

ONCOLOGIA PEDIÁTRICA NO OESTE DO PARANÁ: UM ESTUDO SOBRE OS ENCAMINHADOS PARA TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

CARVALHO, Marina Sánchez de¹
MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata²
FIORI, Carmem Maria Costa Mendonça³

RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) consiste em um procedimento invasivo destinado à restauração da função hematopoiética em indivíduos cujas células da medula óssea apresentam alterações morfológicas ou funcionais. Em crianças e adolescentes as principais causas que levam à necessidade de tal procedimento são de natureza hematológica - malignas e benignas - e tumores sólidos. O processo que antecede o transplante envolve a análise de histocompatibilidade entre o doador e o receptor. O presente estudo tem como objetivo caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes pediátricos provenientes de um município do oeste do Paraná encaminhados a centros de referência para a realização de TMO. Serão analisados o número de casos encaminhados, o número de procedimentos efetivamente realizados, a faixa etária, o sexo e a patologia de pacientes com idade inferior a 19 anos.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante. Oncologia. Medula óssea.

EVALUATION OF PATIENTS CARED FOR IN PEDIATRIC ONCOLOGY IN WEST PARANÁ REFERRED FOR BONE MARROW TRANSPLANTATION

ABSTRACT

Bone marrow transplantation (BMT) is an invasive procedure aimed at restoring hematopoietic function in individuals whose bone marrow cells have morphological or functional alterations. In children and adolescents, the main causes leading to the need for such a procedure are hematological in nature – both malignant and benign – and solid tumors. The process preceding transplantation involves histocompatibility analysis between the donor and the recipient. This study aims to characterize the epidemiological profile of pediatric patients from a municipality in western Paraná referred to reference centers for BMT. The number of cases referred, the number of procedures actually performed, the age range, sex, and pathology of patients under 19 years of age will be analyzed.

KEYWORDS: Transplant. Oncology. Bone marrow.

1. INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea tem o caráter cirúrgico, realizado em ambiente cirúrgico sob sedação, e corresponde à substituição do tecido hematopoiético do doador para o paciente receptor, fornecendo novos progenitores desse tecido e restaurando a função da mesma (BOUZAS, 2000).

¹ Médica. Graduada pelo Centro Universitário Assis Gurgacz, Cascavel - PR. E-mail: marinasanches45@gmail.com

² Economista. Mestre em Desenvolvimento Regional e Agronegócio. Professor do Centro Universitário FAG. E-mail: eduardo@fag.edu.br

³ Médica formada pela Universidade Federal de Pernambuco, possui doutorado em Oncologia Pediátrica pela Universidade de São Paulo (USP), Docente da disciplina de Pediatria da Universidade Estadual do Oeste do Paraná UNIOESTE- campos Cascavel e do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG) em Cascavel. Oncologista Pediátrica- Hospital do Câncer de Cascavel -UOPECCAN. E-mail: carmem.fiori@uopecan.org

Ressalta-se a importância da compatibilidade imunológica para o sucesso pós procedimento seja alcançado.

As principais indicações para o transplante de medula óssea na população pediátrica são a leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica e linfomas.

O presente estudo justifica-se pela necessidade de compreender o perfil epidemiológico de pacientes hemato-oncológicos atendidos em um centro de referência localizado no oeste do Paraná e encaminhados a instituições externas para realização de transplante de medula óssea (TMO). A questão norteadora da pesquisa é: Qual o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos e encaminhados do serviço de oncologia pediátrica do oeste do Paraná a centros de TMO? Assim, o objetivo geral deste trabalho consiste em avaliar as características de crianças e adolescentes encaminhados para transplante de medula óssea, inicialmente atendidos na UOPECCAN – Hospital do Câncer de Cascavel.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea é um procedimento cirúrgico, consistindo em transfundir células saudáveis, com forma e função íntegras, de um doador compatível em um receptor que necessite reconstituir sua função medular. O transplante pode ser dividido em 3 tipos diferentes, o transplante alogênico no qual o paciente recebe a doação de outra pessoa compatível, o transplante singênico que consiste na transfusão entre irmãos gêmeos e, por fim, o transplante autogênico em que o paciente é ao mesmo tempo doador e receptor (CASTRO *et al*, 2001). A forma mais realizada é a alogênica, em que, na oncologia, usam-se medicações pré operatórias com o objetivo de aumentar as chances de sucesso do procedimento (TEOFILI *et al*, 2020).

O HLA - Antígeno Leucocitário Humano - é o principal item pesquisado e observado para a escolha de doadores potenciais, é ele que representa a histocompatibilidade entre paciente. Outros aspectos levados em consideração para a escolha dos pacientes são a idade, sexo, condições clínicas e história patológica prévia (CASTRO *et al*, 2001). As indicações para o transplante de medula óssea na população pediatria engloba a presença de tumores sólidos, neoplasias sólidas e doenças hematológicas benignas e malignas (BOUZAS, 2000).

O período pré-transplante envolve a realização de ciclos de quimioterapia, por vezes radioterapia se houver indicação clínica, com o objetivo de reduzir as células doentes presentes no

receptor. Dessa forma, pós transplante o principal objetivo é que ocorra remissão da condição clínica de base do paciente (BUENO *et al*, 2004).

2.2 PRINCIPAIS INDICAÇÕES DE TMO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

2.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda

A leucemia linfoblástica aguda é causada por uma proliferação anormal de blastos - células ainda em estágio inicial de desenvolvimento - na medula óssea. Nesses pacientes a indicação de TMO é reservado aos casos de segunda remissão após recaída ou primeira remissão de TMO alogênico com mau prognóstico (BOUZAS, 2000).

O perfil epidemiológico da LLA envolve mais meninos - razão menino/menina é de 1:3 (SILVA *et al*, 2020). O quadro clínico da LLA envolve palidez, sangramento mucosa, febre, dores ósseas em membros e equimoses (IKEUTI *et al*, 2006). Além disso, ressalta-se que o prognóstico e a taxa de remissão nesta população do estudo têm altas taxas de sucesso (REHAM *et al*, 2023).

Outros achados que também podem ser identificados no paciente são a hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia - que ocorrem devido a infiltração secundária ao crescimento desenfreado do tecido linfoide. (FARIAS e CASTRO, 2004).

Ressalta-se a relevância do estudo imunofenotípico, o qual aprimora a precisão diagnóstica ao permitir a identificação dos tipos celulares e das respectivas fases de maturação das células analisadas (FARIAS e CASTRO, 2004). Com o avanço das pesquisas na área, foram identificados biomarcadores capazes de orientar a definição de subtipos e linhagens da leucemia linfoblástica aguda (LLA), tornando-se ferramentas valiosas na prevenção de recaídas, na avaliação da progressão da doença e na identificação de possíveis falhas terapêuticas (XU *et al.*, 2021).

2.2.2 Leucemia Mielóide Aguda

A leucemia mieloide aguda ocorre pela proliferação de blastos na medula óssea, caracterizando-se pela heterogenicidade morfológica e citocelular (ZARNEGAR – LUMLEY *et al*, 2022). O quadro clínico é semelhante ao quadro de LLA, com a presença de febre, anemia e sangramentos mucosos, sendo o diagnóstico feito pela análise do sangue periférico ou da medula óssea do paciente (HAMERSCHLAK, 2008).

2.2.3 Leucemia Mielóide Crônica

A leucemia mieloide crônica é menos incidente na faixa pediátrica, com uma evolução mais insidiosa, com um quadro clínico mais inespecífico ao início. Os sintomas são parecidos com o da LLA, mas com o diferencial de evolução mais tardia, sem muito mais comum na população adulta do que em crianças (HAMERSCHLAK, 2008).

2.3 EVOLUÇÃO PÓS TRANSPLANTE

2.3.1 Relacionados ao procedimento

No período pós-transplante de medula óssea (TMO), o paciente pode apresentar disfunções imunológicas e episódios de rejeição do enxerto (BOUZAS, 2000), observando-se assim, a necessidade de um acompanhamento mais rigoroso e próximo na primeira semana após o procedimento (TARLOCK et al., 2022).

2.3.2 Relacionados ao regime de condicionamento

O paciente pode enfrentar afecções pulmonares, oculares, neuroendócrinas e neuropsico-social na fase pós transplante (BOUZAS, 2000). Esse grupo de pacientes podem apresentar também comorbidades de origem óssea, como dor, deformidade e perda da mobilidade, sendo assim, há a necessidade de uma avaliação deste quesito também. (KUHLEN *et al*, 2020).

2.3.3 Relacionados à doença de base

Neste contexto ressalta-se a necessidade de avaliação da recidiva da doença, situação que se faz necessária a avaliação do intervalo pós transplante e da natureza da afecção primária, a fim de definir a conduta terapêutica mais adequada – que pode incluir a realização de um segundo transplante ou outra estratégia de tratamento (BOUZAS, 2000).

3. METODOLOGIA

Foram analisados os prontuários médicos de pacientes atendidos no setor de Oncologia Pediátrica do Hospital do Câncer de Cascavel/PR – UOPECCAN, que foram encaminhados para

avaliação e cadastro em serviços de transplante de medula óssea localizados em Curitiba, no período de julho de 2018 a julho de 2023. No presente estudo foram excluídos os critérios e as indicações específicas de TMO de cada paciente.

Os critérios de inclusão adotados neste estudo compreenderam os dados contidos nos prontuários médicos de crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos, atendidos inicialmente no Hospital do Câncer de Cascavel/PR – UOPECCAN.

Foram excluídos os pacientes com idade superior a 19 anos e aqueles não acompanhados pela instituição. Realizou-se uma análise retrospectiva dos dados referentes à idade, ao sexo, à indicação ou não do transplante (conforme a doença de base), ao número de pacientes encaminhados no período de cinco anos, bem como à realização do transplante e à evolução clínica dos casos.

A análise estatística foi conduzida de forma descritiva, abrangendo abordagens qualitativas e quantitativas, mediante tabulação dos dados em planilhas do software Microsoft Excel, com o propósito de identificar aspectos relevantes ao objeto da pesquisa.

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisas com Seres Humanos do Centro Universitário FAG, sendo aprovado pelo CAAE nº72423023.4.0000.5219.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Foram avaliados 52 (100%) pacientes, desses 35 (67%) foram do sexo masculino e 17 (33%) do sexo feminino.

Em relação à faixa etária dos pacientes analisados 32(61,5%) tinham entre 0 – 5 anos, 12(23,0%) 6 – 10 anos, 06(11,5%) 11 – 15 anos e 02(4,0%) maiores de 15 anos. Os pacientes de 0 a 5 anos foram os que tiveram o maior número de casos, seguidos pela faixa etária de 6 – 10 anos . Os pacientes com idade entre 11 e 15 anos e maiores de 15 anos, foram o menor número com 8(14,5%)casos. Observamos que o maior número de pacientes eram menores de 10 anos, 44(84,5%) dos casos.

Quanto a patologia de base que justificou o cadastro nos centros de TMO, foram: leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC) e linfomas. A patologia de maior incidência foi a leucemia linfóide aguda com 37(71%) pacientes, seguida da leucemia mieloide aguda com 11(21%) pacientes. A leucemia mieloide crônica foram 2 (4%) pacientes e os linfomas também 2 (4%) pacientes. (Tab.1).

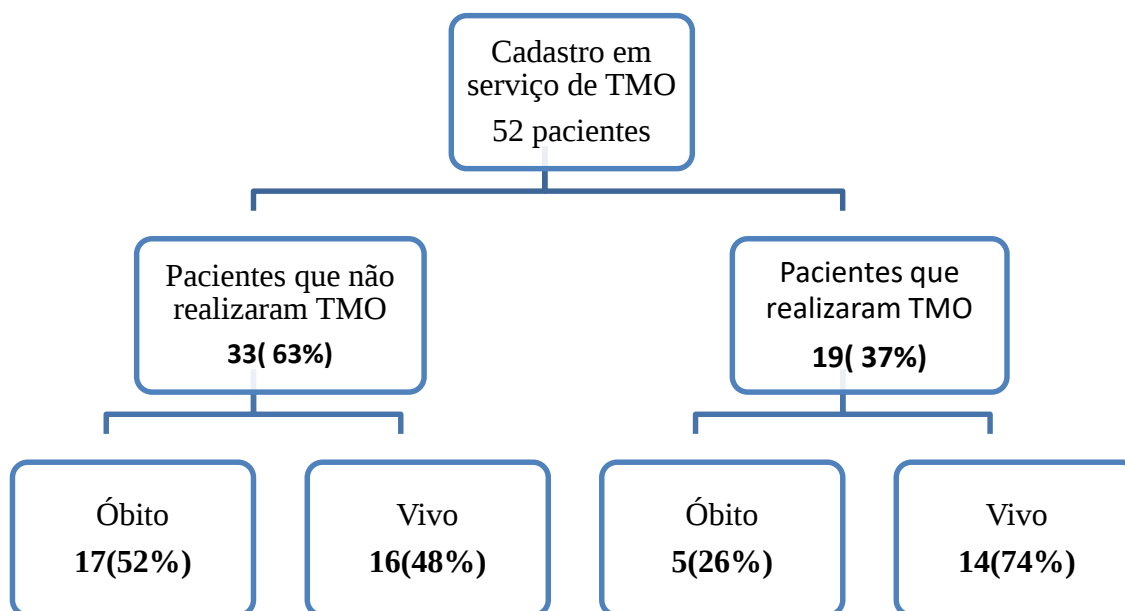
Tabela 1 – Distribuição quanto as patologias.

Patologia	N. pacientes	%
LLA	37	71%
LMA	11	21%
LMC	02	4%
Linfomas	02	4%
TOTAL	52	100%

Fonte: Próprio autor.

Os centros de transplante de medula óssea referência para crianças e adolescentes no Paraná encontra-se em Curitiba, dessa forma os pacientes atendidos em Cascavel são avaliados e encaminhados para cadastro nesses serviços. Dos 52 pacientes encaminhados para cadastro e avaliação de possível indicação de TMO, 33(63%) pacientes não realizaram o procedimento e 19 (37%) realizaram transplante de medula óssea. Dos 33(63%) pacientes que não tiveram indicação ou não preenchiam os critérios para realizar TMO, 17 foram a óbito e 16 pacientes encontram-se vivos em acompanhamento pelo serviço. Dos 19(37%) que realizaram TMO, 5(26%) pacientes foram a óbito após o procedimento e 14(74%) estão vivos, até a data avaliada pelo estudo, julho de 2023. (Fluxograma 1.)

Fluxograma 1 – Distribuição da realização ou não da TMO e evolução.



Fonte: Próprio autor.

Dessa forma, torna-se possível traçar o perfil epidemiológico dos pacientes encaminhados para o transplante de medula óssea. Verificou-se, neste estudo, que a maioria dos indivíduos encaminhados para avaliação nos serviços de TMO eram crianças do sexo masculino,

predominantemente na faixa etária de 0 a 5 anos, com diagnóstico de leucemia linfóide aguda, a qual se destacou como a patologia de maior prevalência nesse grupo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS-

Desta maneira, o transplante de medula óssea é uma das modalidades de terapêutica curativa para neoplasias do sistema hematopoiético, e, como observado nesse estudo, as leucemias são uma das principais indicação na população pediátrica.

No município de Cascavel, o Hospital do Câncer – UOPECCAN constitui-se como centro de referência para o diagnóstico e tratamento de crianças e adolescentes com neoplasias. A instituição dispõe da possibilidade de encaminhar esses pacientes para cadastro em serviços de referência especializados em transplante de medula óssea, conforme evidenciado na amostra analisada neste estudo.

O transplante de medula óssea foi realizado em 19/52 (37%) dos pacientes encaminhados, demonstrando que mesmo realizando o tratamento oncológico em centros menores, os pacientes tiveram chance e a indicação de realizar um procedimento específico que é o TMO, aumentando a chance de sobrevida desse grupo específico de pacientes.

Em síntese, o presente estudo evidenciou que pacientes acompanhados em centros de referência que não dispõem de serviço próprio de transplante de medula óssea podem ser encaminhados a centros especializados para realização do procedimento, conforme as indicações clínicas específicas. O transplante de medula óssea representa, portanto, uma importante alternativa terapêutica para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

BOUZAS, L. F. S. Transplante de medula óssea em pediatria e transplante de cordão umbilical. **Medicina** (Ribeirão Preto). v. 30, n. 3, p. 241–63, Set, 2000.

BUENO, N. D. *et al.*. O transplante de medula óssea na leucemia mielóide aguda: análise de 80 pacientes transplantados no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 2, p. 84–92, 2004.

CASTRO JR, C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**. v.77, n.5, p. 345 – 60, Out, 2001.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. DE .. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 2, p. 91–98, abr. 2004.

HAMERSCHLAK N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria**. v.84, n.4, p.52-57, Ago, 2008.

IKEUTI, P. S.; BORIM, L. N. B.; LUPORINI, R. L.. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 1, p. 45–48, jan. 2006.

KUHLEN, M. *et al.* Guidance to Bone Morbidity in Children and Adolescents Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 26, n. 2, p. e27–e37, fev. 2020.

REHAM ALGHANDOUR; SAKR, D. H.; SHAABAN, Y. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: the journey from molecular background to the role of bone marrow transplant—review article. **Annals of Hematology**. v. 102, n. 6, p. 1287–1300, 2 maio 2023.

SILVA, F. F. DA .; LATORRE, M. DO R. D. DE O.. Sobrevida das leucemias linfóides agudas em crianças no Município de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 3, p. e00008019, 2020.

TARLOCK, K. *et al.* Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Pediatric Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: Guidelines from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. **Transplantation and Cellular Therapy**, v. 28, n. 9, p. 530–545, set. 2022.

TEOFILI, L. *et al.* Bone marrow haploidentical transplant with post-transplantation cyclophosphamide: does graft cell content have an impact on main clinical outcomes? **Cytotherapy**, v. 22, n. 3, p. 158–165, 1 mar. 2020.

XU, H. *et al.* Genetic and Epigenetic Targeting Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **Cells**, v. 10, n. 12, p. 3349, 29 nov. 2021.

ZARNEGAR-LUMLEY, S.; CALDWELL, K. J.; RUBNITZ, J. E. Relapsed acute myeloid leukemia in children and adolescents: current treatment options and future strategies. **Leukemia**, 6 jun. 2022.