

Neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas: uma revisão de escopo

Neurotoxicity presented by patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a scoping review

Neurotoxicidades en pacientes sometidos al trasplante de células

madre hematopoyéticas: una revisión de alcance

Anália Andréia de Araújo Nascimento¹  <https://orcid.org/0000-0001-7492-2735>

Katiane Domingos Soares¹  <https://orcid.org/0000-0003-2594-887X>

Maria Clara Siqueira de Almeida¹  <https://orcid.org/0000-0003-4880-5759>

Jéssica Cristina Alves de Melo¹  <https://orcid.org/0000-0001-5515-2181>

Ana Clara Paiva de Almeida¹  <https://orcid.org/0000-0003-3969-1868>

Débora Valéria de Oliveira Torres¹  <https://orcid.org/0000-0002-7382-5922>

Isabelle Campos de Azevedo¹  <https://orcid.org/0000-0001-5322-7987>

Como citar:

Nascimento AA, Soares KD, Almeida MC, Melo JC, Almeida AC, Torres DV, et al. Neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas: uma revisão de escopo. Acta Paul Enferm. 2022;35:eAPE00567.

DOI

<http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2022AR00567>



Descritores

Síndromes neurotóxicas; Transplante de células-tronco hematopoéticas; Transplante de medula óssea

Keywords

Neurotoxicity syndromes; Hematopoietic stem cell transplantation; Bone marrow transplantation

Descritores

Síndromes de neurotoxicidad; Trasplante de células madre hematopoyéticas; Trasplante de médula ósea

Submetido

6 de Março de 2021

Aceito

28 de Abril de 2022

Autor correspondente

Anália Andréia de Araújo Nascimento
E-mail: analia.andreia.aa@gmail.com

Editor Associado (Avaliação pelos pares):

Bartira de Aguiar Roza
(<https://orcid.org/0000-0002-6445-6846>)
Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Objetivo: Mapear os tipos de neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.

Métodos: Trata-se de uma *Scoping Review*, orientada a partir do método proposto pelo *Joanna Briggs Institute*, e seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*. A busca pelos estudos foi realizada entre os meses de julho e agosto de 2020 e ocorreu nas bases de dados e em portais de teses e dissertações nacionais e internacionais.

Resultados: A amostra final foi composta por 71 artigos científicos, todos na língua inglesa. Houve destaque para o ano de 2018 com 14 (19%) publicações. Observou-se prevalência de estudos realizados nos Estados Unidos da América com 29 (40,8%). No tocante a população, todos (100%) os artigos são sobre pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas que apresentaram neurotoxicidades. Acerca dos quimioterápicos utilizados no regime de condicionamento pré-transplante de células-tronco hematopoéticas sete (9,8%) utilizaram a combinação de Fludarabina e Ciclofosfamida, seguida da Ciclosporina e Tacrolimus em seis (8,4%), ciclosporina em quatro (5,6%), Fludarabina em três (4,2%). Quanto às neurotoxicidades apresentadas em pacientes submetidos ao transplante, evidenciou-se a síndrome de encefalopatia reversível posterior em 19 (26,7%) estudos. Cabe ressaltar que outros estudos identificaram essa síndrome, porém relataram sintomas diferentes.

Conclusão: As neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas, são encefalopatia reversível posterior, leucoencefalopatia reversível posterior, encefalopatia de Wernicke, encefalopatia hipertensiva, encefalopatia metabólica, encefalopatia límbica, complicações hemorrágicas e convulsões.

Abstract

Objective: To map the types of neurotoxicity presented by patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Methods: This is a scoping review, guided by the method proposed by the Joanna Briggs Institute, and followed the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews recommendations. The search for studies was carried out between the months of July and August 2020 and took place in databases and in national and international theses and dissertations portals.

Results: The final sample consisted of 71 scientific articles, all in English. There was a highlight for the year 2018 with 14 (19%) publications. There was a prevalence of studies carried out in the United States of America with 29 (40.8%). Regarding the population, all (100%) articles are about patients undergoing hematopoietic

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

stem cell transplantation who presented neurotoxicity. Regarding the chemotherapeutic agents used in the pre-transplantation regimen of hematopoietic stem cells, seven (9.8%) used the combination of Fludarabine and Cyclophosphamide, followed by Cyclosporine and Tacrolimus in six (8.4%), Cyclosporine in four (5.6%), Fludarabine in three (4.2%). As for the neurotoxicity presented in patients undergoing transplantation, the posterior reversible encephalopathy syndrome was evidenced in 19 (26.7%) studies. It should be noted that other studies have identified this syndrome, but have reported different symptoms.

Conclusion: The neurotoxicity presented by patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation are posterior reversible encephalopathy, posterior reversible leukoencephalopathy, Wernicke's encephalopathy, hypertensive encephalopathy, metabolic encephalopathy, limbic encephalopathy, hemorrhagic complications and seizures.

Resumen

Objetivo: Mapear los tipos de neurotoxicidades en pacientes sometidos al trasplante de células madre hematopoyéticas.

Métodos: Se trata de una *Scoping Review*, orientada a partir del método propuesto por el *Joanna Briggs Institute*, que siguió las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*. La búsqueda de los estudios se realizó entre los meses de julio y agosto de 2020 y ocurrió en las bases de datos y en portales de tesis de doctorado y maestría nacionales e internacionales.

Resultados: La muestra final estuvo compuesta por 71 artículos científicos, todos en lengua inglesa. Se destacó el año 2018 con 14 publicaciones (19 %). Se observó una prevalencia de estudios realizados en Estados Unidos de América con 29 (40,8 %). En lo que se refiere a la población, todos los artículos (100 %) tratan sobre pacientes sometidos al trasplante de células madre hematopoyéticas que presentaron neurotoxicidades. Sobre los quimioterápicos utilizados en el régimen de acondicionamiento previo al trasplante de células madre hematopoyéticas, siete (9,8 %) utilizaron la combinación de Fludarabina y Ciclofosfamida, seguida de la Ciclosporina y Tacrolimus en seis (8,4 %), ciclosporina en cuatro (5,6 %), Fludarabina en tres (4,2 %). Con relación a las neurotoxicidades en pacientes sometidos al trasplante, se evidenció el síndrome de encefalopatía reversible posterior en 19 estudios (26,7 %). Cabe destacar que otros estudios identificaron ese síndrome, pero refirieron síntomas distintos.

Conclusión: Las neurotoxicidades presentadas por pacientes sometidos al trasplante de células madre hematopoyéticas son encefalopatía reversible posterior, leuco encefalopatía reversible posterior, encefalopatía de Wernicke, encefalopatía hipertensiva, encefalopatía metabólica, encefalopatía límbica, complicaciones hemorrágicas y convulsiones.

Introdução

O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) é uma terapia indicada para doenças onco-hematológicas, bem como imunológicas e autoimunes, e se dá pela transfusão de células progenitoras hematopoéticas (CPH), as quais originam novos tipos de células em virtude do caráter indiferenciado e da grande capacidade de autorrenovação. São obtidas por coleta de sangue periférico, sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) ou a partir da medula óssea.⁽¹⁾

Para esse tipo de procedimento podem ser considerados três formas de transplante, o alogênico, em que o doador pode ser aparentado ou não, mas com Antígeno Leucocitário Humano, do inglês *Human Leukocyte Antigen* (HLA) compatível; autólogo, quando o paciente é o próprio doador; e singênico, no qual as células são de um irmão gêmeo univitelino.⁽²⁾

O paciente submetido ao TCTH se torna suscetível a várias complicações, que demandam cuidados contínuos da equipe multiprofissional. Estas intercorrências são classificadas em agudas ou crônicas a depender do nível de complexidade e estendem-se desde a pré-enxertia, por efeito do regime

de condicionamento, até a fase pós-transplante. Apresentam-se como eventuais comorbidades, rejeição e falência do enxerto, infecções, toxicidades, além da Doença de Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), específica do transplante alogênico.⁽³⁾

Algumas complicações que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) são consideradas causas importantes de morbimortalidade após o TCTH.⁽⁴⁻⁶⁾ Estudos clínicos relatam alterações neurológicas em 11 a 59% dos pacientes. O transplante alogênico, com doador aparentado ou não e a ocorrência de DECH foram os fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento de complicações neurológicas.⁽⁴⁻⁷⁾

Para além disso, alguns fatores que podem ser relacionados à etiologia das neurotoxicidades associadas ao TCTH são: tempo de início; sintomatologias, as quais estão ligadas ao tipo de transplante; toxicidade dos regimes de condicionamento; complicações vasculares geradas por trombocitopenia e/ou coagulopatia, DECH e resposta imune inadequada.⁽⁸⁾

Os agentes imunossupressores administrados ao final do regime de condicionamento e que os pacientes utilizam até o período pós-TCTH são de caráter indispensável para proteção contra rejeição do enxerto e DECH. No entanto, também estão entre as principais causas associadas à neurotoxicidade

em receptores de transplante alogênico. Dentre os fármacos utilizados, destacam-se inibidores de calcineurina, como: Ciclosporina-A (CsA) e Tacrolimus (TaC), e a incidência estimada de neurotoxicidade por TaC é cerca de 30%.⁽⁹⁾ Outras intercorrências neurológicas podem se desenvolver nos pós-transplantados, a exemplo da síndrome de liberação de citocinas (SRC), bem como síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES).^(9,10)

Tais complicações são comumente manifestadas por sintomatologias como delírio, encefalopatia, distúrbio cognitivo, disfasia, tremor, ataxia, mioclonia, defeito motor focal e sensorial, convulsões e edema cerebral.⁽¹¹⁾ Ao considerar essas comorbidades neurológicas, bem como sua prevalência, a presente pesquisa objetiva mapear os tipos de neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao TCTH. Diante disso, busca-se responder a seguinte questão norteadora: Quais as neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao TCTH?

Métodos

Trata-se de uma *Scoping Review*, orientada a partir do método proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) e seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR): *Checklist and Explanation*.⁽¹²⁻¹⁴⁾ O protocolo de revisão (Anexo 1) foi registrado no *Open Science Framework* (OSF) (doi.org/10.17605/OSF.IO/4GA2M).

Esse tipo de estudo visa investigar as principais evidências para uma área de conhecimento específica, por meio da pesquisa de produções científicas disponíveis e possíveis lacunas sobre o tema abordado.⁽¹⁵⁾ Com o propósito de manter a confiabilidade do método adotado, o construto foi desenvolvido a partir de cinco etapas: (1) seleção da questão de pesquisa; (2) busca por estudos relevantes; (3) seleção dos estudos; (4) extração e análise dos dados; e (5) agrupamento, resumo e apresentação dos resultados.⁽¹³⁾

A primeira etapa diz respeito à elaboração da questão de pesquisa, para a qual adotou-se a estratégia PCC (P = População: Pacientes; C = Conceito: Síndromes neurotóxicas; e C = Contexto:

Transplante de células-tronco hematopoéticas). A questão norteadora determinada para a busca das evidências foi: Quais as neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas?

Inicialmente, como forma de garantir que não há estudos com a mesma temática publicados ou registrados na OSF, foi realizada uma busca ampla na plataforma e em bases de dados para a identificação de protocolos ou revisões com temática semelhante. A partir de tal diagnóstico, seguiu-se com as etapas para consolidação da revisão de escopo.

Para cumprimento da segunda etapa e também capturar um maior quantitativo de estudos referentes ao objeto de pesquisa, traçaram-se duas estratégias de buscas distintas: *patients AND neurotoxicity syndromes OR (nervous system intoxication OR neurotoxicity syndromes) AND bone marrow transplantation OR (transplantation, bone marrow)*, e *(patients AND neurotoxicity syndromes OR (nervous system intoxication OR neurotoxicity syndromes) AND hematopoietic stem cells transplantation OR (stem cell transplantations))*. Os descritores e sinônimos no idioma inglês foram definidos por meio do *Medical Subject Headings* (MeSH) e no português pelos Descritores de Ciência da Saúde (DeCS). Além disso, foram utilizados os operadores booleanos AND e OR.

As buscas ocorreram entre os meses de julho e agosto de 2020 nas seguintes bases: *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), Scopus, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Web of Science*, *Science Direct*, PSYCINFO, e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS). A literatura cinzenta foi resgatada mediante pesquisa na *The National Library of Australia's Trove* (Trove), único repositório que apresentou resultados em busca prévia realizada para determinar a trajetória da pesquisa. É válido ressaltar que as bases de dados e repositórios possuem particularidades, assim, as estratégias empregadas sofreram pequenos ajustes quando necessário. Ademais, as semelhanças dos cruzamentos permaneceram mantidas e o filtro *free full text* foi utilizado quando se mostrou disponível (Quadro 1).

Quadro 1. Estratégias de buscas utilizadas nas bases de dados e repositórios de teses e dissertações

Base ou Repositório	Estratégia de busca utilizada
PubMed	#1: (((patients[MeSH Terms]) AND (neurotoxicity syndromes[MeSH Terms])) OR (nervous system intoxication[MeSH Terms])) OR (neurotoxicity syndromes[MeSH Terms]) AND (bone marrow transplantation[MeSH Terms])) OR (transplantation, bone marrow[MeSH Terms])) #2: (((patients[MeSH Terms]) AND (neurotoxicity syndromes[MeSH Terms])) OR (nervous system intoxication[MeSH Terms])) OR (neurotoxicity syndromes[MeSH Terms]) AND (hematopoietic stem cells transplantation[MeSH Terms])) OR (stem cell transplantations[MeSH Terms]))
Scopus	#1: (KEY ("patients") AND KEY ("neurotoxicity syndromes" OR "nervous system intoxication" OR "neurotoxicity syndromes") AND KEY ("bone marrow transplantation" OR "transplantation, bone marrow")) #2: (KEY ("patients") AND KEY ("neurotoxicity syndromes" OR "nervous system intoxication" OR "neurotoxicity syndromes") AND KEY ("hematopoietic stem cells transplantation" OR "stem cell transplantations"))
CINAHL	#1: (patients) AND (neurotoxicity syndromes OR nervous system intoxication OR neurotoxicity syndromes) AND (bone marrow transplantation OR transplantation, bone marrow) #2: (patients) AND (neurotoxicity syndromes OR nervous system intoxication OR neurotoxicity syndromes) AND (hematopoietic stem cells transplantation OR stem cell transplantations)
Web of Science	#1: TS=(patients) AND TS=(neurotoxicity syndromes OR nervous system intoxication OR neurotoxicity syndromes) AND TS=(bone marrow transplantation OR transplantation, bone marrow) #2: TS=(patients) AND TS=(neurotoxicity syndromes OR nervous system intoxication OR neurotoxicity syndromes) AND TS=(hematopoietic stem cells transplantation OR stem cell transplantations)
Science Direct	#1: (SU (patients) AND (SU (neurotoxicity syndromes OR nervous system intoxication OR neurotoxicity syndromes) AND (SU (bone marrow transplantation OR transplantation, bone marrow)) #2: (SU (patients) AND (SU (neurotoxicity syndromes OR nervous system intoxication OR neurotoxicity syndromes) AND (SU (hematopoietic stem cells transplantation OR stem cell transplantations))
PSYCINFO	#1: (MeSH: patients) AND (MeSH: neurotoxicity syndromes OR MeSH: nervous system intoxication OR MeSH: neurotoxicity syndromes) AND (MeSH: bone marrow transplantation OR MeSH: transplantation, bone marrow) #2: (MeSH: patients) AND (MeSH: neurotoxicity syndromes OR MeSH: nervous system intoxication OR MeSH: neurotoxicity syndromes) AND (MeSH: hematopoietic stem cells transplantation OR MeSH: stem cell transplantations)
LILACS	#1: patients [Descritores de assunto] AND neurotoxicity syndromes [Descritores de assunto] AND bone marrow transplantation [Descritores de assunto] #2: patients [Descritores de assunto] AND neurotoxicity syndromes [Descritores de assunto] AND hematopoietic stem cells transplantation [Descritores de assunto]
Trove	#1: ("patients") AND ("neurotoxicity syndromes" OR "nervous system intoxication" OR "neurotoxicity syndromes") AND ("bone marrow transplantation" OR "transplantation, bone marrow") #2: ("patients") AND ("neurotoxicity syndromes" OR "nervous system intoxication" OR "neurotoxicity syndromes") AND ("hematopoietic stem cells transplantation" OR "stem cell transplantations")

Foram incluídos estudos que obedecessem ao objetivo da pesquisa e respondessem à questão norteadora e que estivessem disponíveis na íntegra por meio do acesso remoto da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), por meio do portal Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação (MEC). Não foram incluídos os estudos em formato de editorial, carta ao editor e artigos de opinião. Ressalta-se que os estudos duplicados foram considerados apenas uma vez.

Na terceira etapa, os estudos foram pré-analisados a partir da leitura de título e resumo com aplicação dos critérios de elegibilidade. Esta fase foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. A quarta etapa foi marcada pela leitura dos estudos na íntegra para extração dos dados, também, de forma independente por três investigadores. Em casos de discordâncias houve discussões coletivas para alcance de consenso entre os autores e exclusão de dúvidas.

O título e os autores dos artigos foram utilizados para diferenciação destes no momento da extração de dados, que foram dispostos em uma planilha no *software* Excel Microsoft Office®, com extração das variáveis a seguir: idioma, ano de publicação, país de realização do estudo, público da pesquisa,

objetivo do estudo, desenho metodológico, nível de evidência, regime de condicionamento (quimioterápicos) e tipos de neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao TCTH, mediante as recomendações de Arksey e O'Malley.⁽¹⁵⁾ O nível de evidência dos estudos foi classificado de acordo com o *Joanna Briggs Institute*.⁽¹²⁾

Os dados coletados foram organizados e analisados de forma descritiva, por meio da apresentação das frequências relativas e absolutas. Os resultados estão dispostos em uma figura e um quadro, e foram discutidos com suporte de literatura acerca da temática, o que representa a quinta etapa do método adotado. Para diferenciação dos estudos, os mesmos receberam uma letra do alfabeto seguida de um número arábico para identificá-los, por exemplo: A1, A2, A3, ..., etc. Cabe ressaltar que a lista dos estudos que compuseram a amostra final, assim como, suas respectivas referências, está anexada na plataforma OSF.

Não houve a necessidade de apreciação ética, pois o material utilizado é considerado de domínio público por se tratar de dados secundários. Entretanto, é importante destacar que foram respeitados os direitos autorais com correta citação e referenciamento.

Resultados

A amostra final foi composta por 71 artigos científicos, esse valor representa 46% do total de 153 estudos pré-selecionados na fase da leitura na íntegra, como mostra o fluxograma apresentado na figura 1.

No que diz respeito à abordagem metodológica, todos os estudos analisados possuíam enfoque quantitativo (100%) e se apresentaram na língua inglesa (100%). Sobre ao país de origem das pesquisas, identificou-se prevalência de estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA) (29; 40,8%), seguido por Itália (10; 14,08%), China (6; 8,45%), Brasil (4; 5,63%); Japão (3; 4,22%), França, Áustria, Coreia do Sul, Reino Unido e Polônia com dois estudos cada um (2,81%), Grécia, Holanda, Canadá, Egito, Rússia, Turquia, Paquistão, Espanha e Romênia com uma publicação cada (1,40%).

Quanto ao ano de publicação, houve destaque para 2018 (13; 18,30%), seguido por 2020 (9; 12,68%) e 2019 (9; 12,68%), 2017 (6; 8,45%), 1997 e 2015 com quatro (5,63%) estudos cada, 2004, 2008 e 2013 com três (4,22%) estudos cada, 2000, 2010, 2014 e 2016 com duas (2,81%) publicações cada e 1996, 1998, 1999, 2001, 2003, 2006, 2007, 2009 e 2011 com um (1,40%) cada.

No que concerne à classificação metodológica dos artigos, houve destaque para as revisões de li-

teratura que representaram 28 (39,4%) dos trabalhos analisados, o método descritivo observacional foi utilizado 22 (30,9%), o retrospectivo em 16 (22,5%), o descritivo em dois (2,8%), o quase-experimental em dois (2,8%), e o prospectivo em um (1,4%). Com relação ao nível de evidência, três (4,2%) artigos se enquadram no nível de evidência I, no III 16 (22,5%), no IV 47 (66,1%) e no V identificou-se cinco (6,7%) pesquisas.

Sobre o nível de evidência, foram classificados cinco (7,04%) com nível I (A14, A15, A19, A67, A71), 16 (22,53%) com nível III (A3, A6, A20, A22, A28, A30, A37, A47, A51, A52, A59, A60, A62, A65, A66, A69), 47 (66,19%) com nível de evidência IV e três (4,22%) com nível V.

A respeito da população dos estudos, todos (100%) os artigos são sobre pacientes submetidos ao TCTH que apresentaram neurotoxicidades. Todavia, alguns trabalhos relataram especificidades sobre a população, dos quais 26 (36,6%) pesquisas não citaram o tipo de TCTH realizado, enquanto 14 (19,7%) corresponderam a estudos sobre a terapia receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T), nove (12,6%) informaram que o TCTH tinha sido do tipo alogênico, seis (8,4%) relataram pacientes com doenças malignas de células B, quatro (5,6%) revelaram pacientes com câncer hematológico, três (4,2%) se referiram a pacientes da

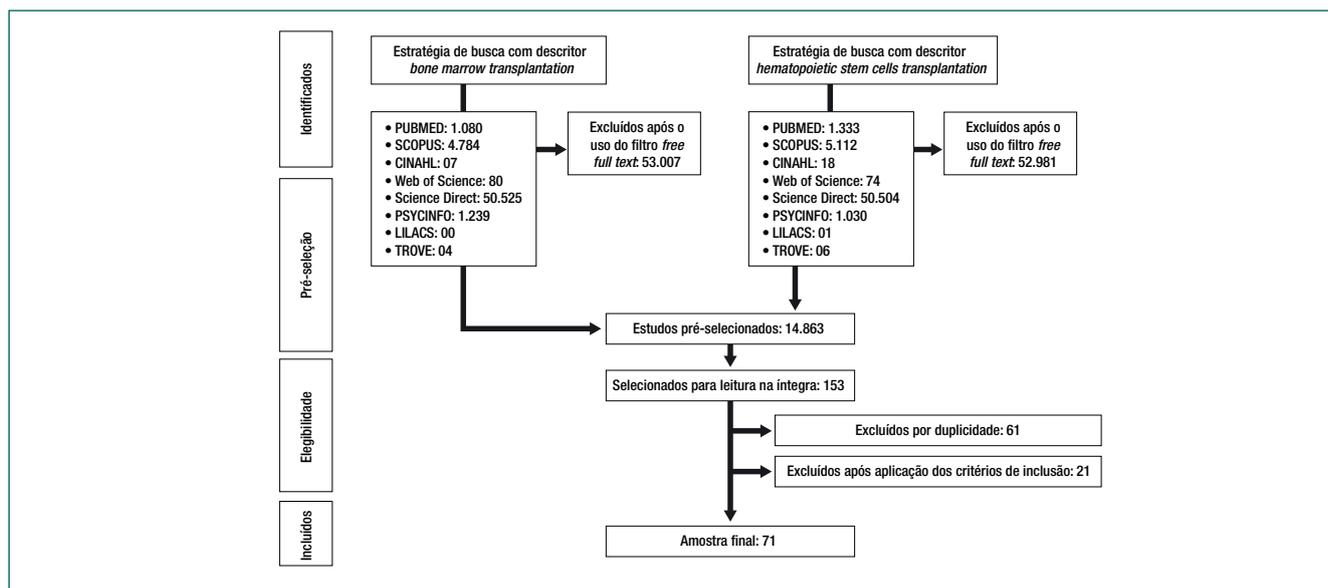


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos que compuseram a pesquisa

terapia CAR-T e do TCTH autólogo, dois (2,8%) reportaram-se a pacientes com síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES), dois (2,8%) apresentaram o TCTH do tipo autólogo, enquanto um (1,4%) descreveu sobre as neurotoxicidades, um (1,4%) explanou acerca de pacientes submetidos ao TCTH autólogo e alogênico, um (1,4%) citou pacientes transplantados que receberam Tacrolimus e Ciclosporina para prevenção da DECH, um (1,4%) mencionou indivíduos com encefalopatia de Wernicke e um (1,4%) paciente com epilepsia pós-transplante.

Quanto aos quimioterápicos utilizados no regime de condicionamento na fase pré-TCTH, identificou-se que 16 estudos (22,5%) não relataram o regime de condicionamento utilizado, sete (9,8%) utilizaram a combinação de Fludarabina e Ciclofosfamida, seguida da Ciclosporina e Tacrolimus em seis (8,4%), ciclosporina em quatro (5,6%), Fludarabina em três (4,2%). Os 38 (53,5%) artigos restantes apresentaram a utilização de diferentes quimioterápicos.

No que diz respeito às neurotoxicidades apresentadas em pacientes submetidos ao TCTH, evidenciou-se a síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) em 19 (26,7%) estudos. Cabe ressaltar que outros estudos identificaram essa síndrome, porém relataram sintomas diferentes. Ademais, identificou-se eventos que não foram associados a PRES nos estudos que compõem a amostra final.

O quadro 2 apresenta a síntese dos resultados no tocante às neurotoxicidades relacionadas aos eventos da síndrome da encefalopatia reversível posterior, à leucoencefalopatia reversível posterior, a outros eventos e a outras encefalopatias. As referências dos estudos que compuseram a amostra final estão no anexo 2.

Discussão

Neurotoxicidades constituem importantes eventos adversos e podem ocorrer em pacientes submetidos ao TCTH em qualquer uma de suas fases, fato que torna necessário e relevante o mapeamento na literatura de tais complicações, que permitirão iden-

tificar sua incidência, causalidade, sintomatologias associadas e contribuirá para o embasamento científico de profissionais que atuam na área no tocante à identificação, diagnóstico e manejo de possíveis casos.

Nesse sentido, ao considerar a crescente produção científica sobre o tema, na presente pesquisa houve predomínio de publicações nos EUA, com destaque para o ano de 2018. Tal resultado é reflexo da utilização de uma nova terapia com receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T), aprovada pela FDA em 2017.⁽¹⁶⁾

A terapia com células CAR-T consiste na alteração genética de células T *in vivo* que expressam um receptor artificial (CAR), composto por um sistema que permite o direcionamento específico de um antígeno. O composto extracelular do CAR deriva de um fragmento variável de cadeia única (anticorpo monoclonal) que se liga a antígenos de células malignas. Antes de sua infusão no paciente, este recebe quimioterapia, a fim de gerar imunossupressão e posterior expansão das células CAR-T. Esse procedimento também pode gerar neurotoxicidades como evento adverso.^(16, 17)

Nesse íterim, dos resultados obtidos, 36% não especificaram a população do estudo, outros 8% trouxeram a relação do transplante como terapêutica para pacientes com doenças malignas de células B e câncer hematológico (5,3%), visto que o TCTH e a Terapia CAR-T são alternativas de tratamento para doenças hematológicas e autoimunes.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Estudos demonstraram também incidência maior no TCTH alogênico e, ainda, compararam com a CAR-T.^(18,19) O transplante alogênico consiste na forma de transplante mais comum na terapêutica de doenças como Leucemia Linfoblástica Aguda, Linfoma Não-Hodgkin, Anemia Aplástica, Leucemia Mieloide Crônica, entre outras.⁽¹⁸⁻²³⁾

Assim, desde a preparação até alta do paciente submetido a esse procedimento, têm-se como principais fases: o condicionamento, infusão do enxerto, período de pancitopenia, pega do enxerto e imunossupressão. Dentre estas, a fase de condicionamento corresponde ao período de ablação da medula óssea do receptor e imunossupressão, podendo ser feito por meio da combinação de quimioterápicos e irradiação, além do uso de drogas imunossupressoras.⁽²⁰⁾

Quadro 2. Síntese das neurotoxicidades destacadas nos trabalhos analisados (n = 71)

Variáveis	Codificação dos estudos*	n(%) n=71
Eventos relacionados à síndrome da encefalopatia reversível posterior		
Cefaleia, deficiência visual, perturbação da consciência, alterações do estado mental, distúrbios do movimento e convulsões	A1, A6, A7, A13, A15, A23, A34, A36, A39, A40, A48, A50, A51, A52, A49, A64, A66, A67, A70	19(26,76)
Confusão, dificuldade em encontrar as palavras, desorientação, afasia, sonolência, convulsões ou edema cerebral	A11, A16, A24, A26, A44	5(7,04)
Dificuldade para encontrar palavras, afasia, confusão, deficiência cognitiva, nível de consciência deprimido, distúrbios de atenção, alterações do estado mental, sonolência, automatismos, letargia, disfasia, disartria, tremor, delírio e/ou alucinações	A8, A25, A29, A68	4(5,63)
Distúrbio cerebral que afeta a substância branca, alterações vasogênicas, edematosas focais reversíveis, cefaleia, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais, alterações sensoriais e, ocasionalmente, déficit neurológico focal	A31	1(1,40)
Edema citotóxico sem realce e confusão	A33	1(1,40)
Delírio, sonolência, obnubilação, distúrbio cognitivo, disfasia, tremor, ataxia, mioclonia, defeito focal motor e sensorial convulsões, edema cerebral	A38	1(1,40)
Cefaleia, tremor, afasia leve, distúrbios motores leves, hemorragia intracraniana e edema cerebral difuso de início rápido fatal	A42	1(1,40)
Eventos relacionados à leucoencefalopatia reversível posterior		
Leucoencefalopatia reversível posterior, convulsões, ototoxicidade, síndrome pancerebelar, microangiopatia necrosante, episódios transitórios semelhantes a AVC, encefalite, síndrome inflamatória de reconstrução imune, síndrome de Guillain-Barré, doença cerebelar reversível, neuropatia periférica sensorio-motora, neuropatia óptica e disfunção autonômica, alucinações visuais, leucoencefalopatia multifocal progressiva, mutismo, pseudotumor cerebral, plexopatia braquial, perda auditiva, cegueira cortical, encefalopatia hipertensiva, cefaleia, hipomagnesemia, lesões na substância branca	A4, A45, A54, A57, A69	5(7,04)
Distúrbios visuais, progressivos, neuropatia periférica, demência, ataxia, hemiparesia, quadriparesia e cegueira, às vezes levando ao coma e morte, convulsões, extensões variáveis de necrose, áreas de astrócitos e oligodendrócitos aumentados e múltiplas lesões	A46	1(1,40)
Hemorragias intracranianas, convulsões focais, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, déficit neurológico focal, convulsões e estrabismo	A35	1(1,40)
Convulsões, ataxia cerebelar, atrofia cerebral, hemorragia intracraniana e paralisia do nervo oculomotor	A17	1(1,40)
Outros eventos		
Convulsões, confusão mental, encefalite infecciosa, cefaleia, dificuldade de escrita, afasia, edema cerebral, delírio, diminuição do nível de consciência, perturbação da linguagem, apraxia, letargia, mioclonia, obtundação	A9, A10, A12, A22, A37, A41, A58, A62	8(11,26)
Síndrome da liberação de citocinas (CRS) e leucoencefalopatia	A59, A61, A71	3(4,22)
Complicações hemorrágicas, trombocitopenia, coagulopatias, infarto cerebral, neuropatologias por fungos, encefalopatia de Wernicke, alteração do estado mental, ataxia e oftalmoplegia	A2, A55	2(2,81)
Confusão mental, prejuízo cognitivo, cefaleia, tremor, síndrome de Guillain-Barré, afasia e convulsões	A19, A20	2(2,81)
Convulsões, perda de visão na ausência de patologia local, alteração do nível de consciência (ALOC), movimentos involuntários, ataxia, paresia, paralisia dos nervos cranianos, comprometimento da fala e delírio	A5	1(1,40)
Neurotoxicidade reversível, cefaleia, êmese e clônus muscular transitório nos membros	A14	1(1,40)
Síndrome cerebelar moderada, neuropatia central, neuropatia periférica, hemiparesia e paralisia facial	A18	1(1,40)
Confusão mental, fadiga, convulsões, tremores, hiperestesias/parestesias, desmielinização espinhal, coma, cegueira cortical, perda transitória da fala e síndrome cerebelar	A21	1(1,40)
Neurotoxicidade grave, convulsões, leucoencefalopatia, alucinações e cegueira cortical	A53	1(1,40)
Desmielinização	A28	1(1,40)
Confusão mental, desorientação, capacidade de resposta diminuída, alucinações visuais, delírios, convulsões motoras e/ou generalizadas, alterações no estado mental e/ou nível de consciência, alterações no sistema nervoso periférico, fraqueza motora piramidal, tremor, cegueira cortical, afasia e ataxia	A56, A60, A63, A65	4(5,63)
Outras encefalopatias		
Encefalopatia de Wernicke (alterações mentais, oculares e de equilíbrio)	A43	1(1,40)
Encefalopatia metabólica, hemorragia intracraniana, ataques epiléticos, Infecções do SNC, abscessos cerebrais, infarto cerebral, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, desordem de movimento, encefalopatia de Wernicke e síndrome neuroléptica	A32	1(1,40)
Síndrome de encefalopatia reversível, hemorragia intracraniana, trombose do seio venoso cerebral, infecção do SNC, leucoencefalopatia, hematomas e parênquima cerebral	A30	1(1,40)
Encefalopatia límbica, complicações cerebrovasculares (hematoma subdural, hemorragia subaracnoide), encefalopatia, aspergilose invasiva, síndrome hemofagocítica e leucoencefalopatia	A27	1(1,40)
Encefalopatia metabólica, hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral isquêmico, síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES), convulsões e neuropatia	A47	1(1,40)
Encefalopatia metabólica, leucoencefalopatia reversível posterior, distúrbios visuais, cegueira cortical, infecção do SNC, infecção por toxoplasmose cerebral, meningite bacteriana, abscessos intracerebrais, meningoencefalite, múltiplas hemorragias, cerebrais, ataques isquêmicos transitórios, cefaleia, distúrbios visuais e tremor	A3	1(1,40)

Diante disso, os achados na literatura relataram que as neurotoxicidades desenvolvidas pelos pacientes acontecem, em sua maioria, em decorrência dos quimioterápicos utilizados no regime de condicionamento.⁽²¹⁻²⁴⁾ Tal toxicidade advém da liberação de citocinas por fármacos usados na prevenção da

DECH, possível evento de reação ao enxerto infundido no receptor.^(20, 23)

Em 10,6% dos artigos destacou-se a combinação de Fludarabina e Ciclofosfamida, quimioterapia linfodepletora mais comumente utilizada antes da infusão de células T do CAR com o intuito de

expandi-las. Ressalta-se que já é possível encontrar estudos associando a terapia linfodepletiva, alinhada ao emprego da Fludarabina e de outros fármacos, a um papel indireto na neurotoxicidade, uma vez que os pacientes frequentemente apresentam síndrome de liberação de citocinas (SRC), considerada uma resposta inflamatória sistêmica resultante da ativação e proliferação das células CAR-T, e predominância da síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES).⁽²⁵⁻²⁷⁾

No que concerne à PRES, a exposição a agentes imunossupressores ou citotóxicos e doenças autoimunes estão entre alguns dos seus fatores desencadeantes. Além disso, caracteriza-se por uma lesão do endotélio devido à hipertensão aguda com falha da autorregulação do sistema nervoso central (SNC) e ruptura da barreira hematoencefálica que leva a edema vasogênico.^(28,29)

Os sintomas da PRES são comumente inespecíficos, o que responde às variações sintomatológicas abordadas nos resultados. No entanto, quando nítidos, os mais expressivos são cefaleia, alterações do nível de consciência, convulsões, distúrbios visuais e déficits neurológicos focais. Vale salientar ainda, que estes são manifestados por um curto período, tendo em vista que tal síndrome é considerada reversível. Todavia, em caso de diagnóstico e tratamento tardios, há risco de complicações graves e danos neurológicos permanentes.^(28, 30)

Ademais, o Sistema Nervoso (SN) pode, ainda, sofrer outras injúrias e complicações em consequência aos efeitos colaterais da quimioterapia e/ou irradiação como, por exemplo, possíveis infecções ocorridas devido à imunossupressão pós-transplante, comprometimento da doença de base e consequente falência de outros sistemas.⁽¹⁹⁾

Deste modo, para os profissionais de saúde, compreender as especificidades das etapas do transplante, bem como os eventos adversos os quais os pacientes estão suscetíveis é imprescindível para o manejo seguro e elaboração de estratégias de identificação e controle das neurotoxicidades associadas ao processo de TCTH, a fim de melhorar a evolução clínica e taxas de sobrevivência.^(1, 31)

Devido a relação enfermeiro-paciente-família ser mais estreita, quando comparada a outros pro-

fissionais, as complicações após tais procedimentos exigem, portanto, atenção e cuidados diferenciados por parte da equipe de enfermagem, no que concerne a construção de planos terapêuticos, de intervenções e orientações aos pacientes submetidos ao transplante e seus cuidadores.^(1, 31)

Conclusão

Com base nos achados, constata-se que as neurotoxicidades mais apresentadas por pacientes submetidos ao TCTH, são encefalopatia reversível posterior, leucoencefalopatia reversível posterior, encefalopatia de Wernicke, encefalopatia hipertensiva, encefalopatia metabólica, encefalopatia límbica, complicações hemorrágicas e convulsões. Observou-se que as neurotoxicidades identificadas nas pesquisas se relacionam com diversos eventos que variam de complicações moderadas a graves no sistema nervoso. Ademais, outros eventos foram detectados, porém não relacionados com as encefalopatias. Percebe-se ainda, que as síndromes estão intimamente relacionadas com a utilização de certos quimioterápicos empregados no regime de condicionamento pré-transplante. E, apesar do crescente número de pesquisas sobre as neurotoxicidades em pacientes submetidos ao TCTH, se faz necessário o investimento em estudos de alto nível de evidência para que sejam testadas novas drogas que não resultem em neurotoxicidades, a fim de sistematizar a assistência no tocante à rápida identificação e tratamento destes eventos. Indica-se como contribuição a sumarização das neurotoxicidades apresentadas por pacientes submetidos ao TCTH e os quimioterápicos do regime de condicionamento utilizados nos pacientes que apresentaram essas síndromes, o que possibilita a organização, o planejamento e o desenvolvimento de ações para minimizar os acontecimentos dessas complicações. Destarte, acredita-se que este trabalho possa incentivar a elaboração de novas pesquisas sobre a toxicidade no sistema nervoso central causada por quimioterápicos utilizados na fase pré-transplante, uma vez que este conhecimento pode auxiliar na redução de danos causados aos pacientes. Aponta-se como limitação do estudo a descrição de variados eventos no sistema nervoso

central que não foram definidos como manifestações das encefalopatias, todavia, estiveram caracterizados como sintomas de neurotoxicidades nas pesquisas analisadas. Além disso, um portal de periódicos que apresentou problemas de funcionamento no acesso à página durante a busca pelos estudos.

Referências

- Azevedo IC, Cassiano AN, Carvalho JB, Júnior MA. Nursing care for hematopoietic stem cell transplant recipients and their families. *Rev Rene*. 2017;8(4):559-66.
- Kurauchi GR, Ono DH, Souza LR, Lourenço GF, Joaquim RH. Percepções de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas acerca da intervenção em um grupo de atividades de Terapia Ocupacional. *Rev Saúde*. 2020;46(1):1-13.
- Pasquini R, Coutinho E. Fundamentos e Biologia do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de Hematologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2013. pp. 711-29.
- An K, Wang Y, Li B, Luo C, Wang J, Luo C, et al. Prognostic factors and outcome of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation who are admitted to pediatric intensive care unit. *BMC Pediatr*. 2016;16:138.
- Lee YJ, Yum MS, Kim EH, Kim MJ, Kim KM, Im HJ, et al. Clinical Characteristics of Transplant-associated Encephalopathy in Children. *J Korean Med Sci*. 2017;32(3):457-64.
- Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Boccadoro M, Giaccone L, Bruno B. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:388-97.
- Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Toni F, Castelli I, Ricci E, et al. Central nervous system complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers Pediatr*. 2017;5:105. Review.
- Dulamea AO, Lupescu IG. Neurological complications of hematopoietic cell transplantation in children and adults. *Neural Regen Res*. 2018;13(6):945-54. Review.
- Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Boccadoro M, Giaccone L, Bruno B. Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(3):388-97. Review.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38. Review.
- Gavriilaki E, Sakellari I, Gavriilaki M, Anagnostopoulos A. A New Era in Endothelial Injury Syndromes: Toxicity of CAR-T Cells and the Role of Immunity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3886. Review.
- The Joanna Briggs Institute (JBI). Joanna Briggs Institute reviewers' manual: 2016 edition. Australia: JBI; 2016 2018 [cited 2020 Dec 4]. Available from: <https://nursing.lsuhsoc.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19-32.
- Graham C, Hewitson R, Pagliuca A, Benjamin R. Cancer immunotherapy with CAR-T cells - behold the future. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(4):324-8.
- Hopfinger G, Jäger U, Worel N. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope. *Hemasphere*. 2019;3(2):e185. Review.
- Li C, Zhang Y, Zhang C, Chen J, Lou X, Chen X, et al. Comparison of CART19 and autologous stem-cell transplantation for refractory/relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *JCI Insight*. 2019;5(17):e130195.
- Pennisi M, Jain T, Santomasso BD, Mead E, Wudhikarn K, Silverberg ML, Batlevi Y, et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv*. 2020;4(4):676-86.
- Zétola VH. *Investigação de Neuropatia periférica no período recente do transplante de medula óssea [dissertação]*. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 1997.
- Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(7):1371-9.
- Azevedo IC, Ferriera Júnior MA, Aquino LAP, Oliveira AA, Cruz GKP, Cardoso AIP, et al. Epidemiologic profile of patients transplanted with hematopoietic stem cells in a reference service in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. *Transplant Proc*. 2018;50(3):819-23.
- Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kaneda M, Watanabe N, Cho Y, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:647-52.
- Nash RA, Piñeiro LA, Storb R, Deeg HJ, Fitzsimmons WE, Furlong T, et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood*. 1996;88(9):3634-41.
- Sievers S, Watson G, Johny S, Adkins S. Recognizing and Grading CAR T-Cell Toxicities: an advanced practitioner perspective. *Front Oncol*. 2020;10:885. Review.
- Torre M, Solomon IH, Sutherland CL, Nikiforow S, DeAngelo DJ, Stone RM, et al. Neuropathology of a Case With Fatal CAR T-Cell-Associated Cerebral Edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(10):877-82.
- Cao J, Wang G, Cheng H, Wei C, Qi K, Sang W, et al. Potent anti-leukemia activities of humanized CD19-targeted Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2018;93(7):851-8.
- Hinduja A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinical Features and Outcome. *Front Neurol*. 2020;11:71. Review.
- Picchi E, Di Giuliano F, Marziali S, Minosse S, Ferrazzoli V, Da Ros V, et al. Radiological findings of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in transplanted children previous affected by hemoglobinopathy: a neuroimaging retrospective analysis. *Eur J Radiol Open*. 2019;6:144-51.
- Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Toni F, Castelli I, Ricci E, et al. Central Nervous System Complications in Children Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Pediatr*. 2017;5:105. Review.
- Paton EJ, Coutinho MA, Voltarelli JC. Diagnóstico e tratamento das complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoéticas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2000;33:264-77.