

---

# Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no Vale do Paraíba-SP: aspectos demográficos, clínicos e curvas de sobrevida

*Autologous stem cell transplant in Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographics and clinical aspects and survival curves*

Alexandra Fernandes Callera<sup>1</sup>, Adriano Moraes da Silva<sup>1</sup>, Fernando Callera<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Curso de Farmácia da Universidade Paulista, São José dos Campos-SP, Brasil; <sup>2</sup>Centro de Hematologia do Vale, São José dos Campos-SP, Brasil.

---

## Resumo

**Objetivo** – Demonstrar as características demográficas clínicas e taxas de sobrevida geral (SG) de pacientes tratados com transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo no Vale do Paraíba-SP. **Métodos** – Análise retrospectiva de 129 pacientes atendidos no Hospital Pio XII de São José dos Campos entre 2005 e 2011. Coletaram-se registros de prontuário clínico, viabilidade das células CD34+ descongeladas, número de células CD34+ reinfundidas, reações adversas ao dimetilsulfóxido (DMSO), tempo de recuperação de contagem de neutrófilos ( $>0.5 \times 10^9/L$ ) e plaquetas ( $>20 \times 10^9/L$ ) e antimicrobianos prescritos. A SG 5 anos após o TCTH autólogo foi estimada para pacientes com mieloma múltiplo (MM), linfoma Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH). **Resultados** – Foram selecionados 129 pacientes (67 homens e 62 mulheres). A mediana das idades foi de 51 anos (18-70), 63 pacientes apresentavam MM, 25 LH, 24 LNH, 9 tumor germinativo, 7 leucemia mielóide aguda e 1 leucemia linfoblástica aguda. A mediana do número de células CD34+ reinfundidas foi de  $6,02 \times 10^6/kg$  (2,23-15,7) com viabilidade celular após descongelamento de 79% (62-93). O tempo para recuperação foi de 12 dias (9-18) para neutrófilos e 13 dias (10-21) para plaquetas. Três pacientes apresentaram reações adversas ao DMSO. Trinta e três pacientes (25,6%) receberam antifúngico em associação aos antibióticos de amplo espectro de ação. As taxas de SG foram 57,7% (IC 33,8-71,5), 76,8% (IC 52,5-89,7) e 69,2% (IC 46,9-83,6) para MM, LH e LNH respectivamente. **Conclusões** – As características apresentadas demonstram que o TCTH autólogo é factível nesta região e as taxas de SG observadas em pacientes com MM, LH e LNH comparam-se favoravelmente com a literatura disponível.

**Descritores:** Mieloma múltiplo; Doença de Hodgkin; Linfoma não Hodgkin; Transplante de células-tronco hematopoéticas; Taxa de sobrevida

## Abstract

**Objective** – To demonstrate the demographic and clinical aspects as well as the overall survival (OS) rates of patients treated with autologous stem cell transplantation (ASCT) in Vale do Paraíba-SP. **Methods** – Retrospective analysis of 129 patients from Pio XII Hospital of São José dos Campos that received treatment between 2005 and 2011. Data from the pronctuaries of the patients, number of CD34+ cells reinfused, viability of defrosted CD34+ cells, reactions induced by dimethylsulfoxide (DMSO), time to recover neutrophils and platelets count and antimicrobial agents prescribed were collected. Five-year OS was measured in patients with multiple myeloma (MM), Hodgkin's Lymphoma (HL) and non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). **Results** – The median age was 51 years (18-70) among the 129 patients selected (67 male and 62 female). 63 had MM, 25 HL, 24 NHL, 9 germ cell tumors, 7 acute myeloid leukemia and 1 acute lymphoblastic leukemia. The median of number of CD34+ cells reinfused was  $6.02 \times 10^6/kg$  (2.23-15.7) with 79% (62-93%) of viable cells after defrost. Times to neutrophils and platelets count recovery were 12 (9-18) and 13 (10-21) days, respectively. Three patients showed DMSO-induced reactions. Thirty three patients (25.6%) were treated with antifungal in association with extended spectrum antibiotic. Five-year OS were 57.7% (CI 33.8-71.5) for MM patients, 76.8% (CI 52.5-89.7) for HL and 69.2% (CI 46.9-83.6) for NHL. **Conclusions** – The collected data provided evidence that the ASCT in Vale do Paraíba has favorable OS rates for patients with MM, HL and NHL in comparison to previously reported data from similar treatment in other regions.

**Descriptors:** Multiple myeloma; Hodgkin disease; Lymphoma, non-Hodgkin; Hematopoietic stem cell transplantation; Survival rate

---

## Introdução

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo é uma estratégia terapêutica frequentemente empregada no tratamento de pacientes com doenças onco-hematológicas<sup>1-2</sup>. Vários estudos têm demonstrado que sua utilização proporciona melhores taxas de sobrevida e sobrevida livre de doença nestes pacientes em comparação com os tratamentos quimioterápicos convencionais<sup>3-5</sup>.

O Hospital Pio XII de São José dos Campos-SP, credenciado pelo Ministério da Saúde (MS) no ano de 2004 para a realização dos TCTH autólogos tem sido o serviço de referência para a Divisão Regional de Saúde (DRS)

XVII que abrange trinta e nove municípios do Vale do Paraíba.

Considerando o impacto positivo do TCTH autólogo no tratamento de algumas neoplasias hematológicas e também sua abrangência regional, o objetivo deste estudo foi demonstrar alguns aspectos demográficos e clínicos, bem como as taxas de sobrevida dos pacientes tratados com o TCTH autólogo na região do Vale do Paraíba.

## Métodos

No período entre janeiro de 2005 e janeiro de 2011, os registros de 129 pacientes tratados com o TCTH autó-

logo no Hospital Pio XII de São José dos Campos foram analisados retrospectivamente. Informações sobre idade, sexo, diagnóstico, número de células-tronco (CD34+) reinfundidas, viabilidade das células CD34+ após o descongelamento, reações adversas provocadas pelo dime-tilsulfóxido (DMSO), tempo necessário para a recuperação da contagem de neutrófilos acima de  $0.5 \times 10^9/L$ , tempo necessário para a recuperação da contagem de plaquetas acima de  $20 \times 10^9/L$  e os tipos de antimicrobianos prescritos foram coletados.

As definições e indicações do TCTH autólogo basearam-se nas Portarias do MS (Portaria GM/MS nº 931 de 2 de maio de 2006<sup>6</sup>, Portaria nº 940 de 21 de dezembro de 2006<sup>7</sup> e Portaria GM nº 260 de 21 de outubro de 2009<sup>8</sup>). No Brasil o TCTH autólogo com utilização de células-tronco hematopoéticas (CTH) provenientes da medula óssea ou do sangue periférico pode ser indicado em pacientes com idade inferior ou igual a 75 anos nas seguintes situações:

- leucemia mielóide aguda (LMA) em primeira ou segunda remissão;
- linfoma não Hodgkin (LNH) de graus intermediário e alto, indolente transformado e quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva;
- linfoma Hodgkin (LH) quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual;
- mieloma múltiplo (MM);
- tumor de célula germinativa recidivado, quimiossensível (excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual);
- neuroblastoma em estágio IV e/ou alto risco (estádio II, III e IVS com nMyc amplificado) em pacientes com idade igual ou maior do que 6 meses, desde que bom respondedor à quimioterapia em primeira terapia.

A mobilização das CTH, definidas pela presença da proteína de membrana conhecida como CD34, foi realizada utilizando-se quimioterapia em doses baixas (Ciclofosfamida 1500 mg/m<sup>2</sup> por 1 dia) em associação com fator de crescimento de granulócitos (G-CSF 10 mcg/kg por 7 dias)<sup>9</sup>. A coleta das células CD34+ foi realizada por meio de um cateter venoso central implantado um dia antes da primeira sessão de aferese (retirada automatizada de componentes sanguíneos). As afereses foram realizadas em separador celular de fluxo contínuo (*Fresenius AS 104, Fresenius Hemocare, Redmond, WA*) e duraram cerca de 4 a 5 horas possibilitando o processamento de quatro volêmias sanguíneas de cada paciente. O objetivo final foi coletar  $2 \times 10^6$  células CD34+/Kg do receptor<sup>10</sup>. Pacientes que não atingiram  $2 \times 10^6$  células CD34+/Kg foram submetidos a aspiração da medula óssea em centro cirúrgico para complementação da população celular. As células CD34+ foram quantificadas em citômetro de fluxo (*FACScan Becton Dickinson, San Jose, CA, USA*), diluídas em meio criopreservante contendo 10% de DMSO, 6% de *hydroxyetil starch* (HES) e 4% de albumina humana sérica<sup>11</sup> e congeladas em freezer de ultra baixa temperatura (-90°C).

A quimioterapia em altas doses, chamada condicional-

mente, foi realizada conforme o diagnóstico do paciente sendo: Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> para mieloma múltiplo, Ciclofosfamida 5000mg/m<sup>2</sup>, BCNU 350mg/m<sup>2</sup> e Etoposide 1500mg/m<sup>2</sup> para linfomas; Bussulfan 4mg/Kg/dia e Ciclofosfamida 30mg/Kg/dia para leucemias e Carboplatina 1500mg/m<sup>2</sup> em associação com Etoposide 1500mg/m<sup>2</sup> para tumores germinativos.

As células CD34+ foram descongeladas na unidade de transplante vinte e quatro horas após a fase de condicionamento e todo o volume foi imediatamente reinfundido no paciente por meio de cateter venoso central. A avaliação da viabilidade celular foi realizada em amostras do volume total congelado um dia antes do descongelamento por meio do teste de exclusão do corante vital. Amostras com viabilidade maior ou igual a 70% foram consideradas adequadas<sup>10</sup>. Todos os pacientes tiveram as funções cardíaca e respiratória monitoradas eletronicamente durante a reinfusão das células CD34+ descongeladas.

A recuperação medular após a quimioterapia em altas doses foi caracterizada pela contagem de neutrófilos acima de  $0,5 \times 10^9/L$  e de plaquetas acima de  $20 \times 10^9/L$ . O tempo necessário para que o paciente atingisse estes valores após a reinfusão das células CD34+ descongeladas foi medido em dias<sup>11</sup>.

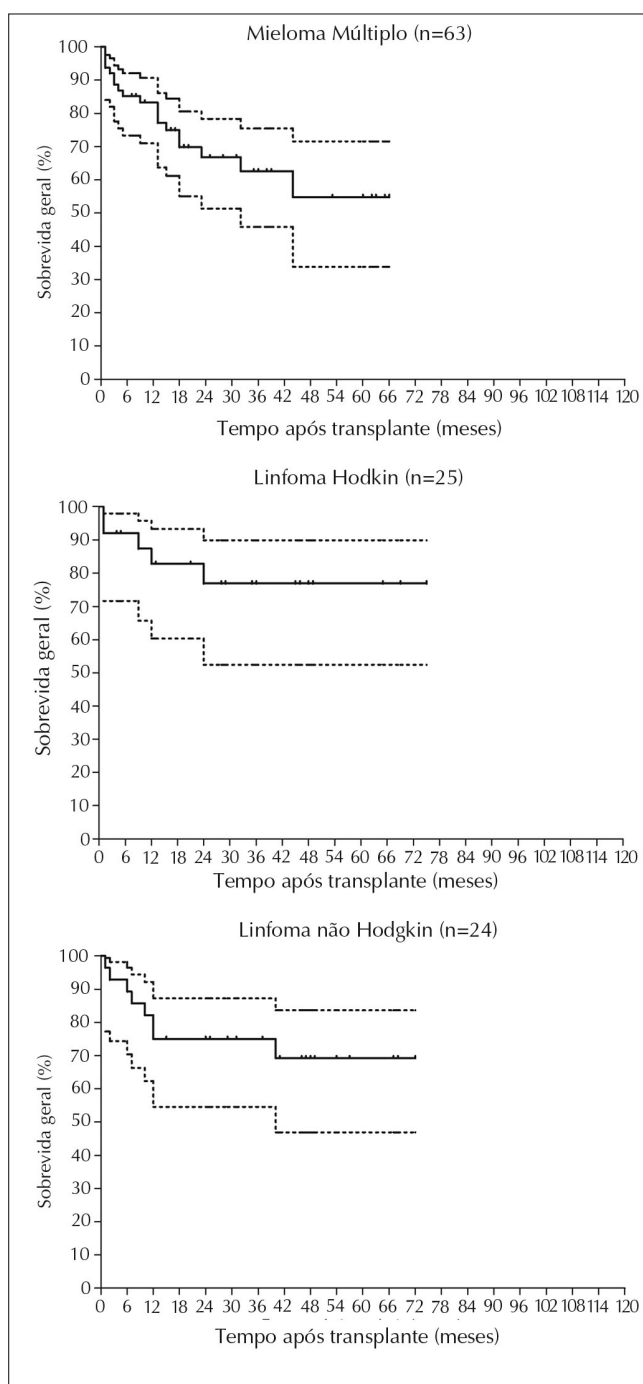
No período entre a reinfusão das células CD34+ descongeladas e a recuperação medular os pacientes permaneceram isolados na unidade de transplante de medula óssea e receberam suporte padronizado incluindo antimicrobianos e antifúngicos<sup>12</sup> bem como componentes do sangue para reposição de hemoglobina e plaquetas.

A sobrevida geral em 5 anos foi medida em pacientes com MM, LH e LNH a partir do transplante até a ocorrência do óbito por qualquer causa. A probabilidade cumulativa de sobrevida foi calculada utilizando-se o método de Kaplan-Meier<sup>13</sup> (1958) com intervalo de confiança de 95%.

## Resultados

A Tabela 1 demonstra as características gerais e os tumores comumente tratados com TCTH autólogo. A proporção entre pacientes do sexo masculino e feminino foi semelhante e a mediana das idades foi de 51 anos, que é uma idade considerada baixa em relação ao limite de idade permitido pelo MS para a realização deste tipo de transplante. Entre os diferentes diagnósticos, o TCTH autólogo foi mais empregado nos pacientes com MM, seguido dos LH e LNH justificando a análise de sobrevida nestes grupos de pacientes. Houve pequeno número de pacientes diagnosticados com tumores germinativos e leucemias agudas.

A mediana do número de células CD34+ transplantadas foi  $6.02 \times 10^6/kg$  (três vezes maior que o limite mínimo de  $2 \times 10^6/kg$ ). A mediana das porcentagens de viabilidade celular foi 79% (maior que o limite permitido de 70%). Dentre os pacientes transplantados, três apresentaram reações adversas atribuídas ao agente criopreservante DMSO durante a reinfusão das células CD34+ descongeladas (1 paciente apresentou reação alérgica moderada, 1 reação alérgica grave e 1 arritmia sem prejuízo da função cardíaca). A mediana dos dias para a re-



**Gráfico 1. Curvas de sobrevida geral (—) e intervalos de confiança de 95% (- -) de acordo com os diagnósticos**

**Tabela 2. Dados do TCTH Auto e da recuperação medular**

Nº de células CD34+ transplantadas $\times 10^6/\text{Kg}$ (med., min. – max.)	6,02 (2,23-15,7)
% de viabilidade das células transplantadas (med., min. – max.)	79 (62-93)
Nº de pacientes que apresentaram reação ao DMSO	3 (2,3%)
Nº de dias para reconstituição medular (med., min. – max.)	
Neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$	12 (9-18)
Plaquetas $> 20 \times 10^9/\text{L}$	13 (10-21)
Nº de pacientes que utilizaram antimicrobianos no período de reconstituição medular	
Cefepime	30 (23,2%)
Cefepime + vancomicina	66 (51,2%)
Cefepime + vancomicina + antifúngico	33 (25,6%)

cuperação de neutrófilos e plaquetas foi de 12 e 13 dias respectivamente. A combinação dos antimicrobianos Cefepime e Vancomicina foram usados em 51,2% dos pacientes no período entre a reinfusão das células CD34+ até a recuperação medular e alta da unidade estéril de transplante (Tabela 2).

A sobrevida em cinco anos após o TCTH autólogo para os pacientes com MM, LH e LNH foi de 54,7% (IC 33,8–71,5%), 76,8% (IC 52,5–89,7%) e 69,2% (IC 46,9–83,6%) respectivamente (Gráfico 1).

**Tabela 1. Características gerais e diagnósticos dos pacientes**

Nº total de pacientes tratados com o TCTH Auto	129
Sexo (masc./fem.)	67/62
Idade (med., min. – max.)	51 (18 – 70)
Diagnósticos	
Mieloma Múltiplo (MM)	63
MM Imunoglobulina G (IgG)	34 (54%)
MM Imunoglobulina A (IgA)	14 (22%)
MM Cadeia Leve de Imunoglobulina	15 (24%)
Linfoma Hodgkin (LH)	25
LH Esclerose Nodular (EN)	23 (92%)
LH Celularidade Mista (CM)	2 (8%)
Linfoma Não Hodgkin (LNH)	24
LNH Difuso de Grandes Células B (DGCB)	19 (79,1%)
LNH Células do Manto	3 (12,5%)
LNH Anaplásico	1 (4,2%)
LNH Burkitt	1 (4,2%)
Tumor de Células Germinativas (TCG)	9
TCG Testículo	8 (88,8%)
TCG Ovário	1 (11,2%)
Leucemia Mielóide Aguda Não Promielocítica (LMA)	7
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	1

## Discussão

A análise dos fatores demográficos não evidenciou diferenças quanto ao sexo dos pacientes, embora algumas doenças onco-hematológicas apresentem incidências diferentes entre homens e mulheres. Considerando esta variável o estudo avaliou de maneira geral a amostragem e não especificamente por grupos de doenças.

A mediana das idades dos pacientes tratados com o TCTH autólogo foi de 51 anos. Tomando-se como base São José dos Campos, maior cidade do Vale do Paraíba, a análise evolutiva das pirâmides populacionais mostra o estreitamento da base e o alargamento dos grupos etá-

rios dos adultos e idosos e este parece ser um padrão comum também em outras cidades desta região. Portanto, os estudos sugerem o chamado envelhecimento da população em associação com a diminuição das taxas de natalidade explicando uma maior proporção de pacientes acima de 50 anos<sup>14</sup>. Além disso, pacientes com mieloma múltiplo, diagnóstico mais frequentemente tratado com o TCTH autólogo neste estudo, habitualmente apresentam mais de 50 anos no momento do diagnóstico, aumentando a mediana de idade dos pacientes estudados.

Em recente artigo de revisão abordando as indicações dos diferentes tipos de TCTH, Copelan<sup>5</sup> (2006) demonstrou que mais de trinta mil transplantes autólogos são realizados anualmente no mundo e dois terços destes são indicados para pacientes com mieloma múltiplo e linfomas. Nossos dados são semelhantes e as explicações para este achado baseiam-se nos resultados terapêuticos encontrados até o momento. O mieloma múltiplo é uma doença incurável, contudo a utilização do TCTH autólogo como parte efetiva do plano terapêutico melhora as taxas de sobrevida destes pacientes<sup>15</sup>. Ademais, estudos envolvendo pacientes com linfomas em segunda remissão ou mesmo com doença refratária tratados com o TCTH autólogo após quimioterapias convencionais demonstraram melhores taxas de sobrevida geral e sobrevida livre de doença<sup>16</sup>.

As células CD34+ provenientes do sangue periférico são atualmente mais frequentemente utilizadas do que células extraídas diretamente da medula óssea para garantir a recuperação medular após a utilização de grandes doses de quimioterápicos (condicionamento)<sup>17</sup>. Esta mudança na técnica de obtenção de células-tronco ocorreu por algumas razões como por exemplo, a facilidade de coleta e a reconstituição medular mais rápida com CTH do sangue periférico quando comparada com às obtidas da medula óssea<sup>18</sup>.

A citometria de fluxo tem sido comumente usada para a quantificação das células CD34+ e esse número está diretamente relacionado ao tempo de recuperação medular<sup>19</sup>. Alguns investigadores propuseram que a reinfusão de um número mínimo de  $2,0$  a  $2,5 \times 10^6$  células CD34+/kg do receptor permite adequada recuperação medular.

Ketterer *et al.*<sup>11</sup> (1998) avaliaram retrospectivamente 168 pacientes com doenças linfoproliferativas e tratados com o TCTH autólogo. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o número de células CD34+ reinfundidas: um grupo com valores menores que  $2,5 \times 10^6$  células/kg, um grupo com mais de  $15 \times 10^6$  células/kg e um grupo com valores intermediários. Entre os três grupos a mediana de dias para a recuperação medular variou entre 11 e 14 dias, contudo o maior tempo foi observado nos pacientes que receberam as menores quantidades de células CD34+.

No serviço analisado utiliza-se o número mínimo de  $2,0 \times 10^6$  células CD34+ como critério para realização dos transplantes. Os dados mostraram que a mediana do número de células CD34+ reinfundidas foi três vezes maior que o critério mínimo o que possibilitou tempos de recuperação medular semelhantes aos descritos por Ketterer *et al.*<sup>11</sup> (1998) para a recu-

peração de neutrófilos e plaquetas. A utilização de estratégias que garantam o menor tempo possível para a recuperação medular é de fundamental importância nos pacientes tratados com o TCTH autólogo. Períodos curtos de recuperação medular, normalmente 11 a 14 dias, possibilitam menor tempo de internação, diminuição na utilização de antimicrobianos e antifúngicos, bem como menores taxas de morbidade e mortalidade relacionadas ao transplante.

O DMSO é um agente crioprotetor que penetra a membrana das CTH, diminui o volume de água intracelular disponível para a formação de cristais de gelo e, consequentemente, evita a desidratação e morte celular decorrente do congelamento<sup>20</sup>. Atualmente o DMSO é o meio mais usado nos processos de criopreservação das CTH. Contudo o DMSO pode induzir a liberação de histamina e desencadear reações adversas nos pacientes como náuseas, vômitos, cefaléia, arritmias e hipertensão. Com o objetivo de controlar estas reações a solução que contem as células CD34+ deve ser reinfundida após o descongelamento em cateter venoso central com velocidade de 2 gotas por segundo (360 mL/hora) e a concentração máxima de DMSO infundido deve ser de 1g/kg do receptor<sup>21</sup>.

No serviço analisado neste estudo as soluções de CTH que continham concentrações elevadas de DMSO foram descongeladas e reinfundidas em etapas de dois ou três dias consecutivos possibilitando, desta forma, menor ocorrência de efeitos adversos relacionados ao DMSO.

Considerando o papel das infecções nos pacientes tratados com o TCTH autólogo, protocolos específicos de utilização de antimicrobianos tem proporcionado melhor controle das infecções relacionadas com os transplantes de CTH. Em recente revisão, a *Infectious Diseases Society of America*<sup>12</sup> atualizou os critérios para utilização de antimicrobianos e antifúngicos em pacientes com neutropenia febril e reiterou o protocolo utilizado neste serviço. Há grande preocupação com a ocorrência de infecções fúngicas já que estas podem associar-se com aumento nas taxas de mortalidade dos pacientes transplantados. Assim, o estabelecimento de protocolos rígidos de controle de temperatura dos pacientes e a administração precoce de antifúngicos possibilitaram melhor controle destas infecções. Nesse estudo a prescrição de antifúngicos foi necessária em aproximadamente um quarto dos pacientes, sendo descontinuada após a recuperação do número de neutrófilos sem que houvesse impacto na taxa de mortalidade dos pacientes transplantados.

Com relação à sobrevida dos pacientes submetidos ao TCTH autólogo, representantes do *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, uma organização voluntária composta por 525 centros de transplante de medula óssea da Europa, e do *European Leukemia Net* analisaram retrospectivamente os registros de 20.844 pacientes com MM tratados com o TCTH autólogo entre os anos de 1980 e 2006<sup>22</sup>. O levantamento mostrou que a média das idades dos pacientes no momento do transplante foi de 56,9 anos e a proporção de pacientes vivos nos períodos de um, dois e cinco

anos após o TCTH autólogo foi de 89,6%, 79% e 51,6% respectivamente.

Lazarus *et al.*<sup>23</sup> (2001) revisaram os registros de 414 pacientes com LH em recaída ou segunda remissão obtidos do *Autologous Blood and Marrow Transplant Registry* entre os anos de 1989 e 1995 e demonstraram que a sobrevida geral 3 anos após o TCTH autólogo foi de 58%. Recentemente, Sirohi *et al.*<sup>24</sup> (2008) em um estudo prospectivo realizado entre os anos de 1985 a 2005, avaliaram 195 pacientes com LH em recaída ou segunda remissão e observaram que a sobrevida geral cinco anos após o TCTH autólogo foi de 55%.

Jantunen *et al.*<sup>25</sup> (2008) utilizaram registros de 2.149 pacientes com LNH (difuso de grandes células B) menores que 60 anos de idade obtidos do *European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry* e demonstraram que a sobrevida geral três anos após o TCTH autólogo foi de 70%.

A revisão proposta neste estudo mostrou que a sobrevida geral cinco anos após o TCTH autólogo foi semelhante aos trabalhos descritos anteriormente para os pacientes com MM. Por outro lado, considerando a probabilidade de sobrevida no mesmo período, os valores obtidos em pacientes com LH e LNH podem ser considerados superiores. As diferenças encontradas podem decorrer do pequeno número de pacientes com LH e LNH avaliados nesta amostragem. Embora o método de Kaplan-Meier seja adequado para o estudo de probabilidades de sobrevida em pequenas amostras permitindo projeções futuras, a grande amplitude do intervalo de confiança obtido em ambas as doenças reforça que mais pacientes devem ser analisados a fim de garantir resultados mais precisos.

## Conclusões

Os dados apresentados demonstraram o perfil clínico e demográfico dos pacientes tratados com o TCTH autólogo em uma instituição de referência regional para a realização de transplantes no Estado de São Paulo. Os valores de sobrevida comparáveis com a literatura sugerem que os protocolos de tratamento implantados para a realização deste tipo de procedimento estão adequados e podem beneficiar a população do Vale do Paraíba.

Estudos semelhantes devem ser estimulados com o objetivo de estabelecer os diferentes perfis das regiões brasileiras. Informações desta natureza podem ser relevantes para o planejamento estratégico dos gestores de saúde e possibilitam a implantação de medidas de melhoria nos serviços que tratam pacientes com doenças onco-hematológicas.

## Referências

1. Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, Gratwohl A. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1988. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1988;21(1):1-7.
2. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):219-34.

3. Appelbaum FR. The current status of hematopoietic cell transplantation. *Annu Rev Med*. 2003;54:491-512.
4. Encontro de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas, I. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:(supl.1).
5. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813-26.
6. Ministério da Saúde (BR). Portaria GM/MS nº 931 de 2 de maio de 2006. Aprova o Regulamento Técnico para Transplantes de Células-Tronco Hematopoéticas. Brasília, DF; 2006.
7. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 940 de 21 de dezembro de 2006. Regulamenta o Sistema Cartão Nacional de Saúde (Sistema Cartão). Brasília, DF; 2006.
8. Ministério da Saúde (BR). Portaria GM nº 2600 de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília, DF; 2009.
9. Callera F, Cavenagui L, Melo CMTP. Peripheral blood progenitor cell collection without close monitoring of peripheral blood CD34+ cells: a feasible strategy for multiple myeloma or pre-treated Non-Hodgkin's lymphoma patients mobilized with low dose cyclophosphamide plus G-CSF. *Transf Apher Sci*. 2009;40:91-5.
10. Ayello J, Semidei-Pomales M, Preti R, Hesdorffer C, Reiss RF. Effects of long-term storage at -90°C of bone marrow and PBPC on cell recovery, viability, and clonogenic potential. *J Hematother*. 1998;7(4):385-90.
11. Ketterer N, Salles G, Raba M, Espinouse D, Sonet A, Tremisi P *et al.* High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood*. 1998;91(9):3148-55.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e57-93.
13. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.
14. Prefeitura Municipal de São José dos Campos. Plano Municipal de Assistência Social 2002-2005. Secretaria de Desenvolvimento Social. Conselho Municipal de Assistência Social. São José dos Campos, junho de 2002.
15. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996;335:91-7.
16. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540-5.
17. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*. 1997;89:2233-7.
18. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer, To LB, Maher D *et al.* Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet*. 1992;339:640-5.
19. Gratama JW, Sutherland DR, Keeney M. Flow cytometric enumeration and immunophenotyping of hematopoietic stem and progenitor cells. *Semin Hematol*. 2001;38:139-47.
20. Massumoto CM, Mizukami S, Campos MF, Silva LAG, Mendrone Júnior A, Sakashita A *et al.* Criopreservação de medula óssea e células pluripotentes periféricas utilizando um congelador programável: experiência em 86 congelamentos. *Rev Assoc Méd Bras*. 1997;43(2):93-8.

21. Rowley SD. Hematopoietic stem cell cryopreservation: a review of current techniques. *J Hematother.* 1992;1:233-50.

22. Drake M, Iacobelli S, van Biezen A, Morris C, Apperley JF, Niederwieser *et al.* Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica.* 2010;95(5);804-9.

23. Lazarus HM, Loberiza FR, Zhang MJ, Armitage JO, Ballen KK, Bashey A *et al.* Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27:387-96.

24. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A *et al.* Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19(7):1312-9.

25. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, Ossenkoppele G, Allione B, Blaise D *et al.* Autologous stem cell transplantation in elderly patients ( $\geq 60$  years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood Marrow Transplantation Registry. *Haematologica.* 2008;93(12):1837-42.

**Endereço para correspondência:**

Fernando Callera  
Rua Euclides Miragaia, 700 sala 75 - Centro  
São José dos Campos-SP, CEP 12245-820  
Brasil

E-mail: fcallera@gmail.com

Recebido em 7 de maio de 2012  
Aceito em 4 de outubro de 2012