causada pelas medicações utilizadas para evitar a rejeição do enxerto, utilizados no transplante alogênico (MACKALL et al., 2009).

As infecções ocorrem como consequência do balanço negativo na interação do agente etiológico envolvido (mecanismos de virulência e patogenicidade) e da defesa do organismo (SILVA e VARKULJA, 2009). Uma boa condição geral, incluindo estado nutricional adequado, tratamento de doenças associadas e o bom funcionamento orgânico melhoram a capacidade de o organismo agir contra os microrganismos patogênicos e oportunistas (SILVA e VARKULJA, 2009).

2.6 PROTOCOLOS DE CONDICIONAMENTO

Existem poucos dados para determinação do melhor regime de tratamento prévio ao auto-TCTH para pacientes com diagnóstico de LH e LNH. De maneira geral, os protocolos se mantêm com combinações de drogas muito parecidas. Algumas medicações menos utilizadas podem ser uma opção terapêutica para a redução da toxicidade relacionada a alguns esquemas de condicionamento (CHEN et al., 2015).

A intensidade dos regimes de condicionamento pode variar substancialmente e o esquema deve ser selecionado de acordo com fatores relacionados a doença, tais como diagnóstico e estado de remissão, bem como as condições do paciente, incluindo idade e presença de comorbidades (GYURKOCZA; SANDMAIER, 2014).

De acordo com o CIBMTR, os regimes de condicionamento são classificados como de alta dose (mieloablativo), de intensidade reduzida e não mieloablativo (GYURKOCZA; SANDMAIER, 2014).

Os principais regimes de condicionamento incluindo somente quimioterapia são o BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e malfalan), o CBV (ciclofosfamida, carmustina, etoposide) o BEAC (carmustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamida), o LACE (lomustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamida) e, mais recentemente, o TEAM (tiotepa, etoposide, citarabina, melfalano) (HAMERSCHLAK et al., 2012).

A título de comparação de diferentes estudos, serão abordados neste trabalho o protocolo BEAM, por ser o protocolo mais utilizado nos diferentes centros, CBV por se tratar da série histórica do presente trabalho e protocolos que façam uso da Lomustina, objeto deste estudo.

2.6.1 Protocolo BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e melfalano)

O protocolo de condicionamento mais utilizado entre os europeus, seguido de auto-TCTH, é o BEAM (BITTENCOURT et al., 2010).

As toxicidades apresentadas pelos pacientes submetidos a este protocolo são, em boa parte, relacionados a carmustina, que incluem mucosite grave, náuseas, vômitos, diarreia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e a toxicidade pulmonar (RAMZI et al., 2012).

Salar e outros (2001) avaliaram diferentes protocolos de quimioterapia quanto a sua toxicidade e mortalidade relacionadas ao tratamento. Entre os protocolos avaliados, estiveram BEAM, CBV, BEAC e irradiação corporal total (ICT) associado a ciclofosfamida. Os autores afirmam que os regimes mais eficazes foram BEAM e BEAC, pois ambos foram relacionados a uma menor toxicidade hematológica e menor mortalidade (SALAR et al., 2001).

O protocolo BEAM é utilizado mundialmente e continua a ser considerado a combinação padrão para a realização do auto-TCTH, principalmente em pacientes com LH. No entanto, estudos recentes mostram que seus resultados são considerados subótimos em pacientes com tumores refratários ou de alto risco, levando a ocorrência de sobrevida livre de evento (SLE) de 30 a 50% (NIETO et al., 2013).

Estudo recente propôs a análise do impacto de diferentes tipos de condicionamento (CBV, BEAM, ICT e BuCY – bussulfan e ciclofosfamida). Tal estudo avaliou a ocorrência da síndrome pulmonar idiopática (SPI), a mortalidade relacionada ao transplante (MRT), a sobrevida livre de doença e sobrevida global (SLD e SG). Os autores afirmam que houve maior incidência de SPI em receptores de CBV e ICT em comparação aos que receberam BEAM, e a mortalidade foi semelhante entre todos os grupos (CHEN et al., 2015).

De acordo com o mesmo estudo, o impacto do regime do auto-TCTH sobre a sobrevida pós-transplante é diferente dependendo da diferenciação histológica da doença. Os autores afirmam que o protocolo BEAM foi superior aos outros em pacientes com linfoma folicular (LF) (CHEN et al., 2015).

2.6.2 Protocolo CBV (carmustina, ciclofosfamida e etoposide)

O CBV como protocolo de condicionamento seguido de auto-TCTH tem alcançado uma sobrevida de 50% em cinco anos entre os pacientes portadores de LH (STUART et al., 2001). No entanto, alguns autores afirmam que se trata de um condicionamento autolimitado devido as toxicidades pulmonares relacionadas a carmustina, que chegam a 20-30% dos pacientes (CHAO et al., 1995; STUART et al., 2001).

Segundo Salar e outros (2001), as curvas de sobrevida obtidas com o regime CBV foram menores, mas não estatisticamente diferentes quando comparado com os outros dois regimes de condicionamento mais comumente utilizados (BEAM e BEAC).

Em um trabalho para definição da dose máxima tolerada (DMT) de diferentes drogas, 58 pacientes foram submetidos a diferentes protocolos. Os autores utilizaram doses variáveis de ciclofosfamida de 4.500 a 7.200mg/m², carmustina 450-600 mg/m² e etoposide 1200 a 2000 mg/m². A dose máxima tolerada de ciclofosfamida foi de 7200 mg/m², carmustina 450 mg/m² e etoposide 2000 mg/m². As doses mais elevadas de carmustina estiveram associadas a ocorrência de pneumonia intersticial (cinco casos com dose elevada *versus* dois da dose menor, $p = 0,02$). A mortalidade também foi maior entre aqueles que receberam maiores doses de carmustina (22% *versus* 5%).

Os autores concluíram que o CBV é um protocolo com toxicidade aceitável e pode ser utilizado com uma ampla variedade de doses para os pacientes portadores de Linfoma no auto-TCTH (WHEELER et al., 1990).

Em um estudo realizado em Palermo, Itália, foram submetidos ao CBV 18 pacientes seguidos de auto-TCTH. Entre estes, três pacientes apresentaram como toxicidade a pneumopatia de moderada gravidade; um desenvolveu doença veno-oclusiva hepática; seis pacientes apresentaram remissão completa da doença e sete tiveram progressão da doença. Os autores afirmaram que o uso do CBV foi mais eficaz entre os pacientes com doença quimiossensível do que naqueles com doença resistente, demonstrando eficácia como condicionamento de linfomas seguido de auto-TCTH (PATTI et al., 1993).

De acordo com Puig e outros (2006) os regimes CBV e BEAM são os mais utilizados para realização de auto-TCTH em pacientes com linfomas. Em seu estudo, que tinha a intenção de avaliar a morbidade relacionada ao tratamento (MRT) em 113 pacientes, os autores observaram que a ocorrência de infecção e síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) foram as causas mais comuns de morte relacionada ao tratamento. Tendo ocorrido 18 mortes relacionadas ao tratamento entre pacientes do grupo CBV e duas no grupo BEAM. De acordo com os autores, a incidência de MRT foi de 25% no grupo CBV e 7% no grupo BEAM ($p = 0,02$). Assim, os autores concluíram que o pacientes do grupo CBV apresentaram maior incidência de MRT em comparação ao grupo BEAM (PUIG et al., 2006).

Em um estudo que avaliou o uso do CBV e BEAM como condicionamento em pacientes com linfoma do Manto, no qual 18 pacientes receberam CBV e 02 receberam BEAM, não houve mortalidade relacionada ao tratamento. A sobrevida global foi de em média de 48 meses e a sobrevida livre de doença foi de 29,8 meses. Após acompanhamento por 36 meses, um total de dez pacientes morreram de recorrência da doença. Os autores concluíram que o auto-TCTH foi considerado um tratamento eficaz e seguro para a consolidação em pacientes com Linfoma do Manto (SZCZEŚNIAK et al., 2013).

2.6.3 Protocolos com uso de lomustina

Apesar do primeiro estudo com uso da lomustina utilizada em protocolo de condicionamento para realização de auto-TCTH pela primeira vez ser datado de 1995, seu uso ainda foi pouco explorado.

No trabalho realizado por Chao e outros (1995), 21 pacientes foram submetidos a protocolo de condicionamento com lomustina em substituição a carmustina. A lomustina foi escalonada com dose inicial de 6 mg/kg, e aumento de 3mg/kg a cada grupo de quatro pacientes. O protocolo consistiu em lomustina (6 a 15 mg/kg, no D-6); etoposide (60 mg/kg, no D-4) e ciclofosfamida (100mg/kg, no D-2). Os autores afirmaram que a lomustina foi bem tolerada, sem toxicidade significativa. A pega da medula ocorreu em média no décimo segundo dia após o transplante. Cinco pacientes apresentaram pneumonite intersticial, no entanto, três destes já possuíam pneumonite antes do TCTH; ocorreram três óbitos. Um total de 14 pacientes apresentou remissão completa da doença. Logo, os autores consideraram o protocolo de condicionamento eficaz para o auto-TCTH em pacientes portadores de Linfoma (CHAO et al., 1995).

De acordo com Stuart e outros (2001), altas doses de CBV em combinação com TCTH autólogo atinge taxas de sobrevida de aproximadamente 50% em 5 anos. No entanto, carmustina (BCNU) apresenta toxicidade pulmonar de até 20 a 30% dependendo da dose utilizada. Os autores afirmaram que há diminuição da incidência de pneumonia intersticial, bem como um possível benefício no uso de lomustina em comparação a carmustina. Em seu estudo, 47 pacientes foram tratados com um protocolo semelhante ao CBV, com substituição da carmustina pela lomustina (15

mg/kg, no dia -6), etoposide (60 mg/kg, no dia -4) e ciclofosfamida (100 mg/kg, no dia -2). Os autores concluíram que a sobrevida global e livre de doença foi semelhante em seu estudo aos descritos na literatura quando usado o CBV. No entanto, neste estudo, ocorreram mais casos de pneumonia intersticial quando usado altas doses de Lomustina (STUART et al., 2001).

Um total de 67 pacientes foram submetidos ao protocolo LACE – lomustina (200mg/m², no D-7), etoposide (1000mg/m², durante 10 horas no D-7), ciclofosfamida (1800mg/m², em 1 hora, nos dias -4 e -3), citarabina (2000mg/m², por 12 horas nos D-6 e -5). As toxicidades mais frequentes foram: mucosite grau III-IV em 05 pacientes (8%), toxicidade renal, hepática ou cardíaca ocorreu em 6 pacientes (9%). A ocorrência de infecção seguida de óbito ocorreu em 02 pacientes (3%). Mortes não relacionadas à infecção não foram observadas. Com uma média de acompanhamento de 67 meses a sobrevida livre de doença foi de 68% em 5 anos e 60% em 10 anos. Características como a presença de sintomas B, Bulky, estadiamento, doença extranodal, envolvimento da medula ao diagnóstico, resposta ao tratamento de primeira linha, duração da primeira remissão, não tiveram impacto na sobrevida global dos pacientes. Os autores concluíram que o protocolo de condicionamento LACE é eficaz no tratamento a pacientes com linfoma de Hodgkin e que pode ser indicado independente da resposta ao tratamento inicial (PERZ et al., 2007).

No estudo realizado por Pavlů e outros (2011), 51 pacientes com linfoma de grandes células B, receberam LACE (mesmo protocolo usado por Perz e outros (2007). No referido estudo, um total de 34 pacientes (67%) encontravam-se em recaída e 17 pacientes (33%) com doença refratária primária. A sobrevida global de 5 anos foi alcançada em 47% e a sobrevida livre de doença em 42%. Os autores afirmaram que o protocolo de condicionamento LACE foi eficaz em pelo menos 50% dos pacientes que apresentaram recaída e eram quimiossensíveis e aqueles pacientes refratários também se beneficiaram desse protocolo de condicionamento (PAVLŮ et al., 2011).

Em um estudo que tentou reduzir o tempo de condicionamento em protocolo e não realizar o congelamento das células-tronco hematopoéticas, os autores fizeram uso do CEAM (lomustina, 200 mg/m² no dia -3; etoposide, 1000 mg/m², no dia -3 e -2, citarabina 1000 mg/m², nos dias -3 e -2 e melfalan 140 mg/m², no dia -1). Os autores afirmaram que o protocolo possui toxicidade semelhante ao BEAM, as mais comumente encontradas foram diarreia, mucosite grau II e III (64,5%

dos pacientes), além de náusea e vômito. Sobre a mortalidade relacionada ao transplante aos 100 dias, ocorreu em um paciente (2,2%). O tempo médio de enxertia foi de 11 dias de pega plaquetária de 14 dias. A sobrevida média livre de doença foi de 20 meses, a sobrevida global foi de 27 meses. Concluíram que o tratamento utilizando o protocolo, sem a criopreservação das CTH ,leva a um controle a longo prazo da doença para aqueles pacientes portadores de linfomas (RAMZI et al., 2012).

Um estudo retrospectivo comparou o uso do BEAM e LEAM (lomustina 200mg/m², no D-6; etoposide 800 mg/m², dividido em quatro dias e citarabina 1600 mg/m², também em quatro dias e melfalano 140 mg/m², no D-1). Neste trabalho, o tempo médio de enxertia foi similar nos dois grupos (12 dias para o grupo BEAM e 15 dias para o grupo LEAM) ($p = 0,090$); mucosite moderada e grave foi encontrada nos dois grupos, assim como diarreia e toxicidade pulmonar; no entanto, somente no grupo BEAM foi encontrado toxicidade hepática e cardíaca (SHARMA et al., 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o protocolo de condicionamento LEAM para transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes portadores de linfomas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a dose máxima tolerada de lomustina em associação a doses fixas de etoposide, citarabina e melfalan em protocolo de condicionamento para o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes com linfoma;
- Analisar as toxicidades relacionadas ao protocolo de condicionamento;
- Comparar o protocolo atual com a série histórica do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (LEAM *versus* CBV).

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo multicêntrico, do tipo coorte prospectiva, quantitativa, fase 1/2, com escalonamento clássico de dose do tipo 3:3, que teve a intenção de determinar a dose máxima tolerada de lomustina em associação com melfalano, citarabina e etoposide no condicionamento para a realização de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (auto-TCTH) em pacientes portadores de linfomas, além de identificar e analisar a ocorrência de toxicidade e a resposta ao protocolo quimioterápico.

4.2 PACIENTES

Um total de 36 pacientes consecutivos foram submetidos ao protocolo LEAM seguido de auto-TCTH. Destes, 32 foram selecionados a participar do estudo, entre novembro de 2011 e fevereiro de 2015. Foram incluídos na pesquisa pacientes portadores de linfoma submetidos ao auto-TCTH no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) (29 pacientes). Em 2014 os pacientes admitidos no Hospital Monte Sinai (Juiz de Fora) também foram incluídos no estudo e receberam o mesmo acompanhamento (4 pacientes). O Instituto de Cardiologia do Distrito Federal iniciou o uso do protocolo após fase 1 do estudo e os pacientes que foram submetidos ao protocolo foram incluídos no estudo (3 pacientes).

Para participar da pesquisa e receber o protocolo de condicionamento (lomustina, etoposide, citarabina e melfalan) os pacientes receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A); foi entregue uma via ao paciente e a outra ficou sob responsabilidade do pesquisador. Os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa e poderiam se recusar a participar, sem prejuízo ao seu tratamento. Neste período dois pacientes se recusaram a participar do estudo, sendo submetidos ao protocolo padrão da unidade (CBV – ciclofosfamida, etoposide e carmustina).

Além da concordância em participar da pesquisa, firmada pela assinatura do TCLE, foram respeitados os seguintes *critérios de inclusão*: ter idade entre 12 a 60

anos, apresentar uma *performance status* (PS) de ECOG menor que 2 e/ou *Karnofsky* (Figura 3) superior a 70% no momento da internação. Apresentar quimiossensibilidade, possuir creatinina menor que 2,0 e/ou *clearence* maior que 50 no pré-transplante ou no início do condicionamento. Era ainda necessário apresentar negatividade para o HIV e hepatite B e C, além de fração de ejeção (FE) > 50% ao ecocardiograma e volume expiratório no primeiro segundo (VEF1) > 50% avaliado por meio de prova de função pulmonar.

Figura 3 – Escala de *Performance Status* ECOG e *Karnofsky*

Escala de Zubrod (ECOG)	Escala de Karnofsky (%)
PS 0 - Atividade normal	100 - nenhuma queixa: ausência de evidência da doença
	90 - capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença
PS 1 - Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal	80 - alguns sinais ou sintomas da doença com o esforço
	70 - capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo
PS 2 - Fora do leito mais de 50% do tempo	60 - necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades
	50 - requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes
PS 3 - No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos	40 - incapaz; requer cuidados especiais e assistência
	30 - muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente
PS 4 - Preso ao leito	20 - muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de apoio ativo
	10 - moribundo, processos letais progredindo rapidamente

Fonte: Instituto Nacional de Câncer (2002, p. 191)

O *clearence* de creatinina foi calculado a partir da fórmula:

$$Cl_{Cr} = \frac{[(140 - idade) \times peso (kg)]}{72 \times creatinina\ sérica}$$

Para mulheres o resultado foi multiplicado por 0,85 (GILBERT et al., 2014).

Crítérios de exclusão: Um total de 36 pacientes foram submetidos ao protocolo de pesquisa, e 04 foram excluídos. Três pacientes apresentaram idade superior ao necessário para participar da pesquisa e uma paciente apresentou creatinina maior que 2 e *clearence* de creatinina menor que 50 no dia da internação.

Como as doses dos quimioterápicos administrados foram ajustadas para o estado clínico destes pacientes, os mesmos foram excluídos da pesquisa por se tratar de variação da dose, podendo levar a menor toxicidade em comparação aos outros pacientes

Um paciente possuía idade inferior a 18 anos e seu responsável legal (mãe) assinou o TCLE.

O presente trabalho foi aprovado no Comitê de Ética do HU-UFJF, sob o parecer de número 139-420-2011, CAAE 0102.0.420.000-11 (Anexo A).

A coleta de dados só se iniciou após aprovação do Comitê de Ética e todos os preceitos éticos e legais foram respeitados, como orienta a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2013), mantendo o sigilo, respeito ético das informações coletadas.

4.3 COLETA DE DADOS

Para a obtenção dos resultados, os dados foram coletados diariamente, a partir do primeiro dia de internação até a alta e em acompanhamento ambulatorial. Para sistematizar a coleta dos dados foi utilizado um instrumento elaborado pelo próprio pesquisador (Instrumento de Coleta de Dados – Apêndice B).

Na primeira parte do instrumento, foram coletados dados relativos às características da população estudada como: idade, sexo, diagnóstico médico, data do diagnóstico. Na segunda parte do instrumento foram coletados dados relativos a data da internação e data da infusão, início da neutropenia e fim da desta ocorrência de infecção durante a internação, uso de antibióticos, frequência do uso de hemocomponentes, data da pega plaquetária, além das toxicidades apresentadas e seu grau, ocorrência de óbitos e se esteve relacionado ao tratamento.

Foram realizados entrevista e exame físico geral diário, além de exame físico específico, na ocorrência de alguma anormalidade. Além do exame físico geral, eram avaliados registros de balanço hidroeletrólítico diário, de sinais vitais e exames laboratoriais. Os dados foram coletados pelo próprio pesquisador. Na presença de anormalidades, os sinais e sintomas eram registrados e interpretados a luz do instrumento de avaliação de toxicidades (Anexo B).

Antes do período de internação todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de mobilização, que consistia em: ciclofosfamida 1,5 g/m² no D1; G-CSF 10mcg/kg dia, por via subcutânea de 12/12 a partir do D4. A coleta das células foi realizada por meio de aférese, com coleta mínima de 2 x 10⁶ células CD34/Kg para cada paciente.

Após a alta hospitalar, os pacientes eram acompanhados no ambulatório de Hematologia do HU-UFJF. Os pacientes do Instituto de Cardiologia de Brasília foram avaliados com o mesmo instrumento de coleta de dados e foram acompanhados em ambulatório pelo médico assistente e os dados enviados por e-mail.

Para alcançar os objetivos da pesquisa, o estudo foi dividido em duas fases, a saber: (a) determinação da dose máxima tolerada (DMT) de lomustina baseado nos critérios de toxicidade e (b) avaliação das toxicidades, sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD) dos pacientes submetidos ao protocolo de condicionamento LEAM e comparação do protocolo com a série histórica do serviço com a utilização do protocolo CBV.

4.3.1 Fase 1 – Determinação da dose máxima tolerada de Lomustina baseado nos critérios de toxicidade

Foi realizado o escalonamento clássico do tipo 3:3, ou seja, em cada coorte foram incluídos três pacientes, obedecendo o critério de fila para realização do TCTH. Na observância de um paciente com TLD, três novos pacientes foram incluídos na mesma coorte. Na ausência de TLD três pacientes foram incluídos na coorte seguinte e assim sucessivamente até a dose limite.

Os estudos de fase I visam determinar a dose máxima tolerada de um determinado medicamento – determinação da dose mais elevada com uma taxa de toxicidade aceitável (JI; WANG, 2013).

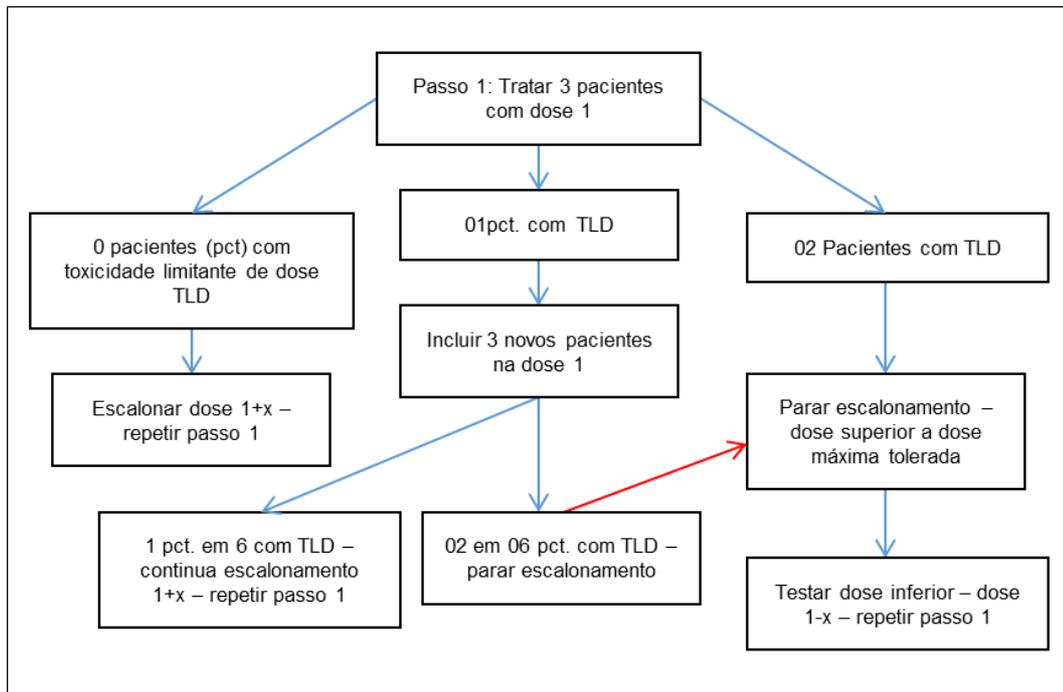
O modelo de escalonamento do tipo 3:3 é utilizado para a realização de testes em oncologia, principalmente em estudos de fase I, de escalonamento de dose de droga (JI; WANG, 2013).

Este modelo de estudo foi criado em 1997 e é considerado um delineamento metodológico prático, simples, por necessitar de pouco recurso logístico

e de julgamento, não sendo necessário análise estatística complexa, o dado obtido é intuitivo, sendo necessário reduzido número de recrutamentos (HATHER; MACKEY, 2009; JI; WANG, 2013).

Na Figura 4 é possível observar o delineamento do escalonamento do tipo 3:3.

Figura 4 – Modelo de escalonamento de dose do tipo 3:3



Fonte: Traduzido e adaptado de Ji e Wang (2013)

Tal método foi usado em 95% dos estudos clínicos em oncologia publicados nas últimas duas décadas (JI; WANG, 2013). Isto ocorre, pois, os métodos/modelos usados para monitorar um ensaio clínico geralmente requer um programa de computador que permite aos investigadores obter atribuições de dose em tempo real, apesar de ser muito eficiente, necessitaria de colaboração de inúmeras pessoas, como médico assistente, estatísticos e programadores de computador (JI et al., 2010). Desta forma, o escalonamento do tipo 3:3 é considerado um método simples e elegante de obtenção dos dados.

Este delineamento metodológico apesar de recrutar um número de pacientes menor, os estudos com maior número de pessoas participando são

considerados mais seguros com um resultado de inferência estatística mais preciso (JI; WANG, 2013).

As doses das drogas utilizadas em cada coorte estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3 – Doses das drogas utilizadas por coorte

Coorte	Drogas e doses			
L200	Lomustina 200mg/m ² Dose única (D-4)	Etoposide 1000mg/m ² Em 10 horas (D-3)	Citarabina 4000mg/m ² 12/12 horas (D-2)	Melfalan 140mg/m ² Dose única (D-1)
L400	Lomustina 400mg/m ² 12/12 horas (D-4)	Etoposide 1000mg/m ² Em 10 horas (D-3)	Citarabina 4000mg/m ² 12/12 horas (D-2)	Melfalan 140mg/m ² Dose única (D-1)
L300	Lomustina 300mg/m ² 12/12 horas (D-4)	Etoposide 1000mg/m ² Em 10 horas (D-3)	Citarabina 4000mg/m ² 12/12 horas (D-2)	Melfalan 140mg/m ² Dose única (D-1)

Fonte: A autora

A dose máxima tolerada é aquela maior dose de um agente biologicamente ativo administrado durante um estudo. A dose máxima tolerada foi definida por presença de toxicidade limitante de dose (TLD).

A TLD foi considerada quando não houve enxertia medular ou de plaquetas após 30 dias da infusão das células-tronco hematopoéticas (CTH), presença de toxicidade grau 4 (não hematológica), ou toxicidade grau 3 (que não hematológica, febre, infecção, *rash* cutâneo, fadiga, mucosite, toxicidade relacionada a desequilíbrio eletrolítico, desidratação, dor, intolerância à glicose, toxicidade pulmonar) e, ainda, toxicidade aguda relacionada ao tratamento ou ocorrência de morte independente da causa.

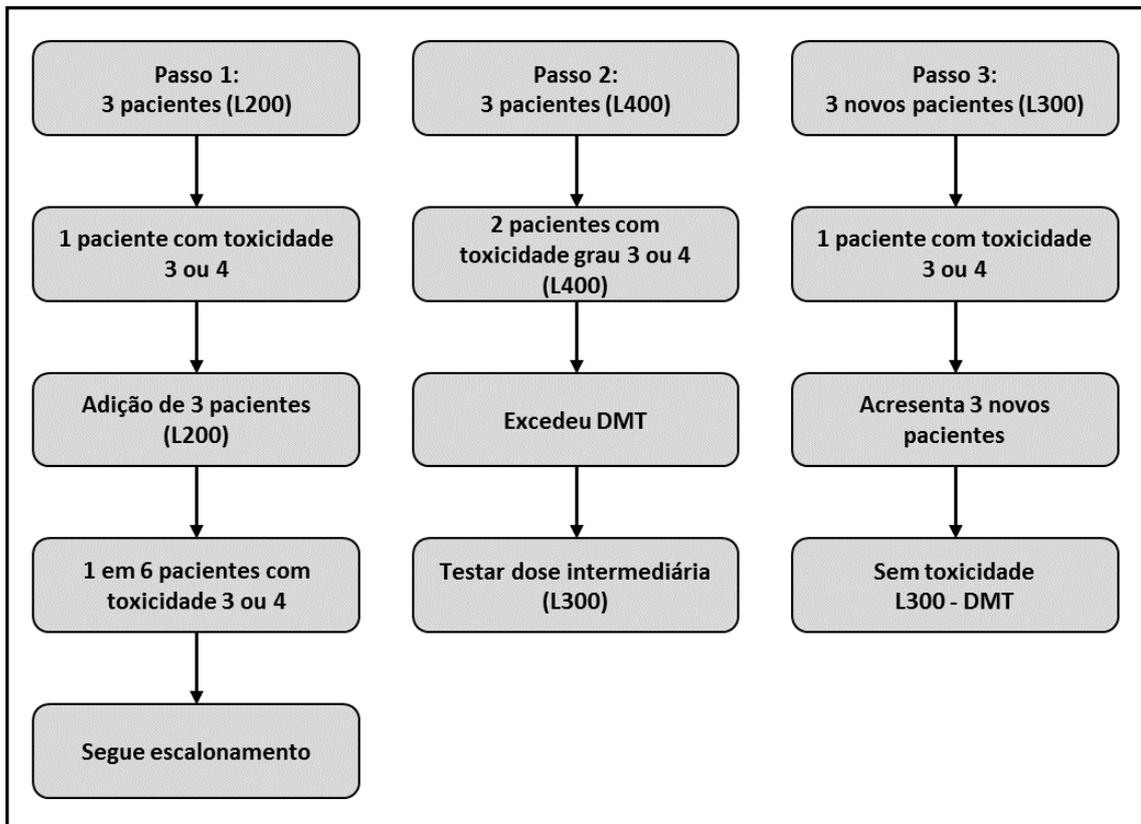
Na presença de dois ou mais sujeitos com TLD na mesma coorte, a dose foi considerada maior que a dose máxima tolerada (DMT) e a dose imediatamente inferior foi considerada a DMT.

Um total de três pacientes foram submetidos a coorte L200 (200mg/m² de lomustina), um paciente apresentou TLD; mais três pacientes foram incluídos na

mesma coorte. Dois pacientes foram submetidos a coorte L400 (400mg/m² de lomustina), ambos apresentaram TLD. Foi criada uma coorte intermediária anterior L300 (300mg/m² de lomustina) e três novos pacientes foram incluídos a esta coorte. Um paciente apresentou TLD e mais três pacientes foram incluídos na mesma coorte.

Na Figura 5, está descrito o algoritmo de escalonamento de dose utilizado.

Figura 5 – Descrição do algoritmo de escalonamento de dose utilizado



Fonte: A autora

Na primeira fase do estudo a dose de 300mg/m² de lomustina foi considerada como dose máxima tolerada pelos pacientes portadores de linfoma submetidos a auto-TCTH, em associação com etoposite, citarabina e melfalan para realização do condicionamento.

A infusão das células-tronco hematopoéticas ocorreu no D0 (zero), 24 horas após a administração do melfalan.

4.3.2 Fase 2 – Avaliação das toxicidades, sobrevida global e sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos ao protocolo de condicionamento LEAM e comparação do protocolo com a série histórica que recebeu o protocolo CBV

Na segunda fase do estudo, os pacientes foram avaliados quanto a presença de toxicidade e a resposta ao protocolo quimioterápico, assim como sobrevida global e livre de progressão da doença.

Para caracterização dos pacientes e a título de comparação dos dados foram coletados dados relacionados à doença do paciente como: diagnóstico médico, subtipo histológico da doença, estágio na época da realização do tratamento, tratamentos anteriores, dados relativos ao estado do paciente como *performance status*, idade, sexo, presença de comorbidades, histórico social, presença de sintomas B e *Bulky*, realização de radioterapia, tratamentos anteriores a internação, número de quimioterapias anteriores, tempo entre recidivas, LDH, quimiossensibilidade, entre outros.

As toxicidades foram classificadas obedecendo os Critérios Comuns de Toxicidade, versão português “NCI CTC Versão 2.0 – versão brasileira de janeiro de 2002 (Anexo B) (SAAD et al., 2002). Os pacientes mantiveram acompanhamento ambulatorial em 30, 60, 90 dias, seis meses e um ano após o TCTH, com o intuito de avaliar o seguimento relacionado ao tratamento, assim como a sobrevida dos mesmos.

Os dados foram comparados a série histórica do serviço. O Serviço de Transplante de Medula Óssea do HU-UFJF foi criado em 2004 e desde o início de suas atividades até abril de 2015, um total de 71 pacientes, com diagnóstico de linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin foram submetidos ao protocolo CBV (carmustina, etoposide e ciclofosfamida). Dentro os pacientes da série histórica, foram incluídos no estudo 67 pacientes. Foram excluídos do estudo, um total de quatro pacientes, dos quais não foi possível recuperar os dados, pois a coleta foi realizada de forma retrospectiva, por meio de análise de prontuário.

4.4 DEFINIÇÕES

Os pacientes foram classificados de acordo com o estadiamento por meio dos critérios de Ann Arbor sendo agrupados em estágio I e II ou III e IV. Na Figura 6 estão descritos os critérios de estadiamento para linfomas utilizados para classificação dos pacientes submetidos ao estudo.

Figura 6 – Estadiamento para linfomas baseado nos critérios de Ann Arbor

Estadiamento	Região envolvida
Doença limitada	
I	Apenas um linfonodo (I) ou um sítio extra-linfático (IE).
II	Duas ou mais cadeias de linfonodos do mesmo lado do diafragma (II) ou uma ou mais cadeias de linfonodos com extensão local extra-linfática do mesmo lado do diafragma (IIE).
Doença avançada	
III	Linfonodos em ambos os lados do diafragma (III), podendo ou não estar acompanhados de extensão extra-linfática (IIIE).
IV	Envolvimento de órgãos extra-linfáticos.
Subclassificação	
A	Ausência de sintomas sistêmicos.
B	Presença de, pelo menos, um dos sintomas: perda de peso maior que 10% do peso basal em seis meses, febre (> 38 °C) recorrente e sudorese noturna.
Doença “bulky”	Massa que excede 10 cm no seu maior diâmetro ou massa mediastinal que ultrapasse um terço do diâmetro transversal torácico (ralo X ântero-posterior ao nível de T5-T6).

Fonte: Hamerschlak et al. (2012, p. 100)

Para a análise, os pacientes foram considerados quimiossensíveis previamente ao tratamento quando apresentaram remissão completa ou parcial da doença. O tempo de acompanhamento para determinação do status do paciente foi de seis meses.

O paciente foi considerado em RC quando ocorreu o desaparecimento completo e toda evidência clínica de doença e sintomas, negatização de PET-SCAN pós-tratamento ou tomografia computadorizada negativa; redução de linfonodos e massas nodais para o tamanho normal, baço e/ou fígado não palpável e negatização de biópsia da medula óssea anteriormente positiva (CHESON et al., 2007).

Foi considerado remissão parcial (RP) quando da ocorrência de diminuição de pelo menos 50% dos diâmetros em massas nodais, ausência de aumento de linfonodos, baço ou fígado (CHESON et al., 2007).

A data de início da neutropenia foi considerada quando houve contagem da leucometria global inferior a $1000/\text{mm}^3$, ou neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$. A data de fim da neutropenia foi definida quando na contagem da leucometria global igual houve um número igual ou maior a $1000/\text{mm}^3$ e/ou neutrófilos superior a $500/\text{mm}^3$ por dois dias consecutivos.

A determinação da pega de plaquetas foi considerada quando a contagem das mesmas se apresentou maior ou igual a $20.000/\text{mm}^3$.

Para determinação da sobrevida livre de progressão da doença (SLD), foi definido paciente com progressão da mesma quando houve o aparecimento de qualquer nova lesão maior que 1,5 cm em qualquer eixo, durante ou ao término do tratamento, mesmo quando houve diminuição de outras lesões e aumento em pelo menos 50% de alguma lesão (CHESON et al., 2007).

A SG foi definida como o tempo entre o TCTH até a morte por qualquer causa. A SLD consistiu no tempo decorrido entre o início do tratamento (data do TCTH) e a recidiva da doença ou morte por qualquer causa (CHESON et al., 2007). Os pacientes também foram ser censurados quando ocorreu a perda do seguimento, sendo a data da última consulta o momento da censura. O mesmo fato também ocorreu após 36 meses de acompanhamento ambulatorial. Para os casos em que não foi possível obter a data da recidiva foi considerada a data da recidiva como a data do óbito ou da última avaliação.

Após o tratamento (TCTH), os pacientes foram classificados como presença de remissão completa, remissão parcial e com doença em progressão, obedecendo aos mesmos critérios estabelecidos na literatura (CHESON et al., 2007).

Para determinar o status do paciente após o TCTH, os mesmos foram submetidos a PET-SCAN entre três e seis meses após o tratamento.

Quando não era possível a realização do PET-SCAN, os pacientes realizaram tomografia computadorizada (TC). Para avaliação da situação da doença foram utilizados os critérios de Cheson de 1999 e 2007 (CHESON et al., 1999, 2007).

Para determinação de falência ovariana precoce foi considerando a presença de menopausa antes dos 40 anos. A menopausa foi definida como a cessação de pelo menos um ano da menstruação após a realização do TCTH, na

ausência de gravidez, amamentação em pacientes que não estivessem em uso de progesterona ou medicamentos que causassem amenorreia ou ainda que tivessem sido submetidas a remoção cirúrgica do útero ou ovários (van der KAAIJ, et al., 2012).

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Após coletados, os dados foram digitados e avaliados em programa estatístico (*Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS, versão 19,0, para Mac).

Foram calculadas médias, medianas, máximo e mínimo, além de teste T para variáveis numéricas. Para as variáveis categóricas, foram realizadas as medidas de frequência, teste qui-quadrado e teste Fisher, quando aplicado.

O resultado foi considerado estatisticamente significativo quando o valor de p foi igual ou menor que 0,05 no teste bicaudal.

A SG e SLD foram calculadas por meio do método de Kaplan–Meier e regressão de Cox.

Para as análises que foram consideradas estatisticamente significativas, foi realizada análise multivariada por meio de regressão linear. E para as sobrevidas foi realizada regressão de Cox.

5 RESULTADOS

5.1 DETERMINAÇÃO DA DOSE MÁXIMA TOLERADA DE LOMUSTINA

Para a execução da fase 1 do estudo, determinação da dose máxima de lomustina, foram incluídos 14 pacientes, sendo seis pacientes na coorte L200 (lomustina 200mg/m²), dois pacientes na coorte L400 (lomustina 400mg/m²) e seis na coorte L300 (Lomustina 300mg/m²).

O protocolo de condicionamento era composto de Lomustina administrada no D-4 – dose conforme a coorte, e demais medicações com as seguintes doses: etoposide 1000mg/m² no D-3, citarabina 4000mg/m² no D-2 e melfalan 140mg/m² no D-1. A infusão da CTH ocorreu no D0 (zero), com tempo mínimo de 24 horas após a administração do Melfalan.

A idade média encontrada foi de 36 anos (16-58). Seis pacientes encontravam-se em remissão parcial (RP) e oito em remissão completa (RC) no momento do auto-TCTH durante a execução da primeira fase do estudo.

Três pacientes foram incluídos na coorte L200 e, como um (33,3%) apresentou toxicidade limitante de dose (TLD) (óbito por sepse), foi necessário incluir mais três pacientes nesta coorte. Na coorte L400, 2/2 (100%) pacientes apresentaram TLD (toxicidade gastrointestinal grau 4 e Síndrome obstrutiva sinusoidal grau 3), esta coorte foi considerada com dose superior a dose máxima tolerada. Sendo criada coorte com dose intermediária da droga, coorte L300.

As características encontradas dos pacientes submetidos a fase 1 do estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Frequência absoluta e percentual da caracterização dos pacientes para determinação da dose máxima tolerada de lomustina

Características	n	%
<i>Sexo</i>		
Masculino	8	57,1
Feminino	6	42,9
<i>Diagnóstico médico</i>		
Linfoma de Hodgkin	8	57,1
Linfoma não-Hodgkin	6	42,9
<i>Subtipo histológico</i>		
Esclerose nodular	7	50,0
Celularidade mista	1	7,1
Difuso de grandes células B	2	14,1
Linfoma do manto	2	14,1
Folicular	1	7,1
Célula T periférico	1	7,1
<i>Bulky*</i>		
Sim	8	57,1
Não	6	42,9
<i>Status</i>		
Remissão completa	8	57,1
Remissão parcial	6	42,9

Fonte: A autora

Nota: *Massa que excede 10 cm no seu maior diâmetro, ou ultrapasse 1/3 do diâmetro transversal torácico (BRUSAMOLINO et al., 2009).

Para avaliação da dose máxima tolerada de lomustina, foram avaliadas as toxicidades dos pacientes e graduadas em zero – ausente a toxicidade até grau 4. As principais toxicidades observadas nos pacientes na primeira fase do estudo estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência absoluta e percentual das toxicidades dos pacientes para determinação da DMT de lomustina

Toxicidade	n	%
<i>Mucosite</i>		
Ausente	10	71,4
Grau I	2	14,2
Grau II	1	7,1
Grau III	1	7,1
<i>Toxicidade gastrointestinal</i>		
Ausente	5	35,7
Grau I	4	28,5
Grau II	2	14,2
Grau III	3	21,4
<i>Toxicidade cutânea</i>		
Ausente	13	92,9
Grau I	1	7,1
<i>Toxicidade renal</i>		
Ausente	13	92,9
Grau I	1	7,1
<i>Toxicidade neurológica</i>		
Ausente	13	92,9
Grau I	1	7,1
<i>Síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS)</i>	2	14,2
<i>Infecção</i>	7	50,0

Fonte: A autora

Seis pacientes participaram da coorte L200 e como 1/6 (16.5%) apresentou TLD (óbito por sepse) foi necessário incluir mais três pacientes nesta coorte. Na coorte L400, 2/2 (100%) pacientes apresentaram TLD (toxicidade gastrointestinal grau 4 e Síndrome obstrutiva sinusoidal). Como 400mg/m² de lomustina mostrou-se superior à DMT, outra coorte com lomustina na dose de 300mg/m² (L300) foi avaliada e dos três pacientes inicialmente analisados, 1/3 (33.3%) apresentou toxicidade neurológica grau 4 reversível, sendo necessária a inclusão de mais três pacientes nesta coorte. Ao final determinou-se a dose de 300mg/m² como a DMT de lomustina.

Ao final, determinou-se a dose de 300mg/m² como a DMT de lomustina neste protocolo. Os demais pacientes foram tratados com dose de lomustina de

300mg/m² no D-4, seguido de etoposide 1000mg/m² no D-3, citarabina (ara-c) 4000mg/m² no D-2 e Melfalan 140mg/m² no D-1.

A criação do protocolo, assim como a definição da dose máxima de lomustina, foram publicados em revistas indexadas (Apêndices C e D).

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO PROTOCOLO LEAM

Após a determinação da DMT de lomustina os demais pacientes foram incluídos na coorte L300, totalizando 32 pacientes submetidos ao protocolo LEAM (lomustina, etoposide, citarabina e melfalan), no período de novembro de 2011 a abril de 2015 – data do encerramento da coleta dos dados.

Na Tabela 3, estão descritas as frequências dos pacientes em cada coorte, de acordo com a dose de lomustina utilizada.

Tabela 3 – Frequência absoluta e percentual de pacientes por coorte de dose de lomustina

Dose de lomustina	n	%
L200	6	18,8
L400	2	6,2
L300	24	75,0
Total	32	100,0

Fonte: A autora

Legenda: L200 – 200mg/m² de lomustina

L300 – 300mg/m² de lomustina

L400 – 400 mg/m² de lomustina

A idade média dos pacientes submetidos ao protocolo foi de 35,5 anos, com idade mínima de 16 e máxima de 56 anos.

Quanto aos procedimentos de aférese (coleta de célula tronco hematopoética de sangue periférico), foram realizadas em média 1,47 procedimentos por paciente com mediana de um, com mínimo de um procedimento e máximo de quatro aféreses. O número de células coletadas foi em média de 6,13 x10⁶ cel/kg.

Quando avaliado o tempo de neutropenia, foi possível observar que o tempo médio de início se deu no D+3, com o início mais precoce no D0 e mais tardiamente no D+5. O tempo médio do fim da neutropenia ocorreu no D+11, sendo o mais precoce ocorrido no D+8 e o mais tardio no D+20. O tempo médio de duração da neutropenia foi de 8,2 dias, sendo o mínimo de 6 dias e máximo de 17 dias.

A pega plaquetária ocorreu em média em 14 dias, com variação de 9 a 27 dias pós auto-TCTH.

O tempo médio de internação foi de 20,3 dias sendo que a alta mais precoce ocorreu em 15 dias e o paciente que permaneceu maior tempo internado obteve alta em 70 dias.

Entre os 22 pacientes que fizeram radioterapia, sete (21,9%) a realizaram no mediastino, um paciente realizou em região cervical, um em região inguinal e um em região ocular.

Um paciente apresentava como comorbidade hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus* (3,1%). Um paciente realizou esplenectomia antes do tratamento (3,1%). Todos os pacientes submetidos ao protocolo encontravam-se com *performance status* superior a 90%.

Na Tabela 4, estão descritas as características da população que recebeu o protocolo LEAM.

Tabela 4 – Frequência absoluta e percentual das características da população submetidos ao protocolo LEAM

Características	n	%
<i>Sexo</i>		
Masculino	22	68,8
Feminino	10	31,2
<i>Diagnóstico</i>		
Linfoma de Hodgkin	19	59,4
Linfoma não-Hodgkin	13	41,9

Continua

Conclusão

Características	n	%
<i>Subtipo histológico</i>		
LH esclerose nodular	15	46,9
LH celularidade mista	4	12,5
LNH difuso de grandes células	3	9,4
LNH linfoma t periférico	2	6,3
Linfoma do manto	5	15,6
Linfoma folicular	1	3,1
Linfoma anaplásico	2	6,3
<i>Status</i>		
Remissão completa	12	37,5
Remissão parcial	16	50,0
Refratário	4	12,5
<i>Stadio</i>		
I	1	3,1
II	12	37,5
III	12	37,5
IV	7	21,9
<i>Sintomas B</i>		
Sim	22	68,8
Não	10	31,2
<i>Radioterapia prévia</i>		
Sim	22	68,8
Não	10	31,2
<i>Bulky*</i>		
Sim	22	68,8
Não	10	31,2
<i>Quimioterapia prévia ao TCTH</i>		
Até 2 protocolos	30	93,7
Mais que 2 protocolos	2	6,3
<i>Tempo para recidiva a época do TCTH</i>		
<1 ano	18	57,3
>1 ano	10	31,2
> 5 anos	4	12,5

Fonte: A autora

Nota: *Massa que excede 10 cm no seu maior diâmetro, ou ultrapasse 1/3 do diâmetro transversal torácico (BRUSAMOLINO et al., 2009)

5.3 TOXICIDADES RELACIONADAS AO PROTOCOLO LEAM

Foram identificadas toxicidades de diferentes intensidades durante a realização do protocolo, conforme pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 5 – Frequência absoluta e percentual de toxicidades encontradas nos pacientes submetidos ao protocolo LEAM

Toxicidade	n	%
<i>Mucosite</i>		
Ausente	15	46,9
Grau I	11	34,4
Grau II	4	12,5
Grau III	2	6,3
<i>Toxicidade pulmonar</i>		
Ausente	30	93,8
Grau I	1	3,1
Grau III	1	3,1
<i>Toxicidade gastrintestinal</i>		
<i>Vômito</i>		
Ausente	18	56,3
Grau I	12	31,3
Grau II	4	12,5
<i>Diarreia</i>		
Ausente	10	31,3
Grau I	5	15,6
Grau II	10	31,3
Grau III	7	21,9
<i>SOS</i>		
Ausente	29	90,6
Grau I	1	3,1
Grau II	2	6,3
<i>Toxicidade renal</i>		
Ausente	30	93,7
Grau II	1	3,1
Grau IV	1	3,1

Continua

Conclusão		
Toxicidade	n	%
<i>Toxicidade cutânea</i>		
Ausente	21	65,6
Grau I	5	15,6
Grau II	6	18,8
<i>Dor</i>		
Ausente	22	68,8
Grau I	5	15,6
Grau II	5	15,6
<i>Toxicidade neurológica</i>		
Ausente	31	96,9
Grau III	1	3,1

Fonte: A autora

As toxicidades cardíacas, de eletrólitos e alérgica, não foram observadas entre os pacientes submetidos ao protocolo LEAM.

A toxicidade mais frequentemente encontrado foi a diarreia, tendo ocorrido em 22 pacientes (68,8%), sendo que o grau mais frequentemente encontrado o 2, em 10 pacientes (31,3%). Um total de sete pacientes (21,9%) apresentaram diarreia grau 3.

Outra toxicidade comum foi a mucosite, tendo corrido em 17 pacientes, sendo que os graus mais frequentemente encontrados foram os graus 1 e 2 (11 pacientes, 34,4% e 04 pacientes, 12,5%, respectivamente). De acordo com Saad e outros (2002), a mucosite grau 1 ocorre na presença de úlceras indolores e irritabilidade e sensibilidade na ausência de úlceras, grau 2 na presença de eritema doloroso e úlceras, mas o paciente é capaz de deglutir, grau 3 presença de úlcera, eritema doloroso e extenso e incapacidade de deglutir sólidos e grau 4 na presença de ulceração grave e incapacidade de se alimentar. Na Fotografia 1 encontra-se o registro fotográfico da forma mais comum deste tipo de toxicidade encontrada durante a pesquisa.

Fotografia 1 – Mucosite grau 2 registrada



Fonte: A autora

A dor descrita como toxicidade em 31,2% dos pacientes, esteve relacionada a dor abdominal relacionada a diarreia em todos os pacientes analisados.

A toxicidade cutânea, também frequente entre os pacientes analisados, esteve presente em 11 pacientes (34,4%), sendo que houve cinco casos de toxicidade cutânea grau 1 (15,6%), com presença de lesões localizadas e seis casos grau 2 (18,8%) com lesões disseminadas, associado a ocorrência de prurido. Nas Fotografias 2, 3 e 4 tem o registro dos tipos de lesões cutâneas encontradas.

Na Fotografia 2, é possível observar lesões cutâneas localizadas em três diferentes pacientes.

Fotografia 2 – Lesão localizada, sem prurido



Fonte: A autora

Legenda: A - Lesão próximo ao sítio de inserção do cateter

B - Lesão localizada em tórax

C - Lesão localizada em membro superior direito

Na Fotografia 3, encontra-se presença de lesões cutâneas sistêmicas, registradas em um único paciente, no entanto, com ausência de prurido.

Fotografia 3 – Lesão cutânea difusa, em um mesmo paciente, com presença de prurido



Fonte: A autora

Legenda: A - em abdome
B – Cabeça
C – Tórax

Na Fotografia 4, é possível observar lesões cutâneas em grande área corporal e presença de prurido generalizado.

Fotografia 4 – Lesão cutânea generalizada em mesmo paciente em tórax e abdome com presença de prurido



Fonte: A autora

Todos os pacientes desenvolveram neutropenia febril. Entre estes, 16 (50%) apresentaram infecção durante o período da internação, sendo que o tipo de infecção mais frequente foi o relacionado ao cateter, em 12 casos (37,5%), seguido de sepse em três pacientes (9,4%) e pneumonia em outros três (9,4%). Dois apresentaram candidíase oral (6,2%), um apresentou infecção intestinal (3,1%), um desenvolveu infecção de foco urinário (3,1%) e um apresentou reativação do citomegalovírus (3,1%). Um total de 8 apresentou mais de um tipo de infecção.

Quando foi analisado o número de transfusões que os pacientes receberam, a maioria não recebeu concentrado de hemácias (CHM) (18 pacientes, 56,2%) e três pacientes (9,3%) não necessitaram nem de CHM, nem de concentrado de plaquetas. A média de transfusões de CHM foi de 1,5 unidade por paciente e 2,6 para plaquetas.

5.4 RESPOSTA AO TRATAMENTO LEAM

Dos 32 pacientes submetidos ao protocolo LEAM, três pacientes (9,3%) foram a óbito durante o período do tratamento – Mortalidade relacionada ao tratamento (MRT); destes, dois pacientes por sepse (6,2%) e um (3,1%) por complicações relacionada ao tratamento (SOS, infecção sistêmica por cândida e sangramento).

Na Tabela 6, encontra-se o status atual dos pacientes e as principais complicações após a alta (fim da coleta dos dados em maio de 2015).

Tabela 6 – Frequência absoluta e percentual do status atual dos pacientes submetidos ao protocolo LEAM e complicações pós-tratamento

Descrição	n	%
<i>Status</i>		
Remissão completa	22	68,8
Recidiva	5	15,6
Óbitos geral*	5	15,6
<i>Complicações</i>		
Menopausa	2	6,2
Herpes zoster	1	3,1
Colite pseudomembranosa	1	3,1
Micose	1	3,1
Íleo paralítico	1	3,1

Fonte: A autora

Nota: Óbitos geral* – refere-se a todos os casos de óbito (durante o período de internação e aqueles que ocorreram após a alta hospitalar)

Um total de 22 pacientes (68,8%) apresentou remissão completa após o tratamento.

Em relação às complicações tardias pós-transplante, apenas seis pacientes (19,2%) a apresentaram. A complicação tardia mais frequente foi a menopausa precoce, tendo ocorrido em duas pacientes jovens (6,2%).

5.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS PROTOCOLOS CBV E LEAM

Ao comparar os pacientes submetidos ao protocolo LEAM (lomustina, etoposide, citarabina e melfalan) com a série histórica do serviço com pacientes submetidos ao CBV (ciclofosfamida, etoposide e carmustina), as características encontradas entre os grupos foram semelhantes quanto ao sexo, diagnóstico médico e idade.

As características dos pacientes nos dois grupos podem ser observadas na Tabela 7. Um total de 32 pacientes foram submetidos ao protocolo LEAM e 67 pacientes foram submetidos ao protocolo CBV.

Tabela 7 – Frequência absoluta e percentual das características dos pacientes de acordo com o protocolo de condicionamento utilizado

Características	LEAM		CBV		p
	n	%	n	%	
<i>Sexo</i>					0,555
Feminino	10	31,3	25	37,3	
Masculino	22	68,8	42	62,7	
<i>Diagnóstico Médico</i>					0,644
Linfoma de Hodgkin	19	59,4	43	64,2	
Linfoma não-Hodgkin	13	40,6	24	35,8	
<i>Stadio</i>					0,378
1 e 2 (doença limitada)*	13	40,6	21	35,0	
3 e 4 (doença avançada)*	19	59,4	39	65,0	
<i>Status</i>					0,953
Remissão completa	12	37,5	23	34,3	
Remissão parcial	16	50,0	35	52,2	
Refratário	4	12,5	09	13,4	
<i>Radioterapia prévia ao tratamento</i>					0,200
Não	22	68,8	37	55,2	
Sim	10	31,3	30	44,6	
<i>Quimioterapia prévia ao tratamento</i>					0,015
Até 2	30	93,8	48	72,7	
Mais que 2	2	6,3	18	27,3	

Fonte: A autora

Nota: Estadiamento definido segundo classificação de Ann Arbor (HAMERSCHLAK et al., 2012)

A idade média encontrada nos dois grupos foi de 35,4 anos no grupo LEAM e 33,4 no grupo CBV ($p = 0,487$).

A única característica prévia diferente entre os grupos foi o número de quimioterapias prévias ao transplante. Um número maior de pacientes fez mais que duas quimioterapias prévias no protocolo CBV, enquanto a maioria dos pacientes do grupo LEAM fizeram até duas quimioterapias ($p = 0,015$).

Quando avaliado o número de pacientes que fizeram uso de rituximabe previamente ao TCTH, um total de 06 pacientes do grupo LEAM (18,8%) fizeram uso desta medicação *versus* 7 pacientes do grupo CBV (10,8%). No entanto, não foi observado diferença estatisticamente significativa ($p = 0,218$).

Na Tabela 8 é possível comparar os grupos de acordo com o protocolo de condicionamento e o subtipo histológico encontrado nos pacientes analisados.

Tabela 8 – Frequência absoluta e percentual do subtipo histológico de acordo com o protocolo de condicionamento utilizado

Diagnóstico	LEAM		CBV	
	n	%	n	%
<i>Linfoma de Hodgkin</i>				
Esclerose Nodular	15	46,9	33	50,0
Celularidade Mista	4	12,5	11	16,7
<i>Linfoma não-Hodgkin</i>				
Difuso de grandes células B	3	9,4	14	21,2
Linfoma T periférico	2	6,3	3	4,5
Linfoma do Manto	5	15,6	3	4,5
Folicular	1	3,1	–	–
Burkitt	–	–	1	1,5
Anaplásico	2	6,3	1	1,5

Fonte: A autora

É possível observar que no grupo CBV não houve nenhum paciente com o subtipo de LNH Folicular. O mesmo ocorreu no grupo LEAM quanto ao subtipo Burkitt. No entanto, é possível observar uma frequência maior de pacientes com linfoma do manto no grupo LEAM, quase três vezes maior que no grupo CBV percentualmente.

Quando estratificamos os pacientes considerados refratários a época da realização do transplante, um total de cinco pacientes do grupo CBV eram refratários

e tinham diagnóstico LH do tipo esclerose nodular (7,4%) e dois eram celularidade mista (2,9%) outros dois eram refratário e tinham diagnóstico de LNH difuso de grandes células B (2,9%). No grupo LEAM dois pacientes (6,2%) eram refratários e tinham diagnóstico de LH esclerose nodular, um paciente era LNH difuso de grandes células B (3,1%) e um era LNH do tipo Manto (3,1%).

O número de células infundidas nos pacientes do grupo LEAM foi em média maior que a média de células infundidas nos pacientes do grupo CBV, ($6,2 \times 10^6/\text{kg}$ contra $3,7 \times 10^6/\text{kg}$) ($p = 0,002$).

Quanto ao tempo médio de início da neutropenia, os pacientes do grupo CBV ficaram neutropênicos mais precocemente D0 (D zero), enquanto que entre os pacientes do protocolo LEAM a neutropenia iniciou em média no D+3 ($p = 0,000$). O fim da neutropenia ocorreu no grupo CBV no D+12 e no grupo LEAM, no D+11 ($p = 0,035$). Consequentemente, o tempo de duração da neutropenia foi menor no grupo LEAM (8,1 dias) que no grupo CBV (11,8 dias) ($p = 0,000$).

O tempo médio de dias de uso de fator estimulador de granulócitos (G-CSF) também foi menor no grupo LEAM em comparação ao grupo CBV (7,7 dias *versus* 9,6, respectivamente) ($p = 0,004$).

O tempo de internação foi de 23,6 dias no grupo CBV e 20,3 dias no grupo LEAM ($p = 0,131$). Para a determinação do tempo de internação foram excluídos aqueles pacientes que foram a óbito durante o período de internação. Quando incluídos, os pacientes do grupo CBV permaneceram em média 24 dias internados e os do grupo LEAM, 20 dias ($p = 0,067$).

As toxicidades apresentadas pelos pacientes durante o período de internação por tipo de condicionamento utilizado estão descritas na Tabela 9.

Tabela 9 – Frequência absoluta e percentual das toxicidades de acordo com o tipo de condicionamento

Toxicidade	LEAM		CBV		p
	n	%	n	%	
<i>Mucosite</i>					0,442
Sim	17	53,1	33	49,3	
Não	15	46,9	34	50,7	
<i>Grau de mucosite¹</i>					0,317
Leve	15	46,9	23	34,3	
Grave	2	6,3	10	14,8	
<i>Toxicidade pulmonar</i>					0,184
Sim	2	6,3	10	14,9	
Não	30	93,8	57	85,1	
<i>SOS²</i>					0,606
Sim	3	9,4	6	9,0	
Não	29	90,6	61	91,0	
<i>Diarreia</i>					0,120
Sim	22	68,8	35	52,2	
Não	10	31,3	32	47,8	

Fonte: A autora

Notas: ¹ Grau de mucosite leve – Grau de mucosite I e II
 Grau de mucosite grave – Grau de mucosite III e IV

² SOS – Síndrome Obstrutiva Sinusoidal

Entre as toxicidades avaliadas, foi possível observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes tipos de protocolo de condicionamento utilizado.

Outros tipos de toxicidades e intensidades não foram possíveis de serem comparadas, pois os dados do grupo CBV, foram coletados retrospectivamente e não havia registro das mesmas.

Quando analisado se os pacientes apresentaram pega medular (contagem de neutrófilos superior a 500/mm³) a seguir da realização do TCTH, no grupo CBV sete pacientes (10,4%) não a obtiveram, contra um (3,1%) do grupo LEAM ($p = 0,201$).

Na Tabela 10 está descrito o status atual dos pacientes, estratificado pelo status no momento da internação para realização do TCTH, por protocolo quimioterápico utilizado. Foram considerados todos os pacientes submetidos ao

TCTH incluídos no estudo, inclusive aqueles que foram a óbito durante o período de internação.

Tabela 10 – Frequência absoluta e percentual da resposta ao tratamento por protocolo de condicionamento de acordo com o status para realização do TCTH

Medicações condicionamento	Situação						Total	
	Remissão completa		Recidiva		Óbito			
	n	%	n	%	n	%	n	%
CBV								
<i>Status no TMO</i>								
Remissão completa	12	52,2	2	8,7	9	39,1	23	100,0
Remissão parcial	14	40,0	2	5,7	19	54,2	35	100,0
Refratário	1	11,1	1	11,1	7	77,8	9	100,0
Total	27	40,3	6	9,0	35	50,7	67	100,0
LEAM								
<i>Status no TMO</i>								
Remissão completa	9	75,0	1	8,3	2	16,7	12	100,0
Remissão parcial	12	75,0	2	12,5	2	12,5	16	100,0
Refratário	1	25,0	2	50,0	1	25,0	4	100,0
Total	22	68,8	5	15,6	5	15,6	32	100,0

Fonte: A autora

Para determinação do status do paciente pós-TCTH foi respeitado um tempo mínimo de 6 meses após a realização do procedimento. Um total de 22 pacientes (68,8%) do grupo LEAM entraram em remissão completa pós-TCTH versus 27 pacientes (40,3%) do grupo CBV.

Um total de 12 pacientes encontrava-se em remissão completa no momento do transplante, no grupo LEAM. Destes um apresentou recidiva e dois foram a óbito. Já no grupo CBV, dos 23 pacientes que se encontravam em remissão completa dois apresentaram recidiva e 09 foram a óbito.

Dezesseis pacientes encontravam-se em remissão parcial no grupo LEAM, destes, dois apresentaram recidiva e dois foram a óbito. Dos quatro pacientes que se encontravam com doença refratária na época do transplante, dois desenvolveram recidiva e um foi a óbito. No grupo CBV 35 pacientes estavam em remissão parcial na

época do auto-TCTH, três desenvolveram recidiva após o tratamento e 19 foram a óbito.

No grupo LEAM um total de 05 pacientes (15,6%) encontram-se em recidiva da doença versus 06 pacientes (8,9%) no grupo CBV. No entanto, quando avaliamos o desfecho óbito geral é possível observar que, até o presente momento, cinco pacientes (15,6%) do grupo LEAM foram a óbito (mortalidade geral – óbitos por qualquer causa), este resultado é inferior ao encontrado no grupo CBV, no qual 35 pacientes (52,2%) foram a óbito até abril de 2015 ($p = 0,001$).

Quando realizado regressão linear para identificar possíveis causas para melhora da performance de duração da neutropenia (tempo de neutropenia do grupo LEAM, inferior ao grupo CBV), nenhum outro fator foi significativo. Ou seja, o protocolo usado foi a causa para o desfecho positivo, conforme se observa na Tabela 11.

Tabela 11 – Tempo médio de duração da neutropenia por características para cada protocolo, dados pelo modelo de regressão linear

Característica	CBV	LEAM	<i>p</i>
	Média duração neutropenia	Média duração neutropenia	
Sexo			0,644
Feminino	11,6	7,6	
Masculino	11,8	8,2	
<i>Diagnóstico médico</i>			0,456
Linfoma de Hodgkin	12,1	7,7	
Linfoma não-Hodgkin	11,3	8,6	
<i>Quimioterapia prévia</i>			0,966
Até 2	11,4	8,1	
Mais que 2	12,9	8,0	
<i>Status no TMO</i>			0,788
Remissão completa	11,6	7,5	
Remissão parcial	12,3	8,7	
Refratário	10,14	8,0	

Fonte: A autora

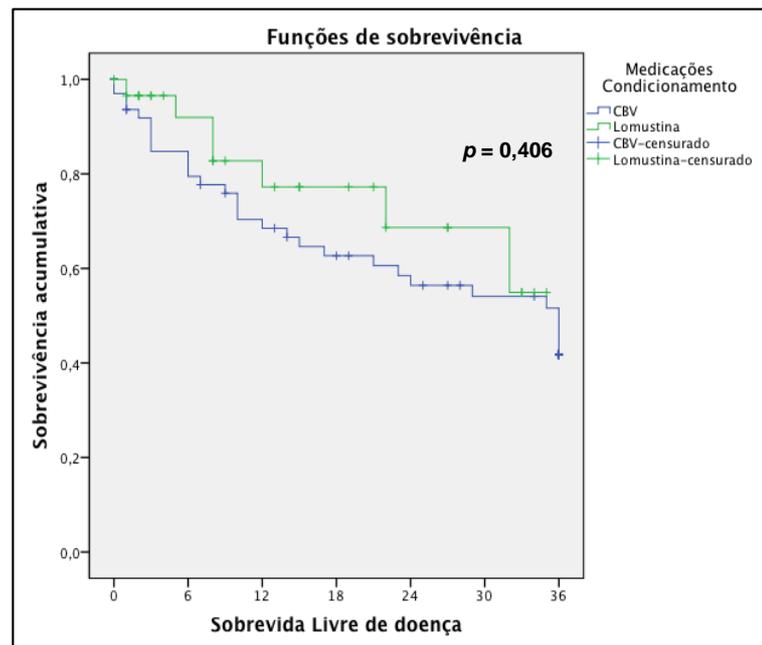
Quando avaliado se o número de células infundidas interferiu no desfecho – redução do tempo de neutropenia – não foi observado diferença estatística entre os

grupos ($p = 0,553$). O único fator que interferiu para o menor tempo de duração da neutropenia foi o tipo de protocolo de condicionamento utilizado ($p = 0,019$).

5.6 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

Foi realizada curva de SLD de acordo com o protocolo de condicionamento realizado. Não foi observado diferença nos diferentes grupos, como pode ser observado no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Sobrevida livre de doença



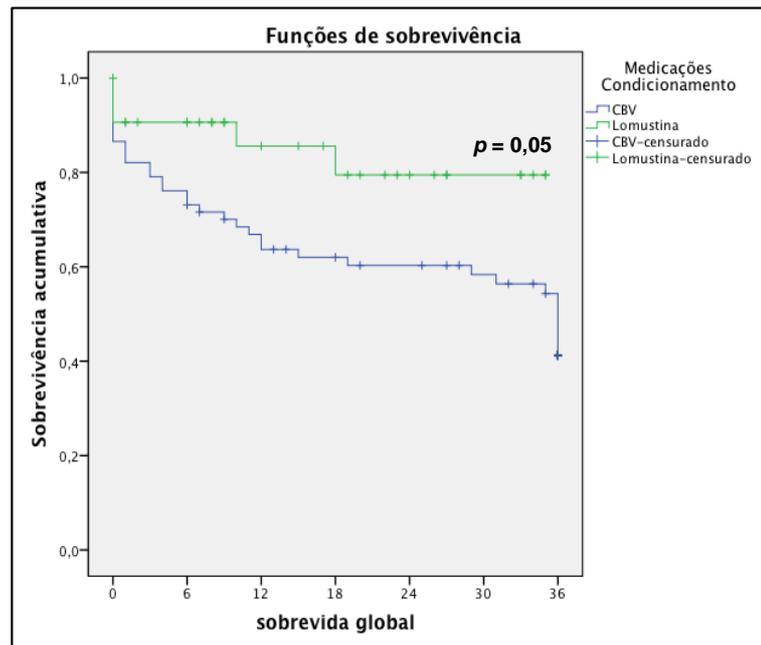
Fonte: A autora

A SLD dos pacientes submetidos ao protocolo CBV, foi de 41,8%, enquanto que no grupo LEAM foi de 54,9%, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,406$).

Um total de sete pacientes apresentaram recidiva no grupo LEAM (21,9%) e dois foram a óbito. Um total de 30 pacientes (44,8%) do grupo CBV apresentaram recidiva e destes 25 foram a óbito.

O mesmo não foi observado na sobrevida global, que foi diferente nos dois grupos. No Gráfico 3, encontra-se a sobrevida global (SG) dos grupos de acordo com o protocolo de condicionamento.

Gráfico 3 – Sobrevida global geral



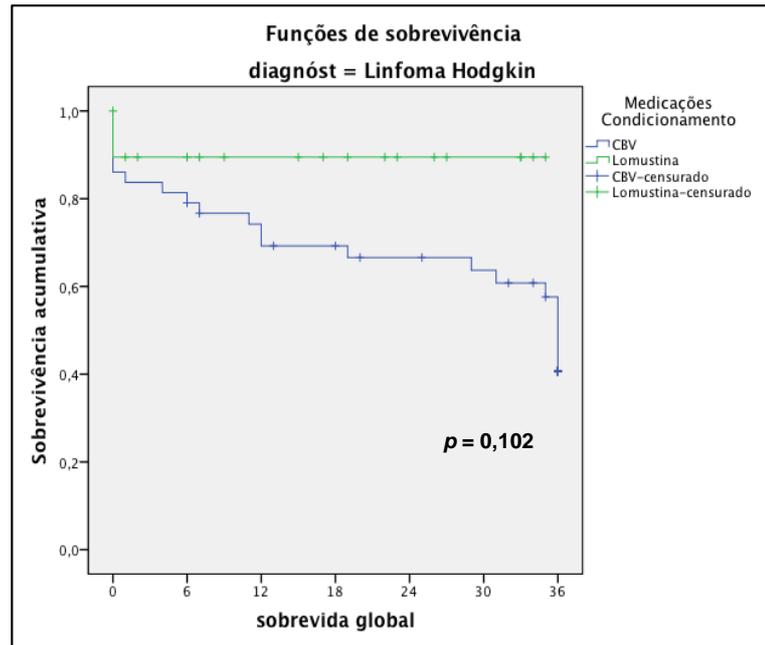
Fonte: A autora

O tempo médio de acompanhamento ambulatorial pós transplante dos pacientes foi de 16 meses (intervalo 2-36 meses) para o Grupo LEAM e média de acompanhamento de 31 meses (intervalo 3-91 meses) para o grupo CBV.

A SG em 12 meses foi de 63,7% no grupo CBV e 85,6% no grupo LEAM. Em 24 meses a SG do grupo CBV foi de 60,3%, enquanto que no grupo LEAM foi de 79,5%. Em 36 meses a SG foi de 41,3% no grupo CBV e 79,5% no grupo LEAM, o que significou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,05$).

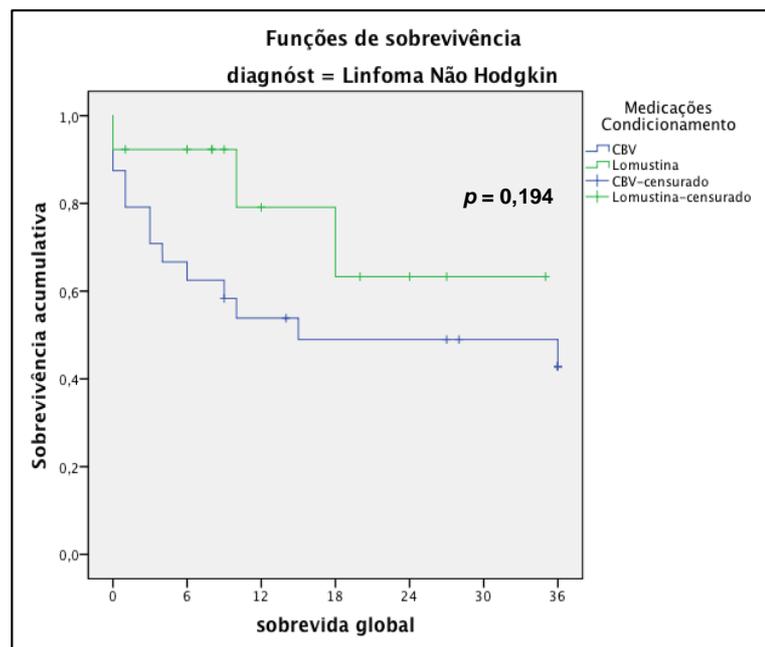
Nos Gráficos 4 e 5 encontram-se as curvas de sobrevida por diagnóstico médico de cada grupo de acordo com o protocolo de condicionamento.

Gráfico 4 – Sobrevida global por diagnóstico médico: linfoma de Hodgkin



Fonte: A autora

Gráfico 5 – Sobrevida global por diagnóstico médico: linfoma não-Hodgkin



Fonte: A autora

Quando realizamos a estratificação da sobrevida global por diagnóstico médico, apesar de não haver diferença entre os grupos, a mortalidade no grupo CBV foi de 40,7% nos pacientes portadores de LH *versus* 89,5% e no grupo LEAM ($p =$

0,102). Entre os pacientes portadores de LNH, a mortalidade foi de 42,8% no grupo CBV *versus* 63,3% no grupo LEAM ($p = 0,194$).

Quando realizado regressão de Cox, foi possível determinar que os pacientes com diagnóstico LH apresentam um risco 25% menor de ir a óbito que os pacientes com LNH ($p = 0,373$). No caso do protocolo utilizado no condicionamento, aqueles submetidos ao LEAM apresentaram 60% menos risco de ir a óbito ($p = 0,059$).

Os pacientes quimiossensíveis (RC e RP) apresentaram melhor sobrevida que aqueles pacientes considerados refratários previamente ao transplante ($p = 0,020$). O mesmo não foi observado quando avaliamos o número de quimioterapias prévias ao TCTH. Os pacientes que receberam mais que dois esquemas quimioterápicos não apresentaram menor sobrevida que aqueles que receberam um maior número de tratamentos ($p = 0,522$).

Um total de 13 pacientes (19,4%) no grupo CBV e 3 pacientes no grupo LEAM (9,4%) foram a óbito durante o período de internação ($p = 0,165$), ou seja, mortalidade relacionada ao tratamento.

Quando se analisa a mortalidade geral pós tratamento nos dois grupos, observa-se que mais da metade dos pacientes do grupo CBV foram a óbito (52,2%) até o encerramento da coleta de dados, contra cinco pacientes do grupo LEAM (15,6%) ($p = 0,001$).

6 DISCUSSÃO

Nas duas últimas décadas, o auto-TCTH foi usado como uma potencial terapia de salvamento para os pacientes com linfomas, principalmente aqueles que apresentaram recidiva do tratamento de primeira linha (VISANI et al., 2011).

A carmustina, além de ser amplamente utilizada nos protocolos de condicionamento, também é comumente utilizada no tratamento de diferentes tipos de doenças malignas. Esta é uma droga do grupo dos agentes alquilantes e na subdivisão é classificada como uma nitrosureia. As nitrosureias (carmustina, lomustina, bendamustina) são drogas não ciclo específicas e causam comumente mielossupressão, náusea, vômito e toxicidade gonadal (BC CANCER AGENCY, c2015).

Diferentes estudos demonstram a eficácia do uso da carmustina na realização do condicionamento para a realização do auto-TCTH (KASTRISSIOS; CHAO; BLASCHKE, 1996). O uso da lomustina como opção para protocolo de condicionamento para o auto-TCTH para pacientes com linfoma é descrita desde 1995 (CHAO et al., 1995).

Em estudo recente, os autores analisaram especificamente a utilização da bendamustina para substituição da carmustina (VISANI et al., 2011), no entanto, esta primeira ainda não se encontra disponível no mercado nacional, sendo necessário sua importação.

O uso da carmustina está associado à ocorrência elevada de toxicidade pulmonar, próxima a 30%, principalmente pneumonite intersticial (CHAO et al., 1995; STUART et al., 2001).

Diferentes estudos afirmam que a toxicidade pulmonar está diretamente relacionada a dose da carmustina, chegando a 50% quando os pacientes receberam dose total igual ou superior a 1500 mg/m², 28% em doses de 600 mg/m² e uma incidência de 4% quando os pacientes receberam doses de 450 mg/m² (STUART et al, 2001; WHEELER et al., 1990). Estes estudos foram realizados com o protocolo CBV, com variação apenas da dose de carmustina.

Quanto à lomustina, alguns estudos foram realizados referentes ao seu uso no condicionamento seguido ao TCTH e uma de suas vantagens é que se trata de uma droga administrada por via oral, além de ser bem tolerada pelos pacientes e

apresentar menor toxicidade pulmonar em comparação a carmustina (CHAO et al., 1995; RAMZI et al., 2012).

A DMT de lomustina, quando usado em combinação com etoposide, citarabina e o melfalano (LEAM) como regime de condicionamento, antes do transplante de autólogo de células-tronco hematopoiéticas (auto-TCTH) para o linfoma é desconhecido. Quando associada à combinação de etoposide, ara-C e ciclofosfamida ou etoposide, ara-C e melfalano tem-se utilizado a dose de 200 mg/m² (PERZ et al., 2007; RAMZI et al., 2012).

Na primeira fase do presente estudo, foi possível determinar que a DMT de lomustina associada a etoposide, citarabina e melfalan foi de 300mg/m², metade da dose máxima preconizada de lomustina associada a etoposide e ciclofosfamida que chegou a 600 mg/m² em outros estudos (CHAO et al., 1995; STUART et al., 2001).

No presente estudo, os pacientes toleraram bem o uso oral da lomustina. Embora disponível apenas em formulação oral e, portanto, sujeita a biodisponibilidade, estudos realizados sugerem que a droga possui capacidade de atingir níveis séricos elevados (STUART et al., 2001). Outro estudo que comparou as doses de lomustina para a realização do condicionamento, observou que esta apresenta boa biodisponibilidade por via oral (PERZ et al., 2007). Neste estudo a lomustina administrada por via oral foi bem tolerada pelos pacientes, apenas um paciente apresentou vômito após a ingestão da mesma da dose de 200 mg/m².

Quando comparado o grupo CBV e o grupo LEAM, é importante ressaltar que na presente casuística, os pacientes nos dois grupos eram similares no que diz respeito a sexo, idade, diagnóstico médico, status no transplante, estadiamento e uso de radioterapia antes do tratamento. Foi observado diferença estatisticamente significativa apenas no número de quimioterapias pré-transplante, que foi maior no grupo CBV, sugerindo que os pacientes submetidos a esse protocolo apresentaram uma maior resistência aos quimioterápicos. Além disso, o número de células infundidas foi maior entre os pacientes do grupo LEAM.

No estudo realizado por Wang e outros (2004), que comparou o tempo de neutropenia do protocolo BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e melfalan) *versus* CEB (ciclofosfamida, etoposide e carmustina), a maioria dos pacientes apresentaram neutropenia inferior a 9 dias (69% e 72%, respectivamente). Em outro estudo, que comparou BEAC (carmustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamida) com BEAM, o tempo médio de enxertia foi de 12 no grupo BEAC e de 11 dias no grupo BEAM ($p =$

0,001) (JO et al., 2008). Em estudo específico com o uso de lomustina no condicionamento, o tempo médio de neutropenia foi de 11 dias (8-18 dias) (RAMZI, et al., 2012). No estudo realizado por Sharma e outros (2013) que comparou o protocolo LEAM (BEAM com substituição da carmustina por lomustina 200mg/m²), o tempo médio de enxertia foi de 15 dias e o tempo de recuperação plaquetária de 22 dias (SHARMA et al., 2013). Em uma pesquisa que avaliou o pós-transplante de pacientes portadores de linfoma, com diferentes tipos de condicionamento, sendo em sua maioria o CBV (86,3%), o tempo médio para enxertia ocorreu em 11 dias (9-21 dias) e a pega plaquetária ocorreu em 12 dias (8-19 dias) (KUMAR et al., 2010).

No presente estudo, o tempo médio de duração da neutropenia foi menor no grupo LEAM (8,1 dias) similar à literatura internacional para os protocolos que utilizaram lomustina, e menor em relação ao grupo da série histórica do serviço CBV (11,8 dias) com diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Um fator importante a ser considerado para um menor tempo de enxertia, foi o número de células infundidas, o qual foi significativamente maior no grupo LEAM que no grupo CBV. No entanto, por meio de regressão linear, não foi observado diferença entre os grupos na redução do tempo de neutropenia e o número de células infundidas ($p = 0,553$). O único fator que interferiu para menor tempo de duração da neutropenia foi o tipo de protocolo de condicionamento utilizado ($p = 0,019$).

O tempo médio de pega plaquetária no presente estudo foi de 14 dias pós-transplante entre os pacientes que receberam o protocolo LEAM. Este resultado corrobora com outro estudo que fez uso de lomustina como droga para o condicionamento onde o tempo de pega plaquetária também foi de 14 dias (11-29 dias) (RAMZI, et al., 2012).

No presente estudo, o tempo médio de dias de uso de G-CSF também foi estatisticamente menor no grupo LEAM em comparação ao grupo CBV (7,7 *versus* 9,6 dias, $p = 0,004$). Em outro estudo que também fez uso de lomustina no protocolo de condicionamento, o tempo médio de uso de G-CSF foi de 12 dias (8-23 dias) (RAMZI, et al., 2012). No estudo realizado por Kumar e outros (2010), o tempo médio de uso de G-CSF foi de 12 dias (variação de 9-21 dias). Tal resultado demonstra menor uso de G-CSF entre os pacientes submetidos ao protocolo de condicionamento LEAM, estando diretamente relacionado a menor período de duração da neutropenia.

Infelizmente, não foi possível obter dados transfusionais dos pacientes submetidos ao protocolo CBV do nosso serviço, por não haver registro fidedigno do

número de transfusões realizadas nestes pacientes no prontuário. Entre os pacientes submetidos ao protocolo LEAM a média de transfusões de hemácias foi de 1,5 unidades por paciente, e 2,6 para transfusão de plaquetas. Outro dado importante foi que um total de 56,2% dos pacientes não necessitou de transfusão de hemácias e 9,3% não recebeu nenhum tipo de transfusão durante o período de internação.

Quando comparado a dados da literatura, a quantidade média de transfusão de hemácias em pacientes submetidos ao protocolo BEAM foi de 3,7 unidades por paciente (JO et al., 2008). No estudo realizado por Kumar e outros (2010), o número de episódios transfusionais realizado foi em média de 2 unidades de concentrado de hemácias e 3 unidades de concentrado de plaquetas. A realização de transfusão de hemocomponentes foi reduzido nos pacientes submetidos ao protocolo LEAM no presente estudo, em comparação aos dados da literatura. Tal fato é importante, pois apesar de ser considerado um procedimento seguro, a transfusão de hemocomponentes não é livre de risco.

As principais toxicidades encontradas no presente estudo foram mucosite, diarreia, vômito e toxicidade cutânea.

A mucosite esteve presente em 53,2% dos pacientes no grupo LEAM, no entanto a maioria dos casos, grau I e II (46,9%). No estudo realizado por Perz e outros (2007), que faz uso da lomustina no protocolo de condicionamento, a incidência de mucosite de grau III-IV ocorreu em cinco pacientes (8%). Em outro estudo, que avaliou o uso do CEAM, não foi observado a ocorrência de mucosite grau IV. E a incidência de mucosite grau II e III foi observada em 64,5% dos pacientes (RAMZI et al., 2012). A ocorrência de mucosite foi similar no presente estudo, entre os pacientes do grupo LEAM e CBV, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p = 0,471$). Também não foi observado grau IV de mucosite no grupo LEAM. E a incidência de mucosite grau III ocorreu em dois pacientes (6,3%).

As toxicidades gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreia também foram similares entre os grupos LEAM e CBV no presente estudo. No estudo realizado por Ramzi e outros (2012) a incidência de náusea e vômito foi de 49% e diarreia grau 2 e 3 foi de 35,5% dos pacientes. Os autores afirmam que o regime CEAM tem um perfil de toxicidade favorável em comparação com o BEAM (RAMZI et al., 2012).

A diarreia foi frequente em nosso estudo, não tendo ocorrido diferença de incidência entre os grupos CBV e LEAM ($p = 0,585$). No entanto, houve uma tendência de maior ocorrência de diarreia no grupo LEAM (68,8% *versus* 52,2%).

De acordo com Tuncer e outros (2012) a diarreia ocorre em quase metade dos pacientes submetidos ao auto-TCTH. A ocorrência da diarreia é maior durante as duas primeiras semanas após o TCTH. No entanto, é notório que o uso de agentes alquilantes (mostarda nitrogenada, a ciclofosfamida, o bussulfano), nitrosureias, cisplatina e o seu análogo carboplatina, ifosfamida, bussulfano e regimes combinados, são causas frequentes de diarreia devido à inflamação da mucosa (TUNCER et al., 2012). Várias outras etiologias devem ser consideradas em pacientes com diarreia no período pós-transplante, como a doença enxerto versus hospedeiro (GVHD) e causas infecciosas (TUNCER et al., 2012). Os casos de diarreia grave não ocorreram em nenhum dos dois grupos analisados. Desta forma, como a nitrosureia foi comum aos dois grupos, esta pode ser considerada causal aos casos de diarreia.

Outro estudo realizado no serviço de TMO do HU-UFJF, no qual 47 pacientes consecutivos foram analisados quanto a causa de ocorrência de diarreia, este tipo de evento esteve presente em 83% dos pacientes analisados. A diarreia induzida por quimioterapia ocorreu em 35% dos casos, 12 pacientes (25,5%) apresentaram causa infecciosa para a ocorrência da diarreia sendo os patógenos mais comuns *Cryptosporidium sp.* e três casos em que não foi possível determinar o gênero da coccidia isolado (CASTRO, 2014).

A síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) é uma entidade clínica caracterizada por hepatomegalia dolorosa, níveis elevados de bilirrubina sérica e ganho de peso, descrita pela primeira vez em 1979 (TUNCER et al., 2012).

No estudo descrito por Puig e outros (2006), a síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) foi mais frequente no grupo CBV em comparação ao grupo BEAM (11% vs 0%, $p = 0,048$).

Em estudo que fez uso de CEAM, nenhum caso de síndrome sinusoidal obstrutiva (SOS) foi descrito; além disso, não esteve associada com eventos adversos pulmonares agudos (RAMZI et al., 2012). O mesmo ocorreu no protocolo desenvolvido por Perz e outros (2007), no qual foram observados toxicidade hepática, renal e cardíaca em seis pacientes (9%). Os casos de SOS encontrados no presente estudo foram similares aos descritos na literatura, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos CBV e LEAM.

A toxicidade renal foi descrita em 2 pacientes (6,2%) do protocolo LEAM, deste estudo. A incidência descrita na literatura varia de 5 a 92%. Esses valores discrepantes estão relacionados aos diferentes tipos de transplante (autólogo e

alogênico) e ausência de padronização na definição e classificação do acometimento renal. Entre os fatores causais para a ocorrência de toxicidade renal está o uso de cisplatina, ifosfamida e ciclofosfamida, além do uso de outras drogas citotóxicas como anfortericina B, aminoglicosídeos e, ainda, a depleção do volume intravascular (BRAGA, 2013). No estudo realizado por Ramzi e outros (2012) a ocorrência de toxicidade renal encontrada foi descrita como ligeira e transitória.

Quando avaliada, a ocorrência de toxicidade pulmonar, apesar do grupo CBV ter apresentado maior frequência deste tipo de complicação, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,184$). Mais da metade dos pacientes do grupo LEAM receberam radioterapia; no entanto, apenas 7 pacientes (21,8%) a realizaram no mediastino, fator que aumenta o risco para este tipo de complicação. Além da dose da carmustina, outro fator que pode interferir no aparecimento de toxicidade pulmonar (não infecciosa) é a realização de radioterapia no mediastino, e, este fato, poderá influenciar altas taxas de ocorrência desta complicação durante e após o tratamento (STUART et al., 2001).

Em estudo realizado por Puig e outros (2006), os autores afirmam que complicações/toxicidades relacionada ao tratamento são mais comumente observadas quando usado o CBV como regime de condicionamento combinado com doses altas de carmustina.

A toxicidade cutânea esteve presente em 34,4% dos pacientes que receberam o protocolo LEAM. Apesar de não terem ocorrido casos graves deste tipo de complicação é importante considerar as queixas dos pacientes, e a avaliação diária dever ser estabelecida com o intuito de observar casos de infecção ou complicações mais graves. A toxicidade cutânea pode ser observada em até 65% dos pacientes que recebem quimioterapia. Os sinais incluem alopecia, reações de hipersensibilidade e alterações ungueais (DONATI; CASTRO, 2011).

No que diz respeito a ocorrência de infecção, no presente trabalho, três pacientes foram a óbito durante a internação, sendo dois por sepse (6,2%) e um por complicações relacionadas ao tratamento (VOD) (3,1%), levando a uma mortalidade de 9,3% no grupo LEAM. A ocorrência de infecção foi de 50% nos pacientes submetidos ao protocolo LEAM e de 51,9% dos pacientes no grupo CBV.

Segundo avaliação realizada no Serviço de TMO do HU-UFJF, a infecção foi encontrada em 57,2% dos 112 pacientes com neutropenia febril analisados. A principal fonte de infecção foi o cateter venoso central (25,9%). A infecção ocorreu

principalmente por bactérias Gram-positivas, e aquelas causadas por Gram-negativas foram responsáveis por maior número de óbitos (SANTOS et al., 2012).

De acordo com o consenso internacional de prevenção de infecção em pacientes submetidos ao TCTH (TOMBLYN et al., 2009), apesar das melhorias no que diz respeito a ocorrência de infecções, devido ao avanço na terapia de profilaxia antimicrobiana e no tratamento, ainda trata-se de uma complicação importante, considerada segunda causa de mortalidade relacionada ao tratamento, apesar do auto-TCTH ser um procedimento com o menor risco para a ocorrência de infecção que o alo-TCTH (TOMBLYN et al., 2009).

No estudo realizado por Perz e outros (2007), dois pacientes (3%) morreram de infecção no pós-transplante, mesmo após a pega medular. Os autores afirmam que mortes por causas não infecciosas não foram observadas nos primeiros 100 dias no protocolo LACE seguido de auto-TCTH (PERZ et al., 2007).

Em um trabalho desenvolvido em Minnesota, a principal causa de mortalidade nos pacientes pós transplante autólogo foi a recidiva da doença primária, com 140 óbitos tardios (56%) atribuídas a uma reincidência da doença. Óbito tardio foi atribuído às causas relacionadas ao tratamento em 108 pacientes (43%), incluindo 62 (25%) com malignidade subsequente, 6 (2,4%) com toxicidade cardíaca, 5 (2%) com complicações pulmonares e 35 (13,5%) com outras sequelas relacionadas tratamento. As causas externas foram responsáveis por morte tardia em 3 (1%) (BHATIA et al., 2005).

Em um estudo que comparou a morbidade e a mortalidade relacionados com transplante após condicionamento, um total de 75 pacientes foram submetidos ao protocolo CBV *versus* 38 submetidos ao BEAM. Os pacientes no grupo CBV tinham uma idade média significativamente maior ($p = 0,002$) e foram mais fortemente tratados previamente ou antes do transplante ($p=0,003$). Mais pacientes apresentaram doença ativa no momento do transplante no grupo BEAM ($p = 0,04$). Houve 20 (18%) mortes relacionadas com o transplante, 18 no grupo CBV e duas no grupo BEAM. As complicações infecciosas e a SOS foram as causas mais frequentes de morte. As incidências cumulativas de mortalidade relacionados com transplante foram 25% no grupo BEAM e 7% no grupo de CBV ($p = 0,02$). Os autores concluíram que os pacientes submetidos ao CBV apresentaram maior incidência de SOS e mortalidade que no grupo BEAM (PUIG, et al., 2006), o que não foi verificado em nesta casuística.

No estudo realizado por Czyż e outros (2013), alguns foram os fatores prognósticos para a piora da sobrevida global, entre eles, idade superior a 45 anos, mais de um esquema de resgate, status da doença no transplante pior, e pacientes que não se encontravam em remissão completa. Quando avaliado a sobrevida livre de doença, foi possível observar a idade no momento do transplante, o tempo de resposta e o número de esquemas de resgate como fatores prognósticos (CZYŻ et al., 2013).

De acordo com o trabalho conduzido por Ramzi e outros (2012), a sobrevida após o auto-TCTH depende da quimiossensibilidade, do tipo de doença, da eficácia do regime de condicionamento em erradicar as células de tumor residual após resgate quimioterápico, e da morbimortalidade relacionada ao transplante. Em um seguimento médio de 27 meses (8-60), a mediana de sobrevida livre de doença foi de 20 meses (de 4 a 60) (RAMZI et al., 2012).

Em estudo que avaliou o impacto da sobrevida dos pacientes submetidos ao auto-TCTH, os autores concluíram que o tipo histológico da doença é o principal fator prognóstico para mortalidade. Os autores descreveram que as taxas de sobrevida foram semelhantes em pacientes submetidos a CBV, BEAM, Irradiação corporal total (ICT) e bussulfan associado a ciclofosfamida, com taxas semelhantes de mortalidade relacionada ao procedimento. No entanto, os autores afirmam que para o linfoma folicular, o uso do CBV como condicionamento com uso de baixa dose de carmustina resultou em melhores resultados de sobrevida e, ainda, que o protocolo BEAM foi superior para o tratamento do linfoma de Hodgkin em comparação aos outros regimes (LANE et al., 2014).

No presente estudo, quando avaliado a SG, esta foi superior no grupo LEAM. Quanto a SLD, esta pode ser superestimada no grupo CBV, visto que, não foi possível obter a data da recidiva de todos os pacientes, sendo considerada a data do óbito. Não havendo diferença na sobrevida livre de doença entre os grupos.

Quando realizado análise multivariada por meio de teste de Cox, as duas únicas variáveis que interferiram na sobrevida foram o condicionamento utilizado pré-TCTH (LEAM *versus* CBV, $p = 0,055$) e o status do paciente prévio ao tratamento (RC e RP *versus* refratário, $p = 0,020$).

O tempo de internação não foi diferente entre os dois grupos quando excluídos os pacientes que foram a óbito durante a internação. Quando incluímos os

pacientes que foram a óbito, a média de internação foi um pouco maior no grupo CBV ($p = 0,067$).

A duração do protocolo de condicionamento, realizado em quatro dias, sem intervalo para a infusão das células-tronco hematopoéticas, pode ter interferido no tempo médio de internação, que foi menor no grupo LEAM em comparação ao CBV. No entanto, o tempo de internação é importante, tanto para diminuir o tempo de espera por um leito, assim como para diminuição do risco de ocorrência de infecção, que cresce significativamente conforme o prolongamento da internação e neutropenia (MENDES, 2010).

Algumas limitações podem ser feitas ao modelo deste estudo. A coleta de dados do protocolo CBV, retrospectiva, não representa a forma mais adequada para que se possa obter uma comparação entre os grupos. No entanto, tal fato foi necessário devido a impossibilidade de realização prospectiva de estudo do tipo caso controle, devido a limitação de tempo e de número de casos. Desta forma, o resgate de algumas informações por meio de consulta ao prontuário, não foi possível, impossibilitando algumas comparações como o perfil transfusional e o grau de toxicidade do grupo CBV. A determinação das toxicidades nos diferentes grupos não foi sempre realizada pelos mesmos pesquisadores, o que pode ter promovido um viés de observação.

Características, como o número de tratamentos quimioterápicos prévios ao transplante, que diferiu nos dois grupos, não mostraram interferir nos resultados do protocolo, por meio de regressão linear. A única característica que pareceu influenciar no resultado, foi o número de células infundidas, que no grupo LEAM foi estatisticamente superior ao grupo CBV.

Consideramos que o presente estudo contribui como etapa inicial em uma linha de pesquisa que representa uma importante lacuna científica para definição do melhor protocolo de condicionamento para realização do transplante autólogo em pacientes portadores de linfoma.

Existem várias perguntas ainda não respondidas, para tanto, novos estudos podem ajudar na compreensão das toxicidades em pacientes com doenças e faixa etária semelhantes são necessários. Talvez por meio da avaliação da dose sérica das diferentes medicações que compõem o protocolo e entendendo as diferenças genéticas dos pacientes possamos chegar a essas respostas.

7 CONCLUSÃO

O protocolo LEAM mostrou-se como regime de condicionamento factível, de rápida administração, associado a curto período de neutropenia e aceitável toxicidade.

A dose máxima tolerada de lomustina em associação a doses fixas de etoposide, citarabina e melfalan foi de 300mg/m².

As toxicidades mais comumente desenvolvidas pelos pacientes submetidos ao protocolo LEAM foram mucosite, diarreia e toxicidade cutânea, sem registro de nenhuma forma grave deste tipo de toxicidade.

As taxas de sobrevida e toxicidades dos pacientes submetidos ao protocolo LEAM não foram menores a aqueles submetidos ao protocolo CBV.

REFERÊNCIAS

A CLINICAL evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. **Blood**, New York, v. 89, n. 11, p. 3909-3918, Jun 1997.

ABRAMSON, J. S. et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. **Cancer**, Hoboken, v. 116, n. 18, p. 4283-4290, Sep 2010.

ADÃO, R. et al. Cardiotoxicidade associada a terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Revista portuguesa de cardiologia**, Lisboa, v. 32, n. 5, p. 395-409, maio 2013.

ANDRADE, M.; SILVA, S. R. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista brasileira de enfermagem**, Brasília, v. 60, n. 3, p. 331-335, jun. 2007.

ARAÚJO, L. H. L. et al. Linfoma não-Hodgkin de alto grau: revisão de literatura. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 2, p. 175-183, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado 2007-2014. **Registro brasileiro de transplantes**, São Paulo, ano 20, n. 4, 2014.

BALDISSERA, R. et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 32, p. 106-114, maio 2010. Suplemento 1.

BC CANCER AGENCY. **Cancer drug manual**. c2015. Disponível em: <<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm>> Acesso em: 30 abr. 2015.

BHATIA, S. et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. **Blood**, Washington, v. 105, n. 11, p. 4215-4222, Jun 2005.

BITTENCOURT, R. I. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em linfoma Hodgkin. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 32, p. 97-105, maio 2010. Suplemento 1.

BITTENCOURT, R.; SOUZA, M. P. Transplante de células-tronco hematopoéticas para o linfoma de Hodgkin. In: VOLTARELLI, J. C. (Ed.); PASQUINI, R. O.; ORTEGA, E. T. T. (Coeds.). **Transplante de células tronco hematopoética**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 389-405.

BLUM, K. A.; LACASCE, A. S. Hodgkin lymphoma. AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY SELF ASSESSMENT PROGRAM. 5. ed. Washington: ASH-SAP, 2013. Chapter 20. p. 509-532.

BONASSA, E. M. A. Efeitos colaterais dos antineoplásicos. In: BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 241-268.

BRAGA, F. R. **Validação conceitual e clínica do diagnóstico de enfermagem “risco de perfusão renal ineficaz” em transplantados de células-tronco hematopoéticas**. 2013. 154f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)– Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Seção 1, p. 59.

BRUSAMOLINO, E. et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. **Haematologica**, Pavia, v. 94, n. 4, p. 550-565, Apr 2009.

CASTRO, M. D. **Avaliação de causas de diarreia em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco hematopoéticas**. 2014. 52 p. Dissertação (Mestrado em Saúde)– Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, 2014.

CHAO, N. J. et al. A new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation for patients with lymphoma. **Cancer**, New York, v. 75, n. 6, p. 1354-1359, Mar 1995.

CHEN, Y. B. et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. **Biology of blood and marrow transplantation**, Charlottesville, v. 21, n. 6, p. 1046-1053, Jun 2015.

CHESON, B. D. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 17, n. 4, p. 1244, Apr 1999.

CHESON, B. D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 25, n. 5, p. 579-586, Feb 2007.

CZYŻ, A. et al. Second malignancies after autologous haematopoietic stem cell transplantation following modified BEAM conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma - characteristics and risk factor analysis. **Contemporary oncology**, Poznań, v. 17, n. 2, p. 200-204, 2013.

DONATI, A.; CASTRO, L. G. M. Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos: o ponto de vista do dermatologista. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 755-758, 2011.

FERMÉ, C. et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 20, n. 2, p. 467-475 Jan 2002.

GILBERT, D. N. et al. **The Sanford guide to antimicrobial therapy**. 44. ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc., 2014.

GRATWOHL, A. Principles of conditioning. In: APPERLEY, J. et al. (Eds.). **Handbook on haemopoietic stem cell transplantation**. London: ESH/EBMT, 2008. Cap. 6. p.129-146. Disponível em: <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_Cap6.pdf> Acesso em: 2 abr. 2013.

GYURKOCZA, B.; SANDMAIER, B. M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. **Blood**, Washington, v. 124, n. 3, p. 344-353, Jul 2014.

HALLACK NETO, A. E. et al. Estratificação de risco em linfoma difuso de grandes células B. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 4, p. 296-300, dez. 2006.

HAMERSCHLAK, N. et al. (Eds.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea 2012**. São Paulo: Palavra Impressa, 2012.

HATHER, G. J.; MACKEY, H. Some notable properties of the standard oncology Phase I design. **Journal of biopharmaceutical statistics**, Abingdon, v. 19, n. 3, p. 543-555, 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Cuidados paliativos oncológicos - controle de sintomas. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio e Janeiro, v. 48, n. 2, p. 191-211, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2014.

JAFFE, E. S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2009, p. 523-531, 2009.

JI, Y. et al. A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials. **Clinical trials**, London, v. 7, n. 6, p. 653-663, Dec 2010.

JI, Y.; WANG, S. J. Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3 + 3 design for practical phase I trials. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 31, n. 14, p. 1785-1791, May 2013.

JO, J. C. et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. **Annals of hematology**, Berlin, v. 87, n. 1, p. 43-48, Jan 2008.

KASTRISSIOS, H.; CHAO, N. J.; BLASCHKE, T. F. Pharmacokinetics of high-dose oral CCNU in bone marrow transplant patients. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 38, n. 5, p. 425-430, 1996.

KUHNEN, A. E. **A Unidade de Transplantes de medula óssea em Santa Catarina: a contribuição das enfermeiras (1997-2009)**. 2014. 176p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)– Universidade Federal de Santa Catarina, Faculdade de Enfermagem, Florianópolis, 2014.

KUMAR, L. et al. Autologous blood stem cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: complications and outcome. **The National medical journal of India**, New Delhi, v. 23, n. 6, p. 330-335, Nov/Dec 2010.

LAMEGO, R. M. **Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador familiar HLA-idêntico para leucemias agudas**: análise dos dados do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da UFMG. 2009. 137f. Dissertação (Mestrado em Medicina)– Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, 2009.

LANE, A. A. et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation (AutoHCT). **Biology of blood and marrow transplantation**, Charlottesville, v. 20, n. 2, p. S45-S46, Feb 2014. Supplement.

MACKALL, C. et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. **Bone marrow transplantation**, London, v. 44, n. 8, p. 457-462, Oct 2009.

MANCUZO, E. V. M. et al. Complicações pulmonares não infecciosas após transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Revista portuguesa de pneumologia**, Lisboa, v. 16, n. 5, p. 815-828, set./out. 2010.

MENDES, E. D. T. **Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas/FMUSP de 2001 a 2009**. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Infectologia). 2010. 62p. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

MINN, A. Y. et al. Long-term outcomes after high dose therapy and autologous haematopoietic cell rescue for refractory/relapsed Hodgkin lymphoma. **British journal of haematology**, Oxford, v. 159, n. 3, p. 329-339, Nov. 2012.

MOZAHEB, Z. Epidemiology of Hodgkin's lymphoma. **Health**, Irvine, v. 5, p. 17-22, 2013.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE**. v. 04, n. 03, May 2010. Disponível em: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2015.

NIETO, Y. et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome. **Biology of blood and marrow transplantation**, Charlottesville, v. 19, n. 3, p. 410-417, Mar 2013.

OLIVEIRA, J. S. R.; KERBAUY, F. R. Avaliação pré-transplante de células-tronco hematopoéticas. In: VOLTARELLI, J. C. (Ed.); PASQUINI, R. O.; ORTEGA, E. T. T. (Coeds.). **Transplante de células tronco hematopoética**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 231-231.

PARRILLA CASTELLAR, E. R. et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. **Blood**, Washington, v. 124, n. 9, p. 1473-1480, Aug 2014.

PASQUINI, M. C.; ZHU, X. **Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation**: 2014. CIBMTR Summary Slides. (36 slides).

PATTI, C. et al. High-dose cyclophosphamide, etoposide and BCNU (CVB) with autologous stem cell rescue in malignant lymphomas. **European journal of haematology**, Copenhagen, v. 51, n. 1, p. 18-24, Jul 1993.

PAVLÚ, J. et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis from a single centre. **Hematological oncology**, Oxford, v. 29, n. 2, p. 75-80, Jun 2011.

PERZ, J. B. et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. **Bone marrow transplantation**, London, v. 39, n. 1, p. 41-47, Jan 2007.

PHILIP, T. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 333, n. 23, p. 1540-1545, Dec 1995.

PINTO, D. O. **Acompanhamento pós transplante de células tronco hematopoéticas**: à procura de biomarcadores da doença do enxerto contra hospedeiro aguda. 2010. 161f. Tese (Doutorado em Oncologia)– Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2010.

PUIG, N. et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation. **Leukemia and lymphoma**, London, v. 47, n. 8, p.1488-1494, Aug 2006.

RAMZI, M. et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. **Experimental and clinical transplantation**, Ankara, v. 10, n. 2, p. 163-167, Apr 2012.

ROMAN, E.; SMITH, A. G. Epidemiology of lymphomas. **Histopathology**, Oxford, v. 58, n. 1, p. 4-14, Jan 2011.

RÜDIGER, T. et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. **Annals of oncology**, London, v. 13, n. 1, p. 140-149, Jan 2002.

SAAD, E. D. et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 63-96, jan./mar. 2002.

SALAR, A. et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. **Bone marrow transplantation**, Basingstoke, v. 27, n. 4, p. 405-412, Feb 2001.

SANTOS, K. B. et al. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. **São Paulo medical journal**, São Paulo, v. 130, n. 1, p. 10-16, 2012.

SANTOS, P. S. S. et al. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO**, Porto Alegre, v. 57, n. 3, p. 339-344, jul./set. 2009.

SAVAGE, K. J.; KAHL, B. S. Non-Hodgkin lymphoma. In: AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY SELF ASSESSMENT PROGRAM. 5. ed. Washington: ASH-SAP, 2013. Chapter 21. p. 533-578.

SHARMA, A. et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. **SpringerPlus**, Switzerland, v. 2, p. 489. Sep 2013.

SILVA, A. M. C.; VARKULJA, G. Infecções. In: MACHADO, L. N. et al. **Transplante de medula óssea**: abordagem multidisciplinar. São Paulo: Lemar, 2009. p. 259-278.

SILVA, D. R. F. et al. Intervenções não farmacológicas para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia: revisão integrativa. **Online brazilian journal of nursing**, Niterói, v. 8, n. 1, 2009. Disponível em: <<http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/j.1676-4285.2009.2098/463>>. Vol. 8 n.1. 2009>. Acesso em: 30 abr. 2012.

SILVA, R. L.; MACEDO, M. C. M. A. Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas sem uso de hemocomponentes. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 2, p. 153-156. jun. 2006.

SOARES, F. A. Classificação morfológica e aspectos histológicos principais dos linfomas não-Hodgkin. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. (Eds.). **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo, Editora: Atheneu, 2004. p. 599-607.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. **Serviço: Centros de TMO - MG**. [c201-]. Disponível em: <<http://www.sbtmo.org.br/centros-tmo.php?uf=MG>>. Acesso em: 2 out. 2015.

SONNEN, R. et al. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. **British journal of haematology**, Oxford, v. 129, n. 3, p. 366-372, May 2005.

SOUZA, C. A.; MARQUES JÚNIOR, J. F. C.; BOUZAS, L. F. S. Fontes de mobilização e coleta de célula-tronco hematopoéticas para transplante. In: VOLTARELLI, J. C. (Ed.); PASQUINI, R. O.; ORTEGA, E. T. T. (Coeds.). **Transplante de células tronco hematopoética**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 565-588.

SOUZA, P. O. **Polimorfismo de enzimas fase 1 e 2 do metabolismo de drogas em pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B**. 2011. 137 p. Dissertação (Mestrado Ciências)– Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2011.

SPECTOR, N. Abordagem atual dos pacientes com doença de Hodgkin. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 26, n. 01, p. 35-42, 2004.

STUART MJ, et al. Efficacy and toxicity of a CCNU-containing high-dose chemotherapy regimen followed by autologous hematopoietic cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. **Biology of blood and marrow transplantation**, Charlottesville, v. 7, n. 10, p. 552-560, 2001.

SZCZEŚNIAK, M. et al. Autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma - single centre experience. **Contemporary oncology Współczesna onkologia**, Poznań, v. 17, n. 5, p. 456-459, 2013.

THOMAS, E. D. Transplante de medula óssea no mundo: uma revisão histórica. In: VOLTARELLI, J. C. (Ed.); PASQUINI, R. O.; ORTEGA, E. T. T. (Coeds.). **Transplante de células tronco hematopoética**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 3-14.

TOMBLYN, M. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. **Biology of blood and marrow transplantation**, Charlottesville, v. 15, n. 10, p. 1143-1238, Oct 2009.

TOWNSEND, W.; LINCH, D. Hodgkin's lymphoma in adults. **Lancet**, London v. 380, n. 9844, p. 836-847, Sep 2012.

TUNCER, H. H. et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 18, n. 16, p. 1851-1860, Apr 2012.

van der KAAIJ, M. A. et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 30, n. 3, p. 291-299, Jan 2012.

VISANI, G. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. **Blood**, Washington, v. 118, n. 12, p. 3419-3425, Sep 2011.

VOLTARELLI, J. C.; FERREIRA, E.; PASQUINI, R. História do transplante de células-tronco hemapotoepóéticas no Brasil. In: VOLTARELLI, J. C. (Ed.); PASQUINI, R. O.; ORTEGA, E. T. T. (Coeds.). **Transplante de células tronco hematopoética**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 15-42.

WANG, E. H. et al. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. **Bone marrow transplantation**, London, v. 34, n. 7, p. 581-587, Oct 2004.

WHEELER, C. et al. Cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding study. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 8, n. 4, p. 648-656, Apr 1990.

ZERBINI, M. C. N. et al. Classificação dos tumores hematopoéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 6, p. 643-648, dez. 2011

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da UFJF
Pesquisador Responsável: Prof. Abrahão Elias Hallack Neto
Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n – Santa Catarina - CEP: 36036-100 – Juiz de Fora – MG
Fone: (32) 4009-5142 e-mail: hematofj@yahoo.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Avaliação da efetividade e toxicidade relacionada a protocolo de condicionamento em transplante autólogo de medula óssea para Linfoma”. Neste estudo pretendemos avaliar as toxicidades e resposta ao nosso protocolo de quimioterapia em condicionamento para transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes com linfoma.

O motivo que nos leva a estudar é de avaliar a toxicidade relacionada a quimioterapia utilizada para a realização do transplante de medula autólogo e avaliar a sobrevida global e livre de doença dos pacientes portadores de linfoma, além da tentativa de reduzir o tempo e os custos relacionados ao tratamento.

Para este estudo será realizada avaliação de resultados de exames laboratoriais que são coletados diariamente, além de exame físico com o intuito de avaliar a ocorrência de qualquer evento adverso e toxicidade relacionada ao tratamento.

Não há riscos para a realização da pesquisa, além daqueles relacionados ao tratamento, que não será modificado devido a ocorrência da pesquisa. Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

Além da realização de exames de sangue de rotina, o Sr.(a) terá seu sangue coletado, no período da quimioterapia, para verificação da dose específica dos quimioterápicos em seu sangue. A coleta de sangue se dará por meio do Cateter venoso Central já utilizado, não acarretando danos a saúde, ou dor durante o procedimento.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no seu prontuário no Serviço de Hematologia no HU/UFJF e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Avaliação da efetividade e toxicidade relacionada a protocolo de condicionamento em transplante autólogo de medula óssea para Linfoma”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____.

Nome Assinatura participante Data

Nome Assinatura pesquisador Data

Nome Assinatura testemunha Data

m caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o
EP HU – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF
Hospital universitário Unidade Santa Catarina Prédio da Administração Sala 27
EP 36036-110 E-mail: cep.hu@uff.edu.br

APÊNDICE B – Instrumento de Coleta de Dados

Caracterização do paciente:

Nome:		Idade:	Prontuário:	Sexo: F () M ()
Diagnóstico Médico 1- Linfoma de Hodgkin 2- Linfoma Não Hodgkin		Tratamento de primeira linha: () ABVD () CHOP () R-CHOP () Outros: _____		Sintomas: A () – Nenhum sintoma listado em B () – Perda de peso >10% em 6 meses, febre>38, sudorese noturna
Data do Diagnóstico da Doença:		Estadio ()1 ()2 ()3 ()4	P.S.: ()0 ()1 ()2 ()3 ()4 Esc. Karnofsky: _____	
Classificação Não-Hodgkin 1- Linfoma Folicular 2- Difuso de grandes células B 3- Linfoma T periférico não especificado 4- Células T 5- Linfoma do Manto 6- Outros: _____		Tratamento de resgate: () S () N () ICE () Gencitabina () DHAP () Outros		Comorbidades: 1- HAS 2- Diabetes Mellitus 3- Insuf. Renal 4- Hipotireoidismo 5- Outros: _____
Classificação Hodgkin () Esclerose Nodular Clássico () Celularidade mista () Outros			Feito cirurgia? () Sim () Não Local: _____	
Envolvimento esplênico ou de algum órgão extranodal? () Sim () Não Qual: _____ Número de regiões acometidas: _____ Cm: _____			LDH ao Diagnóstico? () Conhecido Valor: _____ () Não conhecido	
Envolvimento nodal? () Sim () Não Número de regiões acometidas: _____ Cm: _____				
Situação do paciente : () RC () RP () Doença em progressão () Refratário			Radioterapia: () Sim () Não Local: _____	
IPI (Não Hodgkin): _____		IPI (Hodgkin)		FLIP:
História Social: Fumante: () Sim () Não Bebida alcoólica: () Sim () Não Drogas: () Sim () Não				

Mobilização

Protocolo de mobilização utilizado:	Número de dias de G-CSF:	Número de aféreses:
		Número de células coletadas:

Internação

Data da Internação:	Data Início da Neutropenia: D:
Data Início de G-CSF:	Fim neutropenia: D:
Febre: () Sim () Não	Presença de infecção: () Sim () Não
Dias de Febre:	Resultado da cultura:
Classificação da Febre: () Origem indeterminada () Microbiologicamente documentada () Clinicamente documentada () Sepsis	
Resistência microbiana: () Sim () Não Qual?	Terapêutica antimicrobiana: 1- Cefepime 4- Anfotericina 7- Outros: _____ 2- Vancomicina 5- Fluconazol 3- Metronidazol 6- Aciclovir
Documentação da Infecção () Sim () Não Local	
Peso inicial:	Peso Final:

Uso de Hemocomponentes

Concentrado de Hemácias ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ou mais
--

Número de transfusões de plaquetas () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 ou mais	
Recebeu hemoconcentrado sem irradiar () Sim () não	Recebeu hemoconcentrado sem filtrar () Sim () não
Dia de pega plaquetária:	Data:

Toxicidades

Mucosite: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4	Dor: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4
Toxicidade pulmonar () 0 () 1 () 2 () 3 () 4	Toxicidade Renal: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4
Toxicidade Hematológica: Leucócitos: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 Neutrófilos: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 Plaqueta: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4	Gastrointestinal: Náusea: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 Vômito: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 Diarréia: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4
Toxicidade Neurológica: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4	Alérgica: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4
Medula Óssea: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4	Eletrólitos: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4
Cutânea: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4	Cabelos () 0 () 1 () 2 () 3 () 4

Alta hospitalar e Ocorrência de óbito

Alta hospitalar () Sim () Não	Dia da alta:	Dias de internação
Óbito durante o tratamento () Sim () Não	Data do óbito:	
Causa do óbito:		
Relacionado ao tratamento: () Sim () Não		

Acompanhamento após a alta hospitalar

Nome:	Idade:	Prontuário:	Sexo: F () M ()
-------	--------	-------------	-------------------

Data da consulta:**Dia pós-TCTH:**

Realizou exame de imagem? () Sim data: _____ () Não	Qual? () Pet Scan () Tomografia () Cintilografia	FSH : _____ LH: _____ Estradiol: _____ Não se aplica:
Situação do paciente : () RC () RP () Doença em progressão () Refratário		Espermograma: Testosterona Não se Aplica:
		Menstrua() sim () não

APÊNDICE C – Criação do Protocolo

LETTER TO EDITOR

Modified BEAM Conditioning Regimen in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas

Abrahão Elias Hallack Neto,^{1,2} Kelli Borges dos Santos,² Angelo Atalla^{1,2}

Key words: *Lymphoma, Conditioning, Hematopoietic stem cell transplant*

There are no randomized studies that compare the different conditioning regimens for lymphomas. Bone marrow transplant units worldwide must adjust to existing ones. Ramzi and associates present the results of their survey of 45 noncryopreserved autologous stem cell transplanted patients with Hodgkin lymphoma, treated with an alternative regimen known as "modified BEAM-like regimen" (CEAM regimen: lomustine, etoposide, cytarabine, and melphalan), in which carmustine (BiCNU IV) is replaced by oral lomustine (CCNU: 2 chloroethyl cyclohexyl nitrosourea).¹

In our in-patient bone marrow transplantation unit, we use a similar regimen for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma with differences in cytarabine and etoposide infusion; we also intend to use it on our out-patients. Our conditioning regimen is given to the patients as follows: CCNU 200 mg/m² orally on day -4; intravenous etoposide 1000 mg/m² on day -3 for 10 hours; intravenous Ara-C 2000 mg/m² for 2 hours, twice a day, on day -2; and intravenous melphalan 140 mg/m² on day -1. Since September 2011, we have been using this regimen on 6 patients with Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. Besides the hematologic toxicity, there is no other level 4 toxicity. The most frequent adverse events are those related to the gastrointestinal tract. Despite the short observation time, event-free survival is 83%. There was 1 death

related to treatment for sepsis, which was influenced by acute renal insufficiency in a patient with renal dysfunction (creatinine clearance, 51 mL/min). All 5 patients under treatment are in complete remission, and 2 of the 5 have a partial response by the time of the bone marrow transplant.

There are different regimens using lomustine but its association with melphalan, and the advantages of this association, are studied to a lesser degree.^{2,3} Conversely, whenever it is used with cyclophosphamide, the association does not need a day off, allowing a shorter conditioning period.

Lomustine is an oral drug with less pulmonary toxicity than carmustine.² Because lomustine is an oral drug, we use it on the first conditioning day to avoid emesis that can reduce absorption of the medicines. After the first 6 patients were given 200 mg/m² of lomustine, we began to increase the dosage to evaluate probable limitations after a progressive increase to a maximum dosage of 600 mg/m² in a study on typical performance of 3 + 3.⁴

To the best of our knowledge, we do not know what is the best regimen for lymphomas autologous transplanted patients. New associations are being studied according to the needs of the different institutions around the world.

References

1. Ramzi M, Mohamadian M, Vojdani R, et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. *Exp Clin Transplant*. 2012;10(2):163-167.
2. Chao NJ, Kastrissios H, Long GD, et al. A new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation for patients with lymphoma. *Cancer*. 1995;75(6):1354-1359.
3. Perz JB, Giles C, Szydlo R, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(1):41-47.
4. Hather GJ, Mackey H. Some notable properties of the standard oncology Phase I design. *J Biopharm Stat*. 2009;19(3):543-555.

From the ¹Internal Medicine Department, School of Medicine; and the ²Bone Marrow Transplantation Unit, University Hospital, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

Acknowledgements: The authors have no conflicts of interest to be disclosed.

Corresponding author: Abrahão Elias Hallack Neto, Avenida Barão do Rio Branco, 2679, sala 714, Juiz de Fora - MG, Brasil, CEP 36010-060

Phone: +55 32 8889 9881 Fax: +55 32 3215 1523 E-mail: abrahallack@uol.com.br

Experimental and Clinical Transplantation (2012) 6: 622

Copyright © Başkent University 2012
Printed in Turkey. All Rights Reserved.

DOI: 10.6002/ect.2012.0091

APÊNDICE D – Definição da dose máxima de lomustina

Bone Marrow Transplantation (2014) 49, 1239–1240
© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/14



www.nature.com/bmt

LETTER TO THE EDITOR

Lomustine use in combination with etoposide, cytarabine and melphalan in a brief conditioning regimen for auto-HSCT in patients with lymphoma: the optimal dose

Bone Marrow Transplantation (2014) 49, 1239–1240; doi:10.1038/bmt.2014.121; published online 2 June 2014

Autologous hematopoietic SCT (auto-HSCT) is widely employed as consolidation therapy in aggressive Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma. However, there is no evidence regarding the best conditioning regimen to be used. New schemes have therefore been proposed to reduce the toxicity, costs related to the procedure and hospitalization time, without compromising the quality of life and survival of patients.¹ The maximum recommended dose of lomustine (CCNU) associated with etoposide and cyclophosphamide has been 600 mg/m².^{2,3} However, when it is associated with a combination of etoposide, ara-C and cyclophosphamide, or etoposide, ara-C and melphalan, a dose of 200 mg/m² has been used.^{4–6}

Although the success of auto-HSCT depends on several variables, the lower the toxicity and the duration of neutropenia the smaller the treatment-related mortality.

Given that lomustine has low pulmonary toxicity, is easy to administer, and does not yet have a defined maximum tolerated dose (MTD) when used in combination with melphalan, ara-C and etoposide for conditioning regimens in auto-HSCT in patients with lymphoma, we proposed to carry out a phase 1 study with dose escalation of lomustine.² The study was approved by the local ethics committee under the number 139-420-2011, CAAE 0102.0.420.000-11.

To determine the MTD of lomustine we realized a prospective study with a traditional 3:3 dose scaling, with three cohorts involving three patients. If a patient presented dose-limiting toxicity (DLT), three more patients were included in the same cohort. If two patients exhibited DLT, then the dosage used by that cohort of patients was considered as exceeding MTD and another intermediate dose to the one previously used was tested. The absence of medullary grafting or platelets after 30 days of infusion of HSC, or the presence of grade 4 non-hematologic toxicity, or grade 3 non-hematologic toxicity, such as a fever, infection, skin rash, fatigue, mucositis, electrolyte imbalance, dehydration, pain, glucose intolerance, pulmonary toxicity, acute toxicity related to treatment or death by any cause, was defined as DLT.

The initial cohort received lomustine (Citostal) at a dose of 200 mg/m² (L200), and the subsequent cohort at a dose of 400 mg/m² (L400). Because L400 exceeded the MTD, a third cohort with lomustine at a dose of 300 mg/m² (L300) was analyzed. The lomustine was administered on day 4 of conditioning, the other drugs were administered in the following days and doses: etoposide 1000 mg/m² (day 3), cytarabine 4000 mg/m² (day 2) and melphalan 140 mg/m² (day 1). The infusion of HSC was administered on day 0 (zero) 24 h after the end of melphalan.

We evaluated 14 patients with a mean age of 36 years (16–58). Six patients had PR and eight were in CR at the time of auto-HSCT. The characteristics of the patients are described in Table 1.

Six patients participated in the cohort L200, and since one out of six (16.5%) presented DLT (death by sepsis), three more patients had to be included in this cohort. In the cohort L400, two out of the two (100%) patients presented DLT (grade 4 gastrointestinal toxicity and sinusoidal obstruction syndrome). Given that 400 mg/m² of lomustine proved to exceed the MTD, another cohort with lomustine at a dose of 300 mg/m² (L300) was evaluated. From the three patients initially analyzed, one out of three (33.3%) presented reversible grade 4 neurological toxicity, which meant that three more patients had to be included in this cohort. In the end, the dose of 300 mg/m² was determined to be the MTD of lomustine. The main toxicities observed in patients according to the WHO (World Health Organization) criteria are described in Table 2.

The patients received an average of 6.91×10^6 (1.37 to 18.8×10^6) CD34+ cells per kg. The average length of hospitalization was 22 days (15–70) and the mean duration of neutropenia (neutrophil count $< 500/\text{mm}^3$) was 7.8 days (6–18), which was below our historical control of 13 days observed with the CBV protocol (cyclophosphamide, 1.2 g/m²/day on day -6, -5, -4 and -3; Carmustine, 300 mg/m² on day -6; Etoposide, 200 mg/m²/day, 12/12 h on day -6, -5 and -4).⁷

The grafting of neutrophils and platelets occurred on day +10 and day +12 after auto-HSCT, respectively. Interestingly, we observed a significant reduction in the need for hemocomponents compared with our historical series. Only 6/14 (42.8%) patients needed RBC transfusion and 4/14 (28.5%) patients did not require any transfusion support.

Table 1. Characterization of patients

Characteristics	N	%
<i>Gender</i>		
Male	8	57.1
Female	6	42.9
<i>Hodgkin lymphoma</i>		
Nodular sclerosis	7	50
Mixed cellularity	1	7.1
<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>		
Diffuse large B-cell lymphoma	3	21.4
Follicular lymphoma	1	7.1
Mantle cell lymphoma	1	7.1
T-cell lymphoma, NOS	1	7.1
<i>Bulky</i>		
Yes	8	57.1
No	6	42.9
<i>Status</i>		
Partial remission	6	42.9
Complete remission	8	57.1

Abbreviation: NOS = not otherwise specified.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Aprovação no Comitê de Ética do HU-UFJF

Página 1 de 2



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Parecer nº 305/2011

Protocolo CEP-UFJF: 139-420-2011 **FR:** 464518 **CAAE:** 0102.0.420.000-11

Projeto de Pesquisa: Avaliação de efetividade e toxicidade relacionada a protocolo de condicionamento em transplante autólogo de medula óssea para Linfoma

Versão do Protocolo e Data: 19/09/2011

Grupo: III

Patrocinador:

Pesquisador Responsável: Abrahão Elias Hallack Neto

Pesquisadores Participantes: Kelli Borges dos Santos, Angelo Atalla

TCLE: versão 23 de setembro de 2011

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Matéria para análise: Folha de Rosto, Projeto de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Orçamento Financeiro, Comprovante de currículo do pesquisador responsável e dos demais pesquisadores envolvidos

Sumário/comentários do protocolo:

Justificativa: Os Linfomas são uma doença caracterizada pelo aparecimento de tumoração, que pode ser indolor, causada pelo aumento de um gânglio ou um grupo de gânglios linfáticos. Em nosso serviço, assim como em outros centros de TMO no Brasil, a Carmustina tem sido amplamente utilizada no condicionamento para o tratamento de pacientes portadores de linfoma. No entanto, no último ano, houve um desabastecimento em todo o território nacional desta droga, sendo necessária a aplicação de novos tipos de protocolos de quimioterapia durante o condicionamento para a realização de ATMO neste grupo de pacientes.

Objetivo: Objetivo primário: Avaliar as toxicidades do protocolo de condicionamento para transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes com linfoma. Objetivos secundários: Avaliar o custo-benefício de tal protocolo; Avaliar a sobrevida global e livre de doença neste grupo de pacientes; Comparar as taxas de sobrevida com o controle histórico.

Metodologia: Trata-se de um estudo fase II, prospectivo, quantitativo e qualitativo que pretende analisar a ocorrência de toxicidade e a resposta ao protocolo quimioterápico em altas doses em pacientes portadores de linfoma para a realização de transplante autólogo de medula óssea.

Características da população a estudar: pacientes portadores de linfoma em recidiva quimiossensível a serem submetidos ao ATMO no Hospital Universitário da UFJF

Tamanho da amostra: 30 pacientes

Orçamento: adequado

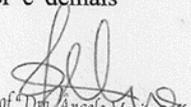
Fonte de financiamento: próprios pesquisadores

Cronograma: adequado

Revisão e referências: adequadas e atualizadas.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: O TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador e demais membros da equipe.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA
36036-110 - JUIZ DE FORA - MG - BRASIL - Fone: 40095205


Prof.ª Dr.ª. Angela Maria Gölner
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
HU/CAS de UFJF

Pesquisador: titulação e apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

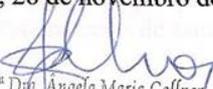
O CEP solicita ao pesquisador que atenda a Carta Circular nº 003/2011 CONEP/CNS datada de 21 de março de 2011, que torna obrigatória a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador em todos os TCLEs com data posterior a 01 de abril de 2011.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

Situação: Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 28 de novembro de 2011.


Prof.ª Dra. Angela Maria Gollner
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
HU/CAS da UFJF

RECEBI
DATA: ___/___/2011
ASS: _____

ANEXO B – Critérios de toxicidades

TOXICIDADES	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
Hematológica (adulto) Hemoglobina g/10 Leucócitos 1000/m Granulócitos 1000/ Plaquetas 1000/mm Hemorragia	≥ 11,0 ≥ 4,0 ≥ 2,0 ≥ 100 nenhuma	9,5 - 10,9 3,0 - 3,9 1,5 - 1,9 75 - 99 petéquias	8,0 - 9,4 2,0 - 2,9 1,0 - 1,4 50 - 74 perda leve de sangue	6,5 - 7,9 1,0 - 1,9 0,5 - 0,9 25 - 49 perda significativa de sangue	< 6,5 < 1,0 < 0,5 < 25 debilidade por perda de sangue
Gastrointestinal Bilirrubina TGO / TGP Fosfatase Alcalina ORAL Náuseas / vômitos Diarreia	≤ 1,25 x N ≤ 1,25 x N ≤ 1,25 x N nenhuma nenhuma nenhuma	1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N Irritação local/eritema náuseas transitória < 2 dias (<4 evacuações dia)	2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N eritema, estomatite pode ingerir alimentos sólidos vômitos transitório tolerável, ≥ 2 dias Entre 4 e 6 evacuações dia	5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N estomatite; necessidade de dieta líquida vômitos que requerem terapia > 7 evacuações dia – requer reidratação	10 x N > 10 x N > 10 x N impossibilidade de se alimentar vômitos intratáveis desidratação grave, requer tratamento
Renal-Vesical Uréia sérica Creatinina sérica Proteinúria Hematúria	≤ 1,25 x N ≤ 1,25 x N nenhuma nenhuma	1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N 1 + < 0,3 g/dl microscópica	2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N 2 - 3 + 0,3 - 1,0 g/dl macroscópica	5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N 4 + > 1,0 g/dl macroscópica + coágulos	>10 x N > 10 x N síndrome nefrótica uropatia obstrutiva
Pulmonar	nenhuma	sintomas leves	dispneia de esforço	dispneia em repouso	necessidade de repouso absoluto no leito
Febre induzida pela droga	nenhuma	febre < 38°C	febre 38 - 40° C	febre > 40° C	febre com hipotensão
Alérgica	nenhuma	edema	broncoespasmo NÃO precisando de terapia parenteral	broncoespasmo precisando de terapia parenteral	anafilaxia
Cutânea	nenhuma	Eritema	descamação seca vesiculação, prurido	descamação úmida, ulceração	Dermatite exfoliativa necrose e requerendo cirurgia
Cabelo	nenhuma	perda mínima de cabelo	alopecia escamosa moderada	alopecia completa porém reversível	alopecia não reversível
Infecção (especificar o local)	nenhuma	infecção leve	infecção moderada	infecção grave	infecção grave com hipotensão
Cardíaca Ritmo Função Pericardite	Nenhuma Nenhuma Nenhuma	taquicardia sinusal >110 bpm / repouso assintomática, porém com sinais anormais derrame assintomático	EVs unifocais, arritmia atrial disfunção sintomática transitória, terapia desnecessária sintomática, não há necessidade de drenagem	EVs multifocais disfunção sintomática que responde à terapia tamponamento cardíaco, drenagem necessária	Taquicardia ventricular disfunção sintomática refratária à terapia tamponamento cardíaco, necessidade de cirurgia
Neurotoxicidade Estado de consciência Periférica Constipação**	atento nenhuma nenhuma	letargia transitória parestesia e/ou redução dos reflexos do tendões leve	sonolência <50% do tempo que fica acordado parestesia severa e/ou pequena redução motora moderada	sonolência ≥50% do tempo que fica acordado parestesia intolerável e/ou perda acentuada da capacidade motora distensão abdominal	Estado de coma paralisia distensão e vômito
Dor	nenhuma	leve	moderada	severa	intratável

Medula Óssea	normal	discretamente hipocelular (até 25%)	Moderadamente hipocelular (até 50%)	Marcadamente hipocelular (até 75%)	aplasia
Eletrólitos					
Sódio	135 - 145	146-149/130-134	150-155/125-129	156-164 / 116-124	65 / < 115
Potássio	3,5 - 5,4	5,5-5,9 / 3,1-3,4	6,0-6,4 / 2,6-3,0	6,5-6,9 / 2,1-2,5	> 7,0 / < 2,0
Cálcio	8,5 - 10,5	10,6-11,2/ 7,8-8,4	11,3-11,9 / 7,0-7,7	12,0-12,9 / 6,1-6,9	> 13,0 / < 6,0
Magnésio	1,5 - 2,0	1,2 - 1,4	0,9-1,1	0,5 - 0,8	< 0,5
Peso Corpóreo	Estável	perda < 5 %	perda de 5 a 10%	perda de 10 a 20 %	perda > 20 %
Performance ** (Karnofsky)	0 = normal (90/100)	1 = média restrição (70 - < 90)	2 =restrição+intensa (50 - < 70)	3 = cama ou cadeira de rodas (30 - < 50	4 = total dependência (< 30)