

Práticas recomendadas para triagem e prevenção de complicações em sobreviventes de longo prazo após transplante de células hematopoéticas

Navneet Singh Majhail^{1,2}James Douglas Rizzo³Stephanie Joi Lee⁴Mahmoud Aljurf⁵Yoshiko Atsuta⁶Carmem Bonfim⁷Linda Jean Burns⁸Naeem Chaudhri⁵Stella Davies⁹Shinichiro Okamoto¹⁰Adriana Seber¹¹Gerard Socie¹²Jeff Szer¹³Maria Teresa Van Lint¹⁴John Reid Wingard¹⁵Andre Tichelli¹⁶

¹ National Marrow Donor Program, Minneapolis, MN, USA

² Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Minneapolis, MN, USA

³ Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Milwaukee, WI, USA

⁴ Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA

⁵ King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia

⁶ Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁷ Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

⁸ University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

⁹ Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA

¹⁰ Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

¹¹ Instituto de Oncologia Pediátrica – GRAACC UNIFESP, São Paulo, SP, Brazil

¹² Hôpital Saint-Louis, Paris, France

¹³ Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria, Australia

¹⁴ San Martino Hospital, Genoa, Italy

¹⁵ University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA

¹⁶ University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Conflito de interesses:

Os autores declaram não haver conflito de interesses

Submetido: 22/1/2012

Aceito: 27/1/2012

Autor correspondente:

Navneet S Majhail

Medical Director, National Marrow Donor Program

3001 Broadway Street NE, Suite 100

55413-1753 Minneapolis, MN

Phone: 612 884 8676

nmajhail@nmdp.org

www.rbhh.org or www.scielo.br/rbhh

DOI: 0.5581/1516-8484.20120032

Os avanços na tecnologia do transplante de células hematopoéticas (TCH) e do tratamento de suporte levaram a melhoria na sobrevida a longo prazo após os TCH. Indicações emergentes de transplante, introdução de novas fontes de células (p.ex. sangue de cordão umbilical) e transplante de pacientes mais velhos utilizando regimes de condicionamento menos intensos também contribuíram para o aumento no número de sobreviventes após TCH. Estes sobreviventes estão sob risco de desenvolver complicações tardias devido a exposições e fatores de risco pré, peri e pós-transplante. Práticas recomendadas para a triagem e a prevenção de complicações em sobreviventes de TCH foram publicadas em 2006. Um grupo internacional de especialistas foi formado em 2011 para rever a literatura contemporânea e atualizar as recomendações, considerando as mudanças nas práticas de transplante e a aplicabilidade internacional destas recomendações. Esta revisão fornece as recomendações atualizadas para o diagnóstico precoce e práticas para prevenção de complicações aos sobreviventes de TCH autólogo e alogênico, adultos e crianças.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoéticas; Alogênico; Autólogo; Complicações tardias; Triagem; Prevenção

Introdução

Aproximadamente 50 mil pessoas são anualmente submetidas a transplante de células hematopoéticas (TCH) em todo o mundo. Avanços nas técnicas de transplante e práticas de tratamento de suporte levaram a melhora progressiva na sobrevida de receptores e TCH. Conforme os pacientes sobrevivem a longo prazo após o transplante, estão sob risco de desenvolver complicações tardias relacionadas às exposições pré-, peri- e pós-transplante. Estas complicações podem causar morbidade substancial, piorar a qualidade de vida e contribuir para mortalidade tardia dos receptores de TCH. Vários estudos demonstraram que a expectativa de vida dos sobreviventes de TCH é menor do que o esperado em 10 e 30 anos após os transplantes e que cânceres secundários, infecções e disfunção orgânica são causas comuns de morte nesta população.⁽¹⁻⁶⁾

Compreendendo a necessidade de orientações sobre o acompanhamento apropriado e sistemático dos sobreviventes de TCH a longo prazo, o Centro para Pesquisa Internaci-

Notas:

Do Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBT) e Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO).

Esta diretriz de "Práticas Recomendadas para Triagem e Prevenção de Complicações em Sobreviventes de Longo Prazo após Transplante de Células Hematopoéticas" será publicada nas seguintes revistas: *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *Bone Marrow Transplantation*, *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* and *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*.

Apoio: O CIBMTR é apoiado pelo Public Health Service Grant/Cooperative Agreement U24-CA76518 do National Cancer Institute (NCI), do National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) e do National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); um Grant/Cooperative Agreement 5U01HL069294 do NHLBI e NCI; processo HSH234200637015C com o Health Resources and Services Administration (HRSA/DHHS); dois recursos N00014-06-1-0704 e N00014-08-1-0058 do Office of Naval Research; e recursos de AABB; Allos, Inc.; Amgen, Inc.; doação anônima do do Medical College of Wisconsin; Astellas Pharma US, Inc.; Be the Match Foundation; Biogen IDEC; BioMarin Pharmaceutical, Inc.; Biovitrum AB; BloodCenter of Wisconsin; Blue Cross e Blue Shield Association; Bone Marrow Foundation; Buchanan Family Foundation; CaridianBCT; Celgene Corporation; CellGenix, GmbH; Children's Leukemia Research Association; ClinImmune Labs; CTI Clinical Trial and Consulting Services; Eisai, Inc.; Genentech, Inc.; Genzyme Corporation; Histogenetics, Inc.; HKS Medical Information Systems; Hospira, Inc.; Kirin Brewery Co., Ltd.; The Leukemia & Lymphoma Society; Merck & Company; The Medical College of Wisconsin; Millennium Pharmaceuticals, Inc.; Miller Pharmacal Group; Milliman USA, Inc.; Miltenyi Biotec, Inc.; National Marrow Donor Program; Nature Publishing Group; Novartis Oncology; Oncology Nursing Society; Osiris Therapeutics, Inc.; Otsuka America Pharmaceutical, Inc.; Pall Life Sciences; Pfizer Inc; Schering Corporation; Sigma-Tau Pharmaceuticals; Soligenix, Inc.; StemCyt, Inc.; StemSoft Software, Inc.; Sysmex America, Inc.; THERAKOS, Inc.; Vidacare Corporation; ViraCor Laboratories; ViroPharma, Inc.; e Wellpoint, Inc. As opiniões expostas neste artigo não refletem a política oficial ou a posição sobre o tema do National Institute of Health, da Marinha, do Departamento de Defesa ou de qualquer outra agência do governo dos Estados Unidos da América.

onal em Transplante de Sangue e de Medula (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research - CIBMTR*), o Grupo Europeu de Transplante de Sangue e de Medula (*European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT*) e a Sociedade Americana de Transplante de Sangue e de Medula (*American Society of Blood and Marrow Transplantation – ASBMT*) formaram um grupo de especialistas em 2006 e disponibilizaram recomendações de consenso para práticas de triagem e prevenção de complicações para sobreviventes de TCH autólogo e alogênico.^(7,8) Para atualizar estas orientações, o grupo de trabalho internacional foi reconstituído em 2011 para rever a literatura em efeitos tardios do transplante e para sugerir orientações atualizadas, quando aplicável. Para garantir a aplicabilidade internacional, o grupo de trabalho incluiu participantes do Grupo Ásia-Pacífico de Transplante de Sangue e de Medula (*Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group – APBMT*), a Sociedade de Transplante de Medula Óssea da Austrália e Nova Zelândia (*Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand – BMTSANZ*), o Grupo de Transplante de Sangue e de Medula do Leste do Mediterrâneo (*East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group – EMBMT*) e a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO).

As orientações propostas têm foco nos riscos para crianças e adultos que tenham sobrevivido seis meses ou mais após transplantes autólogos e alogênicos. Como receptores de TCH a longo prazo podem não estar mais sob os cuidados dos centros de transplante e podem ter retornado aos cuidados dos profissionais de saúde locais, estas orientações são direcionadas a profissionais que cuidam ou não rotineiramente de receptores de TCH.

O grupo de trabalho reconhece que, de maneira geral, há ausência de protocolos clínicos com foco no diagnóstico precoce e práticas de prevenção de complicações em receptores de TCH e que há necessidade de mais pesquisas nesta área. Assim, muitas destas recomendações não são baseadas em evidências derivadas de ensaios clínicos randomizados ou outros estudos controlados, mas baseados em estudos retrospectivos que identificaram complicações específicas em sobreviventes a longo prazo e os respectivos fatores de risco. Quando tais estudos não estão disponíveis, as orientações são baseadas no conhecimento derivado de pacientes não submetidos a transplante, assim como na opinião de consenso dos participantes do grupo de trabalho. Levando em consideração os riscos e as potenciais consequências das complicações tardias, as recomendações representam práticas para otimizar os resultados. As recomendações não devem ser interpretadas como mandatórias para todos os receptores; boas práticas e julgamento clínico nos dizem que algumas recomendações podem não ser aplicáveis ou podem até mesmo ser contraindicadas em alguns pacientes ou grupos de pacientes.

Também é reconhecido que as práticas em TCH estão continuamente mudando. Alguns exemplos destas modificações incluem indicações emergentes para os transplantes (p.ex. doenças autoimunes, anemia falciforme), aumento na utilização de novos doadores (p.ex. sangue de

cordão umbilical e doadores haploidênticos), redução no uso da irradiação corporal total (*total body irradiation - TBI*) para o condicionamento e avaliação de novas terapias como parte dos TCH (p.ex. terapia de manutenção após transplante para mieloma múltiplo). Com o advento dos transplantes não-mieloablativos e regimes de condicionamento de intensidade reduzida (*reduced-intensity conditioning – RIC*), um maior número de pacientes mais velhos agora são transplantados. Os riscos e a constelação de complicações tardias podem se alterar à medida que novas práticas de transplante tornam-se mais prevalentes. Os agentes de saúde devem ter conhecimento de quaisquer exposições e riscos específicos associados a estas práticas (por exemplo, reconstituição imune mais tardia em receptores de sangue de cordão umbilical) quando estabelecem um plano de cuidados de acompanhamento a longo prazo para seus pacientes.

Apresentamos várias questões médicas enfrentadas pelos sobreviventes a longo prazo após o transplante. As maiorias das complicações tardias discutidas aqui se referem particularmente aos pacientes que realizaram transplantes alogênicos. No entanto, os que realizaram transplante autólogo correm o risco de muitas destas complicações tardias e podem ter toxicidades incomuns ou deficiência imune após o transplante, o que os coloca sob riscos semelhantes aos submetidos a transplantes alogênicos (por exemplo, exposição prolongada a corticosteroides ou a outras drogas que podem causar linfopenia prolongada pós-transplante). Portanto, embora algumas das recomendações geralmente não se apliquem para os pacientes que fizeram transplantes autólogos, os agentes de saúde devem permanecer alerta para estas complicações em todos os pacientes.

As orientações são resumidas nas Tabelas 1 e 2. O apêndice inclui tabelas que destacam as recomendações para imunizações pós-transplante (Tabela A do apêndice) e recomendações segundo exposições/fatores de risco (crianças que receberam TBI, Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro - DECH - Crônica) (Tabela B do apêndice). Tabela C do apêndice lista outras orientações que foram citadas neste manuscrito juntamente com os links atuais para seu site. Os leitores podem consultar as orientações desenvolvidas pelo Grupo de Oncologia Infantil (*Children's Oncology Group*) para o acompanhamento de sobreviventes do câncer Pediátrico, o que inclui informações sobre os pacientes pediátricos submetidos à TCH (www-survivor-shipguidelines.org). Referências importantes estão incluídas neste documento para os leitores que queiram obter mais informações sobre os tópicos específicos.

O Programa Nacional de Doadores de Medula (*National Marrow Donor Program -NMDP*) publica uma versão para os pacientes das orientações de acompanhamento (www.BeTheMatch.org/Patient); nós recomendamos que os pacientes utilizem estas diretrizes para estabelecer um plano de cuidados de acompanhamento a longo prazo junto com seu médico tendo como base suas exposições e fatores de risco individuais. O NMDP também disponibiliza um resumo das orientações para os médicos (on-line, em aplicativos móveis e na forma impressa em www.marrow.org/md-guidelines).

Tabela 1- Resumo de recomendações para triagem e prevenção de complicações a longo prazo em sobreviventes de transplante de células hematopoéticas (TCH) (continua)

Tecidos/órgãos	Complicações tardias	Fatores de risco gerais	Testes	Testes e medidas preventivas para todos os pacientes submetidos a TCH	Testes e medidas preventivas em populações especiais
Sistema imunológico	Infecções	Origem do doador Disparidade HLA Depleção de células T DECH Terapia imunossupressora prolongada Dispositivo de acesso venoso	Antigenemia CMV ou PCR em pacientes com alto risco de reativação de CMV	Profilaxia de PCP nos primeiros seis meses após TCH Imunizações pós-transplante de acordo com orientações já publicadas Administração de antibióticos para profilaxia endocardite segundo a Associação Americana de Cardiologia (American Heart Association)	Pacientes com DECH crônica: profilaxia antimicrobiana contra organismos encapsulados e PCP durante o uso de terapia imunossupressora Pacientes com DECH crônica: exames de triagem para reativação de CMV devem ser baseados em fatores de risco incluindo a intensidade da imunossupressão
Ocular	Catarata Síndrome de ceratoconjuntivite sicca Retinopatia microvascular	TBI/exposição à irradiação de cabeça e pescoço Corticosteroides DECH	Exame oftalmológico	Avaliação clínica de rotina com 6 meses e 1 ano após TCH, e ao menos anualmente após isso Avaliação oftalmológica com medida da acuidade visual e fundo de olho 1 ano após TCH, seguido de avaliação subsequente baseada nos achados e fatores de risco Exame oftalmológico imediato em pacientes com sintomas visuais	Pacientes com DECH crônica: avaliação clínica de rotina e, se indicado, exames oftalmológicos com maior frequência
Oral	Síndrome sicca Cáries	DECH TBI/exposição à irradiação de cabeça e pescoço	Avaliação odontológica	Educação sobre as práticas de saúde oral preventiva Avaliação oral clínica com 6 meses e 1 ano após TCH, e ao menos anualmente após isso com atenção especial para avaliação de malignidade intraoral Avaliação odontológica 1 ano após TCH e, em seguida, no mínimo, anualmente	Pacientes pediátricos: avaliação anual do desenvolvimento de dentes Pacientes com DECH: considere avaliações orais e dentais mais frequentes com atenção especial à avaliação de malignidade intraoral
Respiratório	Síndrome de pneumonia idiopática Síndrome de bronquiolite obliterante Pneumonia criptogênica em organização Infecções sinopulmonares	TBI/exposição à irradiação torácica DECH Agentes infecciosos TCH alogênicos Exposição a bussulfano	Provas de função pulmonar (espirometria e DLCO) Estudos radiológicos (por exemplo, Raios-X de tórax e tomografia)	Avaliação clínica de rotina com 6 meses e 1 ano após TCH, e ao menos anualmente após isso Avaliação de uso do tabaco e aconselhamento contra o tabagismo Prova de função pulmonar e avaliação radiológica para receptores de TCH alogênico com sinais ou sintomas de comprometimento pulmonar	Pacientes com DECH crônica: alguns especialistas recomendam avaliação clínica e com Prova de Função Pulmonar mais precoces e frequentes
Cardíaca e vascular	Cardiomiopatia Insuficiência cardíaca congestiva Arritmias Anomalia valvular Doença arterial coronariana Doença cerebrovascular Doença arterial periférica	Exposição à antraciclina TBI/exposição à irradiação de cabeça e pescoço Idade avançada ao TCH TCH alogênico Riscos cardiovasculares antes/após TCH Doença renal crônica Síndrome metabólica	Dose cumulativa de antraciclina Ecocardiograma com função ventricular, ECG em pacientes de risco e em pacientes sintomáticos Painel lipídico em jejum (incluindo HDL-C, LDL-C e triglicérides) Glicemia de jejum	Avaliação clínica de rotina de fatores de risco cardiovasculares para manutenção geral da saúde com 1 ano após TCH e pelo menos anualmente depois Educação e aconselhamento sobre estilo de vida saudável para o coração (exercícios regulares, peso saudável, não fumar, aconselhamento dietético) Tratamento precoce de fatores de risco cardiovascular, como diabetes, hipertensão e dislipidemia Administração de antibióticos para profilaxia endocardite de acordo com diretrizes da Associação Americana de Cardiologia	
Fígado	DECH Hepatite B Hepatite C Sobrecarga de ferro	Exposição cumulativa às transfusões Fatores de risco para transmissão de hepatite viral	Teste de função hepática Biópsia de fígado Ferritina sérica Testes adicionais para sobrecarga de ferro (RNM ou SQUID)	Teste de função hepática a cada 3-6 meses no 1º ano, e depois individualizado, pelo menos anualmente Monitorar por PCR a carga viral para pacientes com hepatite B ou C, com consultas com hepatologistas ou infectologistas Considerar biópsia hepática 8-10 anos após TCH para avaliar cirrose em pacientes com hepatite C Ferritina sérica 1 ano após TCH em pacientes que receberam transfusões de hemácias; Considerar biópsia hepática ou estudos de imagem para resultados anormais com base na magnitude da elevação nas provas de função hepática, continuidade de transfusões de hemácias ou a presença de hepatite C	

Tabela 1 (continuação)

Tecidos/órgãos	Complicações tardias	Fatores de riscos gerais	Testes	Testes e medidas preventivas para todos os pacientes submetidos a TCH	Testes e medidas preventivas em populações especiais
Renais e geniturinárias	Doença renal crônica Disfunção da bexiga Infecções do trato urinário	TBI Exposição a drogas (exemplo inibidores de calcineurina, anfotericina B, aminoglicosídeos) CMV Cistite hemorrágica	Proteinúria Creatinina sérica Ureia	Avaliação da pressão arterial em cada visita clínica, com manejo agressivo da hipertensão Avaliação a função renal com ureia, creatinina e proteinúria com 6 meses, 1 ano e, depois, anualmente Considerar outros exames (biópsia ou ultrassom renal) se clinicamente indicado	
Musculares e do tecido conjuntivo	Miopatia Fasceíte/escleroderma Poliomiosite	Corticosteroides DECH	Avaliar a capacidade de levantar-se da posição sentada Avaliação clínica da amplitude de movimento articular	Seguir as orientações de atividade física para a população em geral Avaliação clínica frequente de miopatia em pacientes com corticosteroides	Pacientes com DECH: consulta com fisioterapia em pacientes com exposição prolongada a corticosteroides, fasceíte ou escleroderma Pacientes com DECH crônica: avaliação clínica frequente por testes musculares manuais ou avaliando a capacidade de ir de uma posição sentada para uma posição em pé, em pacientes com exposição prolongada a corticosteroides
Ósteo esqueléticas	Osteopenia/ osteoporose Necrose avascular	Inatividade TBI Corticosteroides DECH Hipogonadismo TCH alógeno	Densitometria dupla de fótons RNM para avaliar pacientes com sintomas articulares	Densitometria dupla de fótons com 1 ano para todas as mulheres adultas, TCH alógenos e pacientes que estão em alto risco de perda óssea; testes subsequentes segundo os achados anteriores ou para avaliar a resposta à terapia A atividade física, suplementação de vitamina D e de cálcio para evitar a perda de densidade óssea	Pacientes com DECH: Considerar densitometria dupla de fótons mais precoce em pacientes com exposição prolongada a corticosteroides ou inibidores de calcineurina
Sistema Nervoso	Leucoencefalopatia Infecções tardias Déficits neuropsicológicos e cognitivos Neurotoxicidade a calcineurina Neuropatia periférica	TBI/irradiação craniana DECH Exposição à fludarabina Quimioterapia intratecal		Avaliação clínica de sinais e sintomas de disfunção neurológica com um ano e depois anualmente Testes diagnósticos (por exemplo, radiografias, estudos de condução nervosa) para aqueles com sintomas ou sinais	Pacientes pediátricos: avaliação anual para avaliar o desenvolvimento cognitivo
Endócrinas	Hipotireoidismo Hipoadrenalismo Hipogonadismo Retardo no crescimento	TBI/exposição à irradiação (exemplo cabeça e pescoço e sistema nervoso central) Corticosteroides Baixa idade ao realizar TCH Exposição à quimioterapia	Testes de função tireoidiana Testosterona FSH, LH, Velocidade de crescimento em crianças	Testes anuais de função da tireoide testes pós-TCH ou caso haja sintomas relevantes Avaliação gonadal clínica e endocrinológica para as mulheres púberes com 1 ano e acompanhamento subsequente baseado no estado de menopausa A função gonadal nos homens, incluindo FSH, LH e testosterona, se houver sintomas	Pacientes pediátricos: avaliação gonadal clínica e endocrinológica para meninos e meninas pré-puberais dentro de 1 ano após o transplante, com acompanhamento futuro determinado por consulta com endocrinologista pediátrico Pacientes pediátricos: acompanhar a velocidade de crescimento anualmente em crianças; realizar avaliação da tireoide e de hormônio de crescimento se clinicamente indicado Pacientes com DECH: reduzir lentamente a dose para a suspensão de corticosteroides naqueles com longa exposição Pacientes com DECH: considerar doses de stress corticosteroides durante complicações agudas em pacientes que recebem corticosteroides cronicamente

Tabela 1 (continuação)

Tecidos/órgãos	Complicações tardias	Fatores de risco gerais	Testes	Testes e medidas preventivas para todos os pacientes submetidos a TCH	Testes e medidas preventivas em populações especiais
Mucocutânea	Esclerose cutânea DECH genital	DECH TBI/exposição à irradiação pélvica	Exame pélvico	Aconselhar os pacientes a realizar autoexame de pele de rotina e evitar a excessiva exposição ao sol sem proteção adequada Exame ginecológico anual para detectar precocemente o envolvimento da mucosa vaginal por DECH	Pacientes com DECH crônica e que receberam TBI: considerar a avaliação ginecológica mais frequente com base nos sintomas clínicos
Tumores secundários	Tumores sólidos Neoplasias hematológicas PTLD	DECH TBI/exposição à irradiação Depleção de células T Exposição a agentes alquilantes ou etoposide	Mamografia Testes para câncer de cólon (exemplo colonoscopia, sigmoidoscopia, sangue oculto nas fezes) Papanicolaou	Aconselhar os pacientes sobre os riscos de doenças malignas secundárias anualmente e incentivá-los a realizar autoexame (por exemplo, pele, testículos/genitais) Aconselhar os pacientes a evitar comportamentos de alto risco (por exemplo, fumar) Seguir as recomendações para a população em geral para triagem para câncer	Pacientes com DECH: avaliação clínica e odontológica com atenção especial para câncer oral e de faringe Pacientes submetidos a TBI ou irradiação do tórax: mamografia em mulheres a partir dos 25 anos ou oito anos após a exposição à irradiação, o que ocorrer mais tarde, porém não depois dos 40 anos
Psicossocial e Sexual	Depressão Ansiedade Fadiga Disfunção sexual	Morbidade psiquiátrica prévia Hipogonadismo	Avaliação psicossocial	Avaliação clínica durante o período de recuperação, com 6 meses, 1 ano e anualmente depois, com aconselhamento de profissional de saúde mental para aqueles com déficits reconhecidos Incentivo de redes de apoio robustas Avaliar regularmente o nível de adaptação psicológica conjugal/do cuidados e o funcionamento familiar Perguntar aos adultos sobre a função sexual com 6 meses, 1 ano e depois anualmente	
Fertilidade	Infertilidade	TBI/exposição à irradiação Exposição à quimioterapia	FSH, e LH	Considerar encaminhamento para especialista de pacientes contemplando gravidez ou com dificuldade de conceber. Aconselhar pacientes pós-TCH que são sexualmente-ativos e em idade reprodutiva sobre métodos contraceptivos	
Saúde geral				Triagem recomendada para a população em geral (ver o texto)	

TCH: transplante de células hematopoéticas; DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro crônica; CMV: citomegalovírus; PCR: reação da polimerase em cadeia; PCP: pneumonia por *Pneumocystis*; TBI: *total body irradiation* - irradiação corporal total; ECG, eletrocardiograma; RNM: ressonância nuclear magnética; SQUID: *superconducting quantum interference device*; FSH: *follicle stimulating hormone*; LH: *luteinizing hormone*; PTLT: *post-transplant lymphoproliferative disorder*

Imunidade e infecções

As diretrizes do consenso internacional para a prevenção de complicações infecciosas em pacientes submetidos a TCH foram publicadas em 2009; estas orientações abordam de forma ampla as complicações infecciosas tardias do transplante e fornecem recomendações para vacinação dos receptores de TCH.⁽⁹⁻¹¹⁾ Riscos ambientais, sexo seguro, água e segurança alimentar e de viagem são outros tópicos também discutidos neste guia. Os pacientes que são imunocomprometidos devem ser educados sobre seu estado de imunidade, alertados sobre os sintomas de infecção e aconselhados a procurar atenção médica precoce caso apresentem sintomas.

Complicações infecciosas são frequentes durante o período logo após o TCH devido as citopenias, imunoblação e/ou imunossupressão. A reconstituição imunológica ocorre gradualmente no decorrer do tempo (geralmente 12-18 meses) e é mais lenta nos receptores de transplantes alogênicos, particularmente aqueles que receberam sangue de cordão

umbilical (SCU), enxertos com incompatibilidade HLA, depletados de linfócitos-T e em sobreviventes com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) ou aqueles que receberam imunossupressão prolongada.⁽¹²⁾ O número de linfócitos T-helper (CD4) e a relação CD4/CD8 são bons marcadores da reconstituição imunológica e alguns especialistas usam estas avaliações como marcadores da completude de reconstituição imunológica para guiar a duração da profilaxia da infecção viral ou de outras infecções após TCH.

Infecções bacterianas, fúngicas e virais podem ocorrer meses ou anos após o transplante em pacientes com reconstituição imune atrasada. Embora o risco infeccioso seja maior nos primeiros 1-2 anos após o transplante, um maior risco de infecção pode continuar a longo prazo para alguns receptores de transplantes alogênicos, tais como pacientes com DECH crônica que necessitam de terapia imunossupressora por longo período. Em pacientes com DECH crônica, a opsonização é deficiente e bactérias encapsuladas (*N. meningitidis*, *H. influenza* e *S. pneumonia*) podem causar infecção rapidamente progressiva e fatal. Além disso, os paci-

Tabela 2 - Sumário abreviado dos exames recomendados e prevenção de complicações tardias em sobreviventes de TCH a longo prazo

Exames recomendados/Prevenção	6 meses	1 ano	Anualmente
Imunidade			
Profilaxia contra organismos encapsulados	2	2	2
Profilaxia PCP	1	2	2
Teste para detecção de CMV	2	2	2
Imunização	1	1	1
Ocular			
Avaliação clínica de sintomas oculares	1	1	1
Fundo de olho	+	1	+
Complicações orais			
Avaliação clínica	1	1	1
Avaliação odontológica	+	1	1
Respiratório			
Avaliação pulmonar clínica	1	1	1
Evitar o consumo de tabaco	1	1	1
Teste de função pulmonar	+	+	+
Radiografia de tórax	+	+	+
Cardíaco e cardiovascular			
Avaliação de fatores de risco cardiovasculares	+	1	1
Fígado			
Testes de função hepática	1	1	+
Ferritina sérica		1	+
Rins			
Medida da pressão arterial	1	1	1
Proteinúria	1	1	1
Ureia/creatinina	1	1	1
Musculares e do tecido conjuntivo			
Avaliação de fraqueza muscular	2	2	2
Aconselhamento de atividade física	1	1	1
Osteoesqueléticas			
Densitometria óssea (mulheres adultas, todos os receptores de TCH alogênico e pacientes com alto risco de perda óssea)		1	+
Sistema nervoso			
Avaliação neurológica clínica	+	1	1
Avaliação de desenvolvimento cognitivo		1	1
Endócrina			
Teste de função tireoidiana		1	1
Velocidade de crescimento em crianças		1	1
Avaliação da função gonadal (mulheres e homens pré-púberes)	1	1	1
Avaliação da função gonadal (mulheres púberes)		1	+
Avaliação da função gonadal (homens púberes)		+	+
Mucocutâneas			
Autoexame de pele e aconselhamento de exposição solar	1	1	1
Exame ginecológico em mulheres	+	1	1
Tumores secundários			
Aconselhamento de vigilância de tumores secundários		1	1
Testes para tumores secundários		1	1
Psicossocial			
Avaliação clínica psicossocial/ qualidade de vida	1	1	1
Avaliação de função sexual	1	1	1

1 = recomendado a todos os pacientes submetidos a transplante

2 = recomendado para qualquer paciente com DECH ou imunossupressão

+ = reavaliação recomendada para teste anteriormente anormais ou para novos sinais/sintomas

entes podem ter sofrido esplenectomia para o tratamento de sua doença subjacente ou podem ser funcionalmente asplênicos devido a DECH ou a irradiação esplênica. Embora pacientes asplênicos tenham maior risco de infecções, recomendações relativas à profilaxia antibiótica são inconsistentes. Pacientes com risco combinado pela asplenia e pela imunossupressão devido a DECH devem, no mínimo, ser aconselhados sobre a necessidade de receber prontamente atenção médica em caso de doença febril.

Infecções por *Aspergillus* nos pulmões ou nos seios da face são as infecções fúngicas mais comuns, embora espécies *Candida* e *Mucor* sejam patógenos tardios vistos com menor frequência. A infecção e a reativação tardia do citomegalovírus (CMV) tem sido relatada com maior frequência nos últimos anos com o uso crescente de medicamentos antivirais profiláticos ou preemptivos no início do período imediato após TCH. Infecções tardias por CMV são mais comumente vistas em pacientes tratados para infecção precoce por CMV ou naqueles com DECH crônica ou manipulação imune tardia (por exemplo, receptores de infusão de linfócitos do doador). Infecção pelo vírus varicela zoster (VZV) frequentemente ocorre no primeiro ano após o transplante, especialmente em pacientes com DECH crônica. Em pacientes que receberam a profilaxia contra infecções pelo vírus herpes, a reativação de VZV ocorre comumente 2-3 meses após o final da profilaxia. A profilaxia com aciclovir é recomendada por um ano após o transplante autólogo e alogênico se há risco de doença pelo VZV; a profilaxia pode ser mantida por mais de um ano nos pacientes que tem DECH crônica ou que necessitam de imunossupressão sistêmica. Infecções recorrentes por vírus do herpes simples podem ocasionalmente ocorrer em pacientes com DECH crônica.

Embora a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), anteriormente conhecida como *Pneumocystis carinii*, geralmente ocorra durante os seis primeiros meses após o TCH, os pacientes permanecem em risco enquanto a terapia de imunossupressão é utilizada para DECH crônica. Pacientes submetidos a TCH autólogos também estão em risco de PCP, especialmente durante os primeiros seis meses; o risco pode ser substancial se houve exposição prolongada a corticosteroides antes ou depois do transplante e em pacientes que receberam condicionamento intensivo.

A sinusite é uma complicação ocasional, especialmente após o TCH alogênico e é mais frequente em pacientes com níveis de imunoglobulina baixos. Os patógenos que causam sinusite raramente são identificados porque os procedimentos invasivos de diagnósticos não são frequentemente executados. Exposição a inibidores de calcineurina que podem induzir hipertrofia mucosa que, associada ao envolvimento mucoso pela DECH crônica, pode aumentar o risco de infecções secundárias dos seios da face por bactérias ou fungos.

A suplementação com imunoglobulina intravenosa (IVIg) é recomendada algumas vezes para pacientes com infecções graves e níveis de IgG abaixo de 400 mg/dL (4 g/L) e as infusões devem continuar até que a infecção tenha sido controlada.^(9,10) O uso de IVIg profilática em pacientes transplantados na ausência de infecção ainda é controverso.

Transplantados que residem em algumas áreas geográficas podem ser suscetíveis a infecções localmente prevalentes (por exemplo, tuberculose, malária, Doença de Chagas, Leishmaniose). Agentes de saúde que cuidam desses pacientes devem estar cientes das orientações para a prevenção e a manejo de tais infecções.^(10,13,14)

Recomendações

– Pacientes com DECH crônica devem receber profilaxia antibiótica tendo como alvo organismos encapsulados, administrada no mínimo enquanto a terapia imunossupressora for administrada.

– A profilaxia antiviral e antifúngica deve ser considerada em pacientes com alto risco de infecções bacterianas e fúngicas (por exemplo, pacientes com DECH crônica) de acordo com as orientações publicadas.^(9,10) A realização dos testes para a detecção da reativação do CMV deve basear-se em fatores de risco, incluindo a intensidade da imunossupressão.

– A administração de antibióticos profiláticos para procedimentos orais deve seguir as diretrizes da Associação Americana de Cardiologia (American Heart Association) para profilaxia de endocardite.⁽¹⁵⁾ Alguns especialistas recomendam profilaxia com antibióticos antes do atendimento odontológico em pacientes em terapia de imunossupressão para DECH crônica e em pacientes com cateteres venosos centrais.

– Receptores de TCH alogênico devem receber profilaxia contra PCP do momento da enxertia até pelo menos seis meses após o transplante ou enquanto a terapia imunossupressora for administrada (por exemplo, para o tratamento ou prevenção da DECH crônica). A profilaxia contra PCP por três a seis meses após o transplante autólogo deve ser considerada para pacientes com imunossupressão substancial (por exemplo, pacientes com linfoma, leucemia ou mieloma, e especialmente quando tratamentos pré-transplante ou regimes de condicionamento tenham incluído análogos da purina ou doses elevadas de corticosteroides).

– É indicada imunização com vacinas inativadas para todos os pacientes de acordo com diretrizes publicadas (Tabela A do apêndice).^(9,11) Uma vez que os pacientes com DECH crônica podem apresentar resposta às vacinas e correm o risco de infecções, adiar a vacinação em pacientes com DECH crônica não é recomendado, com exceção das vacinas vivas. Quando aplicar vacinas a pacientes com DECH ativa, seria prudente medir os níveis de anticorpos específicos antes e após a vacinação, para determinar seu nível de proteção e a necessidade de imunizações de reforço.

Complicações oculares

Existem três importantes efeitos oculares tardios após o TCH. Complicações oculares do segmento anterior com síndrome de ceratoconjuntivite *sicca* e catarata são bem descritas. Retinopatia microvascular isquêmica é uma complicação do segmento posterior que está sendo cada vez mais reconhecida e parece estar relacionada com a exposição à irradiação.

Síndrome *sicca* ocular é, na maioria das vezes, parte de uma síndrome *sicca* geral com xerostomia, vaginite e pele seca e é associada com a DECH crônica.⁽¹⁶⁾ Manifestações oculares incluem o fluxo reduzido de lágrimas, ceratoconjuntivite *sicca*, conjuntivite estéril, defeitos epiteliais da córnea e ulceração corneana. Os sintomas incluem queimação, irritação, dor, sensação de corpo estranho, visão borrada, fotofobia e, paradoxalmente, lacrimejamento excessivo. O diagnóstico de ceratoconjuntivite *sicca* é feito pela presença de sintomas adequados, evidências da diminuição de produção de lágrima no teste de Schirmer e sinais clínicos de ceratite. Em todos os casos, deve ser descartada a possibilidade de ceratite infecciosa. A incidência é de aproximadamente 40-60% em pacientes de DECH crônica.⁽¹⁷⁾ Lágrimas artificiais podem ser um tratamento do sintoma de olho seco. Informações sobre a frequência de uso de lágrima artificial podem indicar gravidade da síndrome do olho seco do olho. O tratamento inclui tratamento sistêmico de DECH e tratamento tópico para aumentar a lubrificação, controle de evaporação ou drenagem e diminuição de inflamação da superfície ocular.⁽¹⁸⁾

A oclusão temporária ou permanente do ponto de drenagem do ducto-lacrimal para controle de drenagem de lágrima pode trazer benefícios. Em geral, o uso da lente de contato não é recomendado em pacientes com ceratoconjuntivite *sicca* devido ao maior risco de abrasão: no entanto, algumas lentes tais como as lentes de esclerais podem ser benéficas em casos graves para controlar a evaporação. Essa abordagem deve ocorrer somente com a estreita supervisão de um oftalmologista. Corticosteroides tópicos ou inibidores de calcineurina podem melhorar os sintomas, porém também podem causar complicações que ameaçam a visão quando usados inadequadamente na presença de ceratite pelo vírus simples do herpes ou por bactérias. Inflamação de superfície ocular pode ser diminuída com soro autólogo, mas este tratamento está disponível em um número limitado de centros.

A formação da catarata ocorre frequentemente após exposição a TBI. Após dose única de TBI mieloablativa, quase todos os pacientes desenvolvem catarata no prazo de três a quatro anos. Fracionamento de TBI retarda o surgimento e reduz a incidência de catarata para 40-70% em dez anos pós-transplante.^(19,20) Em pacientes transplantados sem TBI, a probabilidade de formação de catarata após dez anos é de 5-20%.^(20,21) Outros fatores de risco para a formação de catarata após TCH são idade avançada, uso de corticosteroides e transplante alogênico em comparação com transplante autólogo. Aproximadamente 45% dos pacientes tratados com corticosteroides durante um tempo prolongado desenvolvem catarata em dez anos. Em um futuro próximo, esperamos que a incidência global cumulativa de catarata pós-TCH diminua já que um número menor de pacientes recebe condicionamento baseado em TBI. A catarata é tratada efetivamente através de cirurgia. A remoção da catarata pode ser feita de maneira segura mesmo quando a síndrome *sicca* ocular está presente. A cirurgia é indicada em casos em que a visão está prejudicada e este prejuízo está interferindo com a vida diária.

Retinopatia microvascular isquêmica se apresenta como pontos de infiltrado algodinoso e edema da papila óptica. A

retinopatia é observada quase exclusivamente após o transplante alogênico, especialmente em pacientes condicionados com TBI e em pacientes recebendo ciclosporina para profilaxia de DECH. Na maioria dos casos, as lesões da retina se resolvem com retirada ou redução da terapia imunossupressora, mesmo em casos com acuidade visual diminuída. Outras complicações oculares no segmento posterior incluem hemorragia, edema da papila óptica e retinite infecciosa (por exemplo por vírus herpes, incluindo CMV, toxoplasma e fungos).

Recomendações

– Avaliação clínica de rotina da história visual e sintomas, com atenção à síndrome sicca, é recomendada aos seis meses, um ano e anualmente desde então para todos os pacientes transplantados.

– O encaminhamento para consulta com um oftalmologista para um exame ocular de rotina com determinação da acuidade visual e fundoscopia é recomendada para todos os transplantados de TCH um ano após o transplante. Pacientes com DECH crônica podem ser encaminhados para exame oftalmológico antes de um ano após o transplante. A frequência subsequente de exames de rotina deve ser individualizada de acordo com as anormalidades identificadas, sintomas oculares ou a presença de DECH crônica.

– Pacientes com sintomas visuais devem ser imediatamente submetidos a exame ocular.

Complicações orais

Complicações tardias envolvendo a cavidade oral são comuns após TCH. Os fatores de risco mais importantes para reações orais tardias são DECH crônica oral, o uso e dose de irradiação na região da cabeça e pescoço, o diagnóstico de anemia de Fanconi e a idade do paciente no momento do TCH. A avaliação pré-transplante deve incluir avaliação clínica da saúde oral para servir como base para o monitoramento de complicações orais pós-transplante. A boca é um dos órgãos mais frequentemente afetados pela DECH.^(22,23) As alterações orais envolvendo a mucosa oral, glândulas salivares, músculos orais e linguais, papilas gustativas e gengiva podem regredir completamente, mas algumas sequelas a longo prazo podem continuar apesar da resolução da DECH crônica. Os pacientes frequentemente relatam dor oral, secura, odinofagia, disfagia e sensibilidade (irritação a temperos, alimentos, líquidos ou sabores anteriormente tolerados), o que pode limitar a ingestão oral. A presença de líquen plano, placas hiperqueratóticas e restrição à abertura oral por fásceite perioral ou por esclerose de pele ao redor da boca são sinais diagnósticos de DECH crônica oral. Pacientes podem ainda apresentar eritema da mucosa, atrofia, boca seca, mucoceles (devido à inflamação e obstrução dos ductos salivares), pseudomembranas e úlceras. A disfunção das glândulas salivares e xerostomia aumentam o risco de cáries, doença periodontal e câncer oral.^(22,24) Pacientes com DECH podem ser tratados com corticoides tópicos orais, tratamento sistêmico para DECH e tratamento de suporte para os sintomas de xerostomia, como descrito abaixo.

Mesmo em pacientes que nunca tiveram DECH, algum grau de hipofunção das glândulas salivares pode persistir por tempo prolongado após a quimioterapia e, especialmente, após irradiação local. Boca seca também é um efeito colateral de medicamentos comumente usados (por exemplo, os antidepressivos, anti-histamínicos, diuréticos, relaxantes musculares e alguns analgésicos). A lista de medicamentos que o paciente usa deve ser revista para identificar e eliminar quaisquer drogas que possam causar ou exacerbar a xerostomia. Dependendo da gravidade da xerostomia, os pacientes podem se queixar de sensibilidade oral, sabor anormal e podem sentir uma dor de garganta constante ou ter problemas de fala e deglutição. A diminuição da salivagem predispõe os pacientes a cáries, infecções orais (por exemplo, herpes simples e candidíase oral), lesões epiteliais e mecânicas e prejudica a recalcificação dos dentes. Xerostomia pode ser difícil de tratar. O alívio dos sintomas pode ser alcançado com saliva artificial e bochechos; balas ou goma de mascar sem açúcar podem estimular o fluxo de saliva. Sialogogos (por exemplo, pilocarpina, cevimelina) podem ser utilizados em adultos. Gotes frequentes de água podem ajudar a diminuir os sintomas e, especialmente, ajudar a mastigar e engolir alimentos. Pacientes com xerostomia devem ter uma higiene oral meticulosa, tomar medidas preventivas contra doenças dentais e periodontais e ter tratamento agressivo de infecções orais. Outros traumas à mucosa oral devem ser evitados e placas de proteção podem ser utilizadas, se necessário. *Piercing* oral deve ser evitado.

Câncer oral de células escamosas pode surgir da mucosa oral, glândulas salivares, gengiva, lábio ou língua (consulte a seção “Tumores secundários”).⁽²⁴⁻²⁶⁾ Pacientes com história de DECH crônica oral e pacientes com anemia de Fanconi estão particularmente em risco e devem ser cuidadosamente examinados ao longo de suas vidas. Autoexame e exame profissional frequentes são a base para o diagnóstico precoce do câncer bucal. Pacientes devem estar atentos e relatar lesões que não cicatrizam, leucoplaquia, dor localizada e alterações na cor ou na textura da mucosa. Pacientes com anemia de Fanconi devem ser examinados a cada seis meses e exame oral deve ser parte do exame anual padrão de todos os outros pacientes TCH.

Crianças transplantadas podem ter danos à camada de esmalte dos dentes e eles podem se descolorir ou manchar facilmente. Dependendo da idade da criança, dentes permanentes podem começar a se desenvolver novamente depois de alguns meses após o transplante. Desenvolvimento dental normal pode ser alterado em 50-80% das crianças devido à exposição a terapias prévias ou ao regime de condicionamento.⁽²⁷⁾ São descritos agenesia, hipodontia, microdontia das coroas dos dentes permanentes já erupcionados, estreitamento do canal, raízes dos molares permanentes ou incisivos mais finas e rasas, erupção atrasada e retenção dental, que podem prejudicar a oclusão. Após a irradiação, também podem ocorrer desenvolvimento insuficiente da mandíbula e anomalias na articulação têmporo-mandibular. Pacientes muito jovens ao transplante e exposição à TBI são fatores de risco importantes para problemas de desenvolvimento dental.

Em pacientes transplantados que necessitam de procedimentos odontológicos devem ser seguidas as recomendações da Associação Americana de Cardiologia (American Heart Association) para profilaxia antimicrobiana contra endocardite (consulte a seção sobre “Imunidade e infecções”).⁽¹⁵⁾

Recomendações

– Todos os pacientes transplantados devem ser educados sobre saúde oral preventiva e tratamento oral de manutenção rotineiro. Pacientes também devem ser aconselhados a evitar fumar e mascar tabaco, diminuir a ingestão regular de bebidas que contenham açúcar, e evitar *piercing* oral.

– Avaliações clínicas orais devem ser executadas aos seis meses, um ano e anualmente após este período. Avaliações mais frequentes podem ser necessárias em pacientes com alto risco de complicações orais (por exemplo, DECH crônica, exposição a TBI). O monitoramento das complicações orais pós-transplante é facilitado pela avaliação oral completa pré-TCH.

– Pacientes com alto risco de desenvolver tumor de células escamosas da cavidade oral (por exemplo, DECH crônica oral, anemia de Fanconi) devem ser submetidos a avaliações clínicas orais a cada seis meses e devem ser educados para manter a higiene oral meticulosa e realizar autoavaliações orais.

– Todos os pacientes transplantados devem ter uma avaliação completa por um especialista um ano após o TCH e anualmente após esta data. Consultas odontológicas mais frequentes podem ser consideradas em pacientes com anemia de Fanconi ou DECH oral. Em cada visita é importante verificar se há história de xerostomia e hábitos de alto risco, realizar um exame completo da cabeça e pescoço, mucosa oral e dentes. Avaliação apropriada odontológica e radiológica para avaliar o desenvolvimento dentário deve ser realizada em crianças.

Complicações respiratórias

Complicações pulmonares tardias em pacientes que realizaram TCH incluem síndrome de pneumonia idiopática, síndrome de bronquiólite obliterante (BO), pneumonia criptogênica em organização (PCO) e infecções sinopulmonares.⁽²⁸⁾ Receptores de TCH alogênicos têm riscos mais elevados do que de TCH autólogos. Fatores predisponentes podem incluir infecções, extensão e tipo de quimioterapia e radiação pré-transplante e no regime de condicionamento e DECH. Complicações pulmonares podem estar associadas a mortalidade e morbidade significativas.

A síndrome de pneumonia idiopática, também conhecida como pneumonite intersticial, é mais comum no período precoce pós-transplante. No entanto, ela pode ocorrer em sobreviventes a longo prazo e pode levar a insuficiência respiratória tardia. Fatores predisponentes incluem TCH alogênico, exposição a doses elevadas de TBI e DECH. O comprometimento imune atrasa a recuperação após as infecções, permitindo maior dano ao interstício pulmonar. Certos agen-

tes quimioterápicos (por exemplo: BCNU, bleomicina, bussulfano, metotrexato) podem provocar toxicidade pulmonar direta ou podem aumentar os efeitos nocivos da irradiação. O fracionamento da irradiação e a proteção do pulmão podem diminuir a toxicidade da irradiação. As estratégias de profilaxia concentram-se em diminuir os riscos de infecções pós-TCH, especialmente em pacientes com DECH crônica.

BO ocorre em 2-14% dos receptores de transplantes alogênicos de TCH e é vista quase exclusivamente em pacientes com DECH crônica; alguns especialistas classificam BO como DECH pulmonar.⁽²⁹⁻³¹⁾ BO pode surgir em pacientes sem nenhuma outra manifestação de DECH. BO caracteriza-se por um defeito pulmonar obstrutivo novo e manifesta-se clinicamente como dispnéia de esforço, tosse ou chiado. Os pacientes podem ser assintomáticos no início do processo de doença. BO é clinicamente diagnosticada quando todos os seguintes critérios acima descritos se apresentarem juntamente com DECH ativa em pelo menos outro órgão além do pulmão: (1) relação entre o volume expiratório em um segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) - $VEF1/CVF < 0,7$ e $VEF1 < 75\%$ do previsto, (2) evidência de aprisionamento de ar evidente ou espessamento das pequenas vias respiratórias, ou bronquiectasias na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, volume residual $>120\%$, ou confirmação patológica de bronquiólite constrictiva e (3) ausência de infecção do trato respiratório, documentada com investigações (por exemplo, lavagem broncoalveolar) direcionada pelos sintomas clínicos. Alguns especialistas consideram uma diminuição no VEF1 de 10% ou mais sobre o basal pré-transplante como um critério de diagnóstico para BO ou uma indicação para realizar prova de função pulmonar (PFP) com maior frequência. O valor de realizar espirometria como triagem para BO na ausência de sintomas não está bem definido. O tratamento de BO inclui agentes imunossupressores como corticosteroides, inibidores de calcineurina, sirolimus e globulina antitimócito. O prognóstico da BO é ruim e as taxas de sobrevida em cinco anos são $< 20\%$ se os pacientes não respondem ao tratamento inicial.^(30,31)

PCO, anteriormente conhecida como bronquiólite obliterante-pneumonia em organização (BOOP) é uma síndrome clínico-patológica que envolve os bronquíolos, dutos alveolares e os alvéolos e é o resultado de uma variedade de agressões tóxicas, imunológicas ou inflamatórias aos pulmões. PCO se apresenta tipicamente nos primeiros 6-12 meses após o transplante, embora um início tardio possa ocorrer principalmente em pacientes com DECH crônica. A apresentação clínica inclui tosse não produtiva, febre baixa e dispnéia. Imagens radiológicas podem revelar áreas de consolidação em vidro fosco ou infiltrados nodulares. Testes de função pulmonar apresentam tipicamente um padrão restritivo. Uma biópsia pode ser necessária para confirmar o diagnóstico de PCO. A base do tratamento são corticosteroides e a recuperação é esperada para 80% dos pacientes, porém recaídas são comuns se os esteroides são rapidamente reduzidos. Esta complicação é rara após o transplante e nenhum teste de triagem específico está disponível para a prevenção e diagnóstico precoce.

Infecções recorrentes sino-pulmonares podem ocorrer em pacientes com reconstituição imunológica atrasada e DECH crônica (consulte a seção sobre “Imunidade e infecções”). Vacinação adequada é recomendada e, em doentes com imunodeficiência e infecções, deve-se considerar a monitorização dos níveis de imunoglobulina e terapia de substituição, como recomendado neste guia.

Outras complicações tardias raras envolvendo os pulmões incluem hemorragia alveolar difusa, tromboembolismo pulmonar, doença venoclusiva pulmonar e derrames pleurais.

Recomendações

– É recomendada avaliação clínica de rotina para complicações pulmonares com história e exame físico para todos os pacientes aos seis meses, um ano e, posteriormente, anualmente.

– Alguns especialistas recomendam avaliações clínicas com inícios mais precoces e mais frequentes, incluindo PFP, nos pacientes com DECH crônica.

– Deve ser avaliada história de tabagismo, e pacientes que fumam, ou que têm risco de fumo passivo, devem ser aconselhados sobre parar o tabagismo.

– Pacientes com sinais ou sintomas de comprometimento pulmonar devem realizar PFP e avaliação radiológica específica como indicado clinicamente. As avaliações de acompanhamento deverão pautar-se pelas circunstâncias clínicas já reconhecidas.

Complicações cardiovasculares e cardíacas

Em comparação com outras, as complicações cardíacas e cardiovasculares clinicamente evidentes após TCH são raras. Toxicidade cardíaca é responsável pela morte tardia em 2% dos pacientes submetidos a transplantes autólogos e 3% nos transplantes alogênicos. No entanto, é provável que complicações cardíacas e cardiovasculares ainda sejam subestimadas. Experiências em sobreviventes do câncer que não foram submetidos a transplante podem nos mostrar a magnitude do risco para pacientes transplantados. Em uma coorte de 1.474 sobreviventes a longo prazo com linfoma de Hodgkin (entre os quais 84% receberam irradiação no mediastino), o risco de doenças cardíacas e cardiovasculares foi três a cinco vezes maior em comparação com a população geral.⁽³²⁾ Portanto, complicações cardíacas e cardiovasculares podem aumentar com o maior tempo de acompanhamento após TCH.

Eventos cardíacos tardios podem aparecer anos ou mesmo décadas após TCH e podem manifestar-se como anomalias subclínicas ou apresentar-se como insuficiência cardíaca evidente ou angina. As complicações cardíacas incluem qualquer disfunção cardíaca devido à cardiomiopatia, anomalia valvular ou anomalia de condução. Muitos fatores estão envolvidos, tais como a exposição cumulativa a antraciclina e irradiação torácica antes do TCH, função cardíaca antes do transplante, intensidade e tipo do regime de condicionamento utilizado, bem como fatores pós-transplante. O uso prévio de quimioterapia cardiotoxicidade e irradiação torácica têm um papel importante.

Para pacientes com doenças não malignas, como hemoglobinopatia ou anemia aplástica, a história transfusional e a resultante sobrecarga de ferro podem ser importantes. Com o aumento da idade dos pacientes no momento da TCH, a presença de doenças cardíacas comuns pré-existentes pode ser mais comum. A avaliação pré-transplante para todos os pacientes transplantados deve incluir a quimioterapia pré-transplante (por exemplo, dose cumulativa de antraciclina), irradiação da cabeça e pescoço e avaliação de doenças cardíacas e cardiovasculares pré-existentes.

Miocardopatia por antraciclina é caracterizada pela diminuição progressiva, dose-dependente, da função sistólica ventricular esquerda. Com doses totais menores que 400 mg/m² de superfície corporal, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva é 0,14%; esta incidência aumenta para 7% com uma dose de 550 mg/m² e 18% com 700 mg/m². Radioterapia mediastinal aplicada antes do TCH pode causar uma variedade de complicações cardíacas por levar à inflamação e fibrose de todas as estruturas do coração. Os efeitos deletérios são cardiomiopatia restritiva, fibrose das vias de condução elétrica com arritmias, disfunção anatômica, assim como defeitos valvulares, com regurgitação de valvar esquerdo e espessamento valvar.

Doença cardiovascular envolve mudanças em toda a rede vascular arterial e pode incluir doença cerebrovascular, cardiopatia isquêmica e doença arterial periférica após TCH. Esses eventos cardiovasculares podem ter diversas manifestações clínicas, como derrame, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, *angina pectoris*, doença arterial coronariana crônica, dor isquêmica nas pernas ou gangrena.

Em um estudo retrospectivo de um único centro, a incidência cumulativa de complicação cardiovascular foi de 22% em 25 anos após TCH.⁽³³⁾ O risco relativo de desenvolver um evento arterial tardio foi significativamente mais alto em transplantes alogênicos do que autólogos, apoiando a hipótese de que a reação alogênica possa estar envolvida no processo aterosclerótico. Os fatores de risco cardiovascular já estabelecidos (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, tabagismo, sedentarismo) foram associados com riscos mais elevados de complicações cardiovasculares pós-transplante. Alguns regimes de condicionamento podem ter toxicidade cardíaca e consequências cardíacas específicas a longo prazo.⁽³⁴⁾

Foi relatada uma elevada prevalência de síndrome metabólica, triglicérides elevados, pressão arterial elevada, obesidade abdominal e diabetes entre sobreviventes de TCH alogênico, mesmo quando fora do tratamento com imunossuppressores. Tratamento imunossupressor prolongado ou intensificado, disfunção endócrina pós-transplante e resistência à insulina e/ou leptina poderiam ser algumas das possíveis causas. Embora haja ausência de estudos baseados em evidências no TCH, prevenção e tratamento precoce dos fatores de riscos cardiovasculares podem diminuir o risco de complicações cardiovasculares tardias após TCH.⁽³⁵⁾

Recomendações

– Avaliação clínica de rotina e avaliação de fator de risco cardiovascular para todos os pacientes um ano após

TCH e, depois, anualmente. Avaliações mais frequentes e avaliações específicas (por exemplo, eletrocardiograma, ecocardiograma), podem ser indicadas a pacientes com alto risco de complicações cardíacas (por exemplo, pacientes com linfoma de Hodgkin que receberam radioterapia mediastinal, pacientes com amiloidose e pacientes com anormalidades cardíacas e vasculares pré-existentes).

– Educação e aconselhamento sobre estilo de vida saudável para o coração (exercício regular, manutenção de peso saudável, não fumar, aconselhamento alimentar) para todos os pacientes (ver seção “Triagem geral e preventiva”).

– Tratamento adequado dos fatores de risco cardiovascular como diabetes, hipertensão e dislipidemia para todos os pacientes TCH. Entre os pacientes que recebem medicações para dislipidemia, o acompanhamento deve ser realizado com base nas diretrizes publicadas (painel lipídico em jejum a cada seis a oito semanas até o objetivo do tratamento seja alcançado e, em seguida, a cada quatro a seis meses).⁽³⁶⁾

– Profilaxia endocardite em pacientes transplantados de acordo com as recomendações da Associação Americana de Cardiologia.⁽¹⁵⁾

Complicações hepáticas

Complicações hepáticas tardias estão mais comumente associadas a medicamentos, DECH crônica, hepatite pelo vírus B ou C (HCV) ou sobrecarga de ferro.⁽³⁷⁾ A etiologia da disfunção hepática pode ser multifatorial e uma cuidadosa avaliação da história, exame físico e revisão dos medicamentos muitas vezes podem fornecer pistas. Além disso, o tempo de início e padrão de anomalias de testes de função hepática, história da hepatite pré-transplante, diagnóstico de DECH em outros sítios e número de transfusões sanguíneas pré e pós-transplante podem ser úteis para determinar a etiologia da doença hepática.

A DECH é uma das principais causas de disfunção hepática após o transplante e pode manifestar-se com elevações de transaminases, fosfatase alcalina e gama-glutamiltransferase. A avaliação deve excluir outras causas de disfunção hepática (por exemplo, infecções virais, dano por drogas). Biópsia hepática deve ser realizada para confirmar o diagnóstico quando a disfunção hepática é a única manifestação sugestiva de DECH crônica e a imunossupressão sistêmica está sendo considerada. Terapia imunossupressora é indicada para a DECH crônica hepática; ácido urso-deoxicólico pode ser usado como um adjuvante. O transplante de fígado foi realizado com sucesso em alguns raros casos de insuficiência hepática progressiva.⁽³⁸⁾

Sobreviventes a longo prazo que têm hepatite B geralmente têm quadro de doença hepática leve ou moderado. Infecção crônica pelo vírus C é frequentemente assintomática, com níveis transaminases flutuantes como única manifestação durante a primeira década após o transplante. No entanto, a incidência cumulativa de hepatite C progredir para cirrose é de 11% em 15 anos e 24% em 20 anos, sendo mais rápido em transplantados do que pacientes não transplantados (18 contra 40 anos).⁽³⁹⁾ A infecção extra-hepática pelo vírus C e o genótipo 3 estão associados à progressão para cirrose. Em

pacientes com infecção conhecida pela hepatite C, biópsia hepática pode ser considerada 8 a 10 anos após o transplante para avaliar a presença de cirrose.

Os pacientes transplantados têm risco de desenvolver sobrecarga de ferro principalmente pelas transfusões de glóbulos vermelhos (GV), parte do cuidado pré e pós-transplante, embora a absorção aumentada de ferro devido a eritropoiese ineficaz e hemocromatose hereditária, se presentes, também possam contribuir.⁽⁴⁰⁾ O excesso de ferro nos sobreviventes a longo prazo tem sido associado a um maior número de infecções e pode mimetizar a DECH hepática. Apesar de a ferritina sérica ser um teste sensível para sobrecarga de ferro, como também é um reagente de fase aguda, não é um teste específico. Quando há suspeita de excesso de ferro, o teor de ferro hepático deve ser estimado por imagens apropriadas (protocolos especializados de ressonância nuclear magnética [RNM] ou dispositivo supercondutor de interferência quântica [*superconducting quantum interference device* – SQUID] ou biópsia hepática. RNM e SQUID são testes não invasivos sensíveis e específicos para quantificar o teor de ferro hepático. Estes são os métodos preferenciais, a menos que uma amostra de tecido seja necessária para avaliar as outras potenciais etiologias de disfunção hepática.

Pacientes com excesso leve de ferro podem não necessitar de qualquer terapia, pois há relatos de diminuição do acúmulo de ferro com o tempo, porém devem ser aconselhados a evitar a ingestão de álcool e de suplementos com ferro. Embora mais informações sejam necessárias para determinar a incidência de dano aos órgãos pelo excesso de ferro, pacientes com excesso de ferro substancial (por exemplo, mais de 7 mg de ferro/g de peso seco do fígado) e disfunção hepática são candidatos a sangria terapêutica ou a terapia quelante de ferro. A quelação de ferro antes ou precocemente após o transplante está sendo investigada em pacientes com excesso de ferro pré-transplante. Entre os pacientes que estão em risco de excesso de ferro e exigem suplementos vitamínicos, devem ser utilizadas preparações isentas de ferro.

Pacientes com talassemia ou que tenham sido muito transfundidos pré-transplante (por exemplo, outras hemoglobinopatias e síndromes de falência medular) estão particularmente em risco de excesso de ferro e de adquirir infecções por vírus da Hepatite B e C.

Recomendações

– Testes de função hepática (transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina total) devem ser realizados a cada três a seis meses durante o primeiro ano e pelo menos anualmente depois disso. Avaliações mais frequentes podem ser necessárias segundo as condições de cada paciente (por exemplo, pacientes com DECH) e particularmente em sobreviventes de transplantados alogênicos.

– Pacientes com hepatite B e C devem ter a carga viral monitorada por reação da polimerase em cadeia (PCR) e consulta com hepatologistas infectologistas é aconselhável para guiar a terapia antiviral. Hepatologistas podem recomendar biópsia hepática em doentes com infecção crônica

por hepatite C para determinar a extensão da cirrose. Isto é particularmente importante em pacientes 8-10 anos após o transplante.

– A ferritina sérica deve ser avaliada um ano após o transplante em pacientes que receberam transfusões de GV pré ou pós-transplante. Acompanhamento subsequente com ferritina sérica deve ser considerado entre os pacientes com níveis elevados, especialmente na presença de testes de função hepática anormais, continuidade de transfusões de GV ou infecção por hepatite C. Testes diagnósticos adicionais (por exemplo, biópsia hepática, RNM ou SQUID) podem ser indicados se terapia estiver sendo planejado tratamento para o excesso de ferro.

Complicações renais e gênito-urinárias

Disfunção renal entre pacientes transplantados pode ser causada por várias exposições no período pré, peri e pós-transplante. A incidência de doença renal crônica, definida como diminuição sustentada da taxa de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min/1,73 m², pode variar de 5 a 65%.^(41,42) A doença renal crônica geralmente torna-se aparente de seis a 12 meses após o transplante, embora possa ocorrer mais cedo ou muito mais tarde. Disfunção renal pode se apresentar como micro-angiopatia trombótica, glomerulonefrite, síndrome nefrótica ou nefrite por irradiação após a exposição à TBI. A maioria dos pacientes tem uma forma idiopática de doença renal crônica, que não está associada a microangiopatia trombótica ou a síndrome nefrótica e tem uma etiologia multifatorial.

Fatores de risco para doença renal crônica em transplantados incluem idade avançada ao realizar TCH, diagnóstico (por exemplo, mieloma), função renal e terapia pré-transplante (por exemplo, compostos da platina), DECH aguda e crônica, uso de TBI no regime de condicionamento, exposição a medicamentos para prevenir ou tratar DECH (por exemplo, inibidores de calcineurina) e certos agentes antimicrobianos (por exemplo, aciclovir, anfotericina B, aminoglicosídeos).^(42,43) Antibióticos e antifúngicos causam danos tubulares ao invés de danos glomerulares. Inibidores da calcineurina podem causar trombose glomerular e dano tubular. Uma síndrome tardia de dano renal secundário a inibidores da calcineurina pode afetar as arteríolas renais e túbulos e pode ser acompanhada de fibrose intersticial. Infecção por CMV também tem sido associada a lesão glomerular e o uso de foscarnet para o tratamento de infecção por CMV pode ainda induzir ainda mais nefrite túbulo-intersticial e dano irreversível devido à sua cristalização dentro dos túbulos renais. Exposição à radiação (por exemplo, TBI) pode levar à degeneração e esclerose das arteríolas e destruição secundária dos glomérulos e túbulos.

Pacientes com cistite hemorrágica substancial no início do período pós-transplante tem um maior risco de cicatrizes e contração tardia da parede da bexiga. A pesquisa e o tratamento do poliomavírus e adenovírus podem ser justificados em alguns pacientes com cistite hemorrágica, especialmente se receberam terapia imunossupressora prolongada. Pacientes que recebendo terapia imunossupressora para

DECH crônica, especialmente as mulheres com DECH da vulva e vagina, correm o risco de infecções urinárias recorrentes.

Recomendações relativas a complicações de órgãos genitais e reprodutivos também são abordadas nas seções “Complicações endócrinas” e “Complicações mucocutâneas”.

Recomendações

– A pressão arterial deve ser verificada a cada visita clínica e a hipertensão deve ser investigada e tratada de maneira apropriada em todos os pacientes (ver a seção “Triagem geral e preventiva”)

– A função renal deve ser avaliada aos seis meses, um ano e depois pelo menos anualmente em todos os transplantados. Exame de triagem deve incluir avaliação uréica, creatinina e proteinúria. Avaliações adicionais (por exemplo, ultrassom renal, biópsia renal), devem ser realizadas se clinicamente indicadas em pacientes com insuficiência renal aguda tardia ou doença renal crônica pós-transplante. Podem ser necessárias avaliações mais frequentes com base no estado clínico do paciente (por exemplo, enquanto recebe terapia com inibidores da calcineurina).

– Em pacientes com doença renal crônica progressiva, evitar nefrotoxinas e considerar o encaminhamento precoce para um nefrologista para avaliação e tratamento.

Complicações musculares e do tecido conjuntivo

As principais complicações tardias que afetam o músculo e tecido conjuntivo após TCH incluem miopatia induzida por esteroides, fascíte/escleroderma e polimiosite. Um estudo caso-controle relatou que 35% dos pacientes transplantados há 10 anos ainda se queixam de rigidez músculo-esquelética, câibras, fraqueza e edema articular, e a incidência de problemas músculo-esqueléticos foi significativamente maior nos transplantados do que em controles.⁽⁴⁴⁾ Possíveis causas para estes problemas podem incluir vida sedentária combinada a perda de tecido muscular, miopatia ou fibromialgia relacionadas ao tratamento com corticoides ou esclerodermia/fascíte relacionada à DECH crônica.

Miopatia após TCH é uma das complicações mais frequentes da terapia prolongada com corticoides na DECH crônica. Ela está associada a deficiência funcional moderada a grave e pode ser anexo a um maior risco de mortalidade. Músculos proximais das extremidade inferiores são comumente envolvidos, sendo o quadríceps o músculo mais gravemente afetado. O miopatia progride insidiosamente na maioria dos casos. A observação clínica de um paciente mudando da posição supina para sentada ou sentada para de pé pode revelar miopatia precoce. A utilização de um questionário, como o Perfil da Atividade Humana, pode levar a um diagnóstico precoce.⁽⁴⁵⁾ A fadiga pós-transplante contribui para a inatividade, que agrava a atrofia muscular. Por conseguinte, também é importante incentivar o aumento progressivo da atividade física para interromper este ciclo vicioso.

Miosite ou polimiosite é uma característica distinta da DECH crônica, como definido pelo Critério de Consenso do

NIH.⁽²⁹⁾ Apesar da incidência de miosite em pacientes com DECH crônica ser muito maior do que na população em geral, é uma complicação rara após o TCH. Polimiosite ou miopatia associadas à DECH crônica ocorre geralmente entre dois e cinco anos após o TCH e os sintomas mais comuns à apresentação são fraqueza muscular proximal moderada a grave e/ou mialgia. Extremidades inferiores estão mais comumente envolvidas. Esta síndrome pode ser difícil de distinguir de miopatia induzida por corticóides. A maioria dos pacientes tem aumento de creatinoquinase (CK) sérica, um padrão miopático na eletromiografia (EMG), um infiltrado linfocitário principalmente perifascicular na biópsia muscular e resposta muito favorável à terapia imunossupressora.⁽⁴⁶⁾ É frequentemente um desafio diferenciar a fraqueza muscular de DECH crônica da miosite ou miopatia por corticoide/ neuropatia periférica já que poucos pacientes com miopatia pela DECH crônica têm CK normal e não têm infiltração linfocitária na biópsia muscular.

Esclerose pode afetar a pele e o tecido subcutâneo, incluindo fáscia, articulações e o sistema músculo-esquelético com diferentes graus de gravidade e é uma característica diagnóstica de DECH crônica. O envolvimento da fáscia e dos tendões é inicialmente associado a edema e infiltrado eosinofílico, com progressão posterior para fibrose e contrações articulares, mais comumente observada nos dedos, pulsos, ombros, cotovelos e tornozelos. Inflamação da sinóvia pode levar a derrame articular. Como esclerose progride insidiosamente, a detecção precoce é muitas vezes difícil. Terapias agressivas e prolongadas são necessárias para evitar a progressão de contrações, mas são geralmente inefetivas para reverter contrações já estabelecidas. Intervenção precoce e reabilitação tornam-se essenciais para restaurar a amplitude dos movimentos e a força. Exercícios de alongamento e massagem miofascial são importantes para ajudar a melhorar a mobilidade das articulações afetadas e restaurar as funções da vida diária.⁽¹⁸⁾ Pesquisa regular sobre a amplitude de movimento em todas as articulações por clínicos, bem como pelos pacientes, também é essencial para a detecção precoce e potencialmente reversível da limitação de movimento.

Tem sido observada a presença de uma variedade de autoanticorpos como antimúsculo liso, anticorpos anti-nucleares e antimitocondriais após TCH, mas na maioria dos casos, não estão associados a nenhum sintoma clínico. No entanto, em raros casos, podem existir anticorpos anti-receptores de acetilcolina derivados do doador com manifestações clínicas de miastenia gravis.⁽⁴⁷⁾ A transferência passiva de clones de linfócitos anormais foi sugerida como um possível mecanismo, mas a desregulação imune associada à DECH crônica concomitante pode ser um fator contribuinte.

Recomendações

- Todos os pacientes devem seguir as orientações de atividade física para população em geral, específicas para idade (consulte a seção “Triagem geral e prevenção”).
- Para pacientes utilizando corticosteroides, avaliação clínica frequente é recomendada para miopatia induzida por corticoide utilizando testes musculares manuais ou por

avaliação da capacidade dos pacientes para ir de uma posição sentada para uma posição ereta.

- Pacientes com fraqueza muscular, mialgia ou artralguas devem ser avaliados quanto a possível DECH crônica ou miosite associada a corticoide e outros transtornos musculares (por exemplo, miastenia gravis).
- Dentre os pacientes com DECH crônica, a amplitude de movimento articular deve ser avaliada para detectar alterações escleróticas. Os pacientes também devem ser instruídos a realizar autoavaliação de amplitude de movimento.
- Quando se antecipa exposição prolongada a corticosteroides ou quando o paciente tem fascíte ou escleroderma, deve considerar-se uma consulta de fisioterapia para estabelecer avaliação de base e fornecer exercícios para aumentar a amplitude de movimentação e o fortalecimento muscular para minimizar a perda funcional.

Complicações osteoesqueléticas

Perda de densidade óssea é uma complicação bem conhecida dos TCH. Há uma grande variação da incidência relatada desta complicação; alguns estudos relatam incidência de até 25% de osteoporose e 50% de osteopenia.⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾ Geralmente ocorre perda óssea rápida dentro de 6 a 12 meses após o transplante. Alguns pacientes são mais suscetíveis a perda óssea incluindo idosos, mulheres, pacientes com pouco peso (massa corporal < 20 a 25 Kg/m²), pacientes que são fisicamente inativos e pacientes que receberam terapia prolongada com corticosteroide para doença de base antes do transplante, ou para DECH após o transplante. Alguns especialistas consideram exposição prolongada a corticosteroides dose ≥ 5 mg de prednisona por dia ou equivalente, diariamente, por mais de três meses.⁽⁵²⁾ Também deve ser considerada a exposição a corticosteroides pré-transplante para a determinação do risco de perda óssea (por exemplo, como parte de regimes de tratamento de linfoma e leucemia linfoblástica aguda). O uso de inibidores de calcineurina e de outra terapias imunossupressoras pode aumentar o risco desta complicação.

Estudos sugerem que a dose total cumulativa e a duração da terapia com corticosteroides são fatores importantes para o desenvolvimento da osteopenia.⁽⁴⁸⁾ Outros possíveis fatores contribuintes incluem hipogonadismo, hiperparatireoidismo secundário devido à diminuição nos níveis séricos de cálcio e de vitamina D e toxicidade direta pelo condicionamento para as células ósseas e células do estroma da medula óssea. Medidas preventivas padrão incluem a atividade física adequada no período pós-transplante, uso suplementar de cálcio e de vitamina D e consideração de terapia de reposição de estrógeno em mulheres com deficiência.

A densitometria dupla de fótons é atualmente a melhor ferramenta para avaliar o grau de perda óssea. Osteopenia e osteoporose são diferenciadas pelo grau de redução na massa óssea e podem ser quantificadas por escores T e Z através da densitometria dupla de fótons. Os valores normais de densidade óssea ainda não foram bem estabelecidos em crianças, embora seja claro que a perda de densidade óssea e o aumento do risco de fratura são problemas significativos

em crianças após TCH. A cabeça do fêmur e a coluna lombar são os dois locais avaliados com maior frequência na densitometria óssea. Estudos têm demonstrado efeitos diferenciais na magnitude e duração da perda de densidade óssea pós-TCH. A perda óssea é mais grave, persistente e resistente à terapia em ossos corticais, como a cabeça do fêmur, do que em ossos trabeculares como a coluna vertebral.

Opções de tratamento para pacientes com osteopenia e osteoporose estabelecidas incluem exercício físico ativo, suplementação de cálcio e vitamina D, uso de reposição de estrógeno em mulheres e minimizar a exposição total e duração de terapia com corticoides e de outras terapias imunossupressoras, se possível.⁽⁴⁸⁾ A terapia com bisfosfonatos deve ser considerada para tratamento de pacientes com osteopenia e osteoporose estabelecidas, pacientes com evidência de perda progressiva da densidade óssea e pacientes com alto risco de perda óssea (por exemplo, pacientes com DECH em terapia prolongada com corticoides). O melhor esquema e a duração ideal da terapia de bisfosfonatos em transplantados não estão bem estabelecidos. A terapia com bisfosfonatos tem sido usada em combinação com a suplementação de cálcio e de vitamina D como uma medida preventiva para pacientes com alto risco de osteopenia e osteoporose, embora os dados para esta intervenção sejam menos claros. Osteonecrose da mandíbula foi relatada em pacientes recebendo bisfosfonatos para osteoporose, especialmente entre aqueles submetidos a procedimentos orais enquanto utilizavam esta terapia.⁽⁵³⁾ Se apropriado, a avaliação odontológica deve ser realizada antes de iniciar a terapia de bisfosfonatos para detectar e corrigir quaisquer problemas dentários. A utilização prolongada de bisfosfonatos pode estar associada com fraturas subtrocantéricas do fêmur; duração prolongada da terapia com esses agentes deve ser cuidadosamente considerada até que mais informações sobre esta associação se tornassem disponíveis.⁽⁵⁴⁾

Necrose avascular tem sido descrita em 4%-19% dos sobreviventes pós-TCH. Além dos fatores de risco para perda óssea pós-TCH, alterações inflamatórias microvasculares relacionadas à DECH ou outros fatores podem contribuir para esta complicação.^(55,56) TBI tem sido associada com uma maior incidência de necrose avascular em alguns relatos. Dores articulares ou desconforto são geralmente a primeira manifestação da necrose avascular, e avaliação radiográfica padrão pode não detectar anormalidades até fases tardias da doença. Sintomas articulares em pacientes de risco devem indicar imediata RNM para detecção precoce. Enquanto o quadril e a articulação são frequentemente afetadas (mais de 80% dos casos; bilateral em mais de 60%), outras articulações podem ser afetadas, incluindo os joelhos, pulsos e tornozelos. Alívio sintomático da dor e medidas ortopédicas para diminuir a pressão sobre a articulação podem ser úteis. A maioria dos pacientes adultos com necrose avascular avançada necessitará de intervenção cirúrgica. Procedimentos ortopédicos, incluindo cirurgia de descompressão do centro do osso em casos iniciais e próteses articulares tem resultado satisfatório na maioria dos pacientes. No entanto, em pacientes mais jovens com uma expectativa de vida longa ainda é necessário o acompanhamento desses procedimentos a longo prazo.

Recomendações

– Um teste de triagem com densitometria dupla de fótons deve ser realizada um ano após o transplante em mulheres adultas, em todos os pacientes submetidos a TCH alogênico e pacientes que têm maior risco de perda óssea após o transplante (por exemplo, tratamento prolongado com corticosteroides ou inibidores da calcineurina). A densitometria deve ser repetida naqueles com defeitos reconhecidos, persistência dos fatores de risco ou para acompanhar a resposta à terapia. Os médicos devem avaliar a presença de anormalidades gonadais e outras anormalidades endócrinas em pacientes com densidade óssea em declínio.

– Pacientes devem ser aconselhados sobre medidas preventivas contra perda óssea e fraturas, como exercício físico, prevenção de quedas e suplementação de vitamina D e de cálcio. Terapia de reposição hormonal deve ser discutida com mulheres que têm deficiência de estrogênio.

– Exame de triagem para necrose avascular não é recomendado; no entanto, os clínicos devem manter um elevado grau de suspeita em pacientes com exposição à irradiação ou uso prolongado de corticosteroides e avaliar prontamente com RNM pacientes com sintomas articulares.

Complicações do sistema nervoso central e periférico

Complicações neurológicas pós-TCH podem afetar o sistema nervoso central e periférico e são na sua maioria efeitos secundários a infecções, toxicidade relacionada a drogas e encefalopatia metabólica. O efeito sobre a função cognitiva e o nível de consciência pode ser subclínico com alterações na substância branca detectadas até um ano mais tarde. A frequência de complicação é maior em transplantes alogênicos, especialmente com doadores alternativos, em comparação com receptores de TCH autólogos.^(57,58)

As complicações incluem infecções do sistema nervoso central em pacientes imunocomprometidos e complicações vasculares, como o acidente vascular e neurotoxicidade induzida por inibidores da calcineurina. A leucoencefalopatia pode ocorrer como seqüela de quimioterapia intratecal e irradiação craniana. Os pacientes que receberam TBI ou irradiação craniana têm um maior risco de apresentar tumores cerebrais secundários no acompanhamento a longo prazo. Crianças expostas a TBI também correm o risco de atrasos no desenvolvimento. Há uma evidência crescente de que existe efeito da DECH no sistema nervoso central. Uma síndrome semelhante a aneite cerebral foi sido descrita com lesões isquêmicas cerebrais e leucoencefalopatia secundária a DECH. Síndrome semelhante a Guillain-Barré com neuropatia periférica e polineuropatia desmielinizante crônica associada a DECH foram descritas.^(47,59,60) A neuropatia periférica após TCH pode estar relacionada à exposição a quimioterapia.

Déficits neuropsicológicos foram descritos em quase 20% dos receptores e déficits cognitivos em aproximadamente 10% dos pacientes submetidos a TCH. Pacientes com antecedentes de doenças do sistema nervoso central (por exemplo, deficiência de adenosina deaminase associada a

imunodeficiência grave combinada) e crianças tratadas com irradiação craniana combinada ou não com quimioterapia correm maior risco. Alterações cognitivas podem ser sutis e difíceis de detectar tornando imprescindível para os clínicos estar atentos mesmo a pacientes que não tem qualquer queixa específica.^(59,61) A função neurocognitiva geralmente melhora com o tempo, mas os déficits podem permanecer a longo prazo em mais de 40% dos sobreviventes.⁽⁶²⁾

Recomendações

– Todos os pacientes submetidos a TCH devem ser submetidos a avaliação clínica para a presença de sinais ou sintomas de disfunção neurológica um ano após TCH e pelo menos anualmente depois. Avaliações mais precoces e mais frequentes podem ser consideradas em pacientes de alto risco (por exemplo, transplantes alogênicos, pacientes recebendo terapia imunossupressora prolongada com inibidores de calcineurina, TBI, irradiação craniana ou quimioterapia intratecal e pacientes com DECH crônica).

– Avaliações dos marcos de desenvolvimento cognitivo devem ser realizadas pelo menos anualmente em pacientes pediátricos. Devemos perguntar anualmente aos pacientes adultos se tem alterações na função cognitiva, mesmo sutis.

– Avaliações adicionais (por exemplo, RNM, estudos de condução nervosa, eletromiografia, testes neuropsiquiátricos) podem ser necessários em pacientes com sinais ou sintomas de disfunção cognitiva ou neurológica.

Complicações endócrinas

Quimioterapia, radioterapia e TCH podem resultar em deficiência da função endócrina. As complicações endócrinas mais significativas estão associadas com a exposição à irradiação e a agentes quimioterápicos (por exemplo, bussulfano), DECH crônica e exposição prolongada a corticosteroides.⁽⁶³⁾

Hipotireoidismo subclínico compensado, com níveis elevados de TSH e níveis normais de T4 livre sérica, ocorre em 7-15% dos pacientes no primeiro ano após o transplante. A incidência descrita de hipotireoidismo clínico é variável, dependendo de fatores de risco na população estudada. Dose única de TBI mieloablativa é associada com uma incidência de 50% de hipotireoidismo evidente, enquanto a TBI fracionada é associada a uma incidência de aproximadamente 15%. A incidência relatada após condicionamento com bussulfano e ciclofosfamida é de 11%. Tratamentos administrados antes do transplante possivelmente também contribuem para o risco de anormalidades na tireoide. A mediana de tempo entre o TCH ou a exposição à TBI e o diagnóstico de hipotireoidismo é aproximadamente quatro anos. Quando o TSH está elevado com níveis normais de T4, a avaliação deve ser repetida após dois meses, ou a terapia deve ser iniciada a critério do médico responsável. Pacientes que iniciam a reposição do hormônio da tireoide devem ser reavaliados em cerca de seis semanas após o início da terapia. Ajustes na dose inicial devem basear-se nas avaliações periódicas da tireoide, frequentemente recomendadas a cada seis meses. Tireoidite autoimune também

pode ocorrer após irradiação. Irradiação do pescoço e de todo o corpo (TBI) tem sido associadas com o aumento dose-dependente no risco de malignidade da tireoide, geralmente com longos períodos de latência.⁽⁶⁴⁾

A disfunção gonadal é altamente prevalente em pacientes transplantados, com taxas de até 92% para os homens e 99% para as mulheres. O grau de disfunção depende da idade, sexo, terapia pré-transplante e regime de condicionamento.⁽⁶⁵⁾ Embora o risco de falha gonadal seja alto em todos os pacientes, as mulheres geralmente tem taxas mais elevadas do que os homens.

As mulheres têm alto risco de hipogonadismo hiper-gonadotrópico pós-TCH.⁽⁶⁶⁾ Hipogonadismo é quase universal após a irradiação em altas doses ou uso de bussulfano. O risco é menor com o uso de ciclofosfamida sozinha. Em geral, a falência ovariana endócrina é irreversível em mulheres adultas, porém mulheres mais jovens, especialmente meninas impúberes, têm uma maior chance de recuperar a função gonadal. O fracionamento da irradiação reduz o risco em comparação a irradiação não fracionada. Meninas pré-púberes devem ser monitoradas cuidadosamente para o início da puberdade e, se puberdade não inicia-se aos 12 ou 13 anos, devem ser encaminhadas para avaliação endocrinológica completa e consideradas para suplementação hormonal. As mulheres adultas devem ser avaliadas por um ginecologista e podem necessitar de terapia de reposição hormonal para manter a libido, a função sexual e densidade óssea. Em mulheres, a libido é frequentemente diminuída e apenas parcialmente corrigida com a terapia de reposição hormonal. DECH vaginal pode resultar em contraturas e sinéquias. Lubrificação vaginal suplementar está disponível e deve ser discutida pelo médico responsável.

A maioria dos homens tem níveis de testosterona normais após o transplante, apesar do dano às células germinativas (infertilidade) ser praticamente universal nos homens expostos a altas doses de irradiação ou quimioterapia. A maioria dos relatos sugere que meninos pré-púberes têm puberdade normal e demonstram níveis normais de testosterona após o TCH.⁽⁶⁶⁾ Em homens, a realização dos testes hormonais e a consideração de terapia hormonal de reposição dependem da presença de sintomas. Falha em progredir para a puberdade deve indicar o pronto encaminhamento para uma avaliação endocrinológica completa.

Pacientes submetidos a transplante têm baixa incidência de falência adrenal primária após TCH. A terapia crônica com corticosteroides para DECH suprime o eixo hipófise-adrenal, mas a função geralmente se recupera gradualmente uma vez que termina a exposição a corticosteroides exógenos. Uma exposição de maior duração e intensidade é geralmente associada com maior persistência de supressão adrenal. Pacientes com exposição prolongada a corticosteroides pós-TCH devem ter o eixo adrenal testado quando estão reduzindo a dose de corticosteroides, antes da suspensão, particularmente se houver sintomas de insuficiência adrenal. Os clínicos devem estar atentos para possibilidade de hipoadrenalismo em pacientes recebendo corticosteroides por longos períodos, que desenvolvem uma doença aguda: neles, se deve considerar corticosteroides em "dose de estresse".

O crescimento das crianças pode ser afetado negativamente pelo TCH, dependendo também da terapia pré-transplante e do regime de condicionamento.^(65,66) Um grande número de dados sugere que a irradiação é associada a defeitos no crescimento em crianças transplantadas. Irradiação craniana, em particular, aumenta o risco de redução do crescimento em crianças. Alguns relatos sugerem que a quimioterapia sozinha possa causar deficiências de crescimento. Crescimento é um processo complicado e pode ser afetado negativamente por muitos fatores adicionais, incluindo doenças em geral, déficits nutricionais, deficiências hormonais, prolongado de corticosteroides e DECH. O risco de crescimento insuficiente é maior nas crianças mais novas. A velocidade de crescimentos em crianças submetidas a TCH deve ser acompanhada atentamente. Um endocrinologista pediátrico deve avaliar as crianças que não alcançam o crescimento adequado, incluindo avaliação dos níveis de hormônio de crescimento. A deficiência de hormônio de crescimento após TBI foi demonstrada em alguns estudos, mas não em outros. Uma vez que o déficit de crescimento é provavelmente multifatorial, devem ser consideradas também outras causas além da produção inadequada de hormônio de crescimento. Os benefícios da suplementação de hormônio do crescimento não são claros. No entanto, em crianças com deficiência demonstrada, a suplementação é comumente prescrita.

Recomendações

- Testes de função tireoidiana (TSH, T3 e T4 livre) devem ser realizados um ano após o TCH e depois anualmente em todos os pacientes submetidos a transplantes e caso o paciente apresente sintomas relevantes.
- Avaliação clínica e endocrinológica gonadal é recomendada um ano pós-TCH para todas as mulheres que já eram púberes quando realizaram o transplante. A frequência das avaliações subsequentes deve ser guiada pela necessidades clínicas (por exemplo, menopausa). As mulheres devem ter avaliação ginecológica anual como parte da triagem de saúde geral. A terapia de reposição deve ser discutida com mulheres pós-menopausa.
- Função gonadal nos homens, particularmente FSH, LH e testosterona, deve ser avaliada se houver sintomas (falta de libido ou disfunção erétil). Considere o encaminhamento de homens que podem precisar de reposição de testosterona para um endocrinologista.
- A avaliação gonadal, clínica e endocrinológica, de meninos e meninas em pré-púberes deve ser iniciada de 6-12 meses após o transplante, com acompanhamento programado segundo consulta com o endocrinologista.
- Em pacientes com uso prolongado de corticosteroides a redução terminal deve ser lenta antes da suspensão; doses de estresse de corticosteroides podem ser necessárias durante complicações agudas em pacientes que no passado usaram corticosteroides cronicamente.
- A velocidade de crescimento deve ser monitorada anualmente em todas as crianças, com avaliação da função da tireoideana e de hormônio do crescimento se a velocidade de crescimento for anormal.

Complicações mucocutâneas

Complicações tardias envolvendo a pele e apêndices são frequentes após o TCH.⁽⁶⁷⁾ Quase 70% dos pacientes com DECH crônica têm envolvimento de pele. Alterações precoces semelhantes a líquen plano ou lesões pápulo-escamosas podem progredir para esclerose ou poiquilodermia e podem estar associadas a úlceras cutâneas e a infecções subsequentes. Alopecia, afinamento do cabelo, distrofia ungueal, deficiência de sudorese e despigmentação da pele são complicações comuns após DECH crônica.

Pacientes sobreviventes de TCH, especialmente alogênico, estão em risco de desenvolver tumores secundários de pele.⁽²⁴⁾ Eles devem ser aconselhados sobre detecção precoce e prevenção de câncer de pele, incluindo evitar exposição excessiva ao sol, uso adequado de protetor solar e autoexame frequente com encaminhamento imediato a um dermatologista para avaliação e tratamento de lesões de pele suspeitas.

DECH genital grave pode se desenvolver em aproximadamente 12% das mulheres com ou sem DECH sistêmica.^(68,69) Pacientes podem apresentar mucosa escoriada ou ulcerada, fissuras, estreitamento do introito vaginal, ou cicatrizes vaginais e obliteração que pode levar a hematocolpos. Os sintomas iniciais podem ser leves e inespecíficos como secura, dispareunia ou sangramento pós-coito e, se não reconhecidos, podem levar a disfunção sexual importante. Devem ser feitos anamnese e exame cuidadoso em pacientes sem atividade sexual, um vez que podem não perceber estas anormalidades, e nas sexualmente ativas, que podem omitir sintomas relevantes. Uma biópsia pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico. Pode ocorrer reativação da DECH genital durante a redução da imunossupressão sistêmica. Estreitamentos vaginais podem limitar o desempenho do Papanicolaou de rotina, bem como de relações sexuais. O tratamento da DECH vaginal inclui corticosteroides tópicos, ciclosporina tópica e dilatadores vaginais. Intervenção cirúrgica pode ser utilizada para tratar de casos graves. Em contraste com a DECH crônica, pacientes com hipostrogenismo devido à menopausa prematura podem apresentar mucosa vulvar fina e pálida com boa resposta a lubrificantes e estrógenos tópicos. No entanto, os pacientes podem ter alterações devido à DECH e ao hipostrogenismo concomitantemente. Envolvimento genital da DECH é menos comum em homens e pode resultar em fimose.

Recomendações

- Os pacientes devem executar autoexame de rotina da pele e evitar exposição excessiva ao sol sem proteção adequada.
- Todas as mulheres receptoras de TCH alogênicos devem ser clinicamente triadas para sintomas de DECH genital. As mulheres com DECH crônica devem realizar exame ginecológico para avaliar envolvimento genital.
- Pacientes devem ser aconselhados sobre autoexame da área vaginal, medidas gerais de higiene e reconhecimento precoce dos sintomas locais. Aplicação tópica de agentes imunossupressores vaginais, como corticosteroides de potência ultra-alta ou inibidores de calcineurina, terapia de

reposição hormonal sistêmica se indicada e o uso de dilatares vaginais devem ser indicados já no início da doença.

Tumores secundários

Tumores malignos secundários pós-TCH são uma complicação tardia devastadora. Pacientes que receberam TCH alogênico têm risco duas a três vezes maior de desenvolver tumores sólidos, em comparação com uma população ajustada para idade, sexo e região.⁽⁵⁹⁾ Quase todos os tipos de câncer são descritos após transplantes alogênicos e autólogos, incluindo câncer oral, como mencionado anteriormente. Fatores de risco incluem a radioterapia, duração e intensidade da imunossupressão e DECH crônica.⁽²⁶⁾ No entanto, uma análise recente de acompanhamento a longo prazo de pacientes submetidos a transplante após doses mieloablativas de bussulfano e ciclofosfamida encontrou risco semelhante.⁽²⁵⁾ O risco aumenta com o tempo após o transplante, particularmente para doenças malignas relacionadas com a irradiação. Análises recentes sugerem que risco de tumores sólidos relacionados à irradiação (sarcoma, mama e tireoide) e não relacionados com irradiação (carcinoma de células escamosas associada à DECH crônica) continua a aumentar além de dez anos após o transplante.^(24,26) Crianças que receberam irradiação craniana têm risco de desenvolver tumores cerebrais. Pacientes com anemia de Fanconi transplantados também tem em risco de desenvolver câncer de orofaringe. A vacinação contra o vírus do papiloma humano deve seguir as recomendações para cada país para a população em geral.⁽¹⁰⁾ Todos os pacientes devem seguir, no mínimo, as recomendações de triagem de câncer para a população em geral. Triagem para o câncer de mama é recomendada precocemente (aos 25 anos de idade ou oito anos após a irradiação, o que ocorrer depois), mas no máximo aos 40 anos de idade em pacientes submetidos a TBI ou irradiação torácica. Pacientes com lesões de pele suspeitas devem ser prontamente encaminhados a um dermatologista.

O risco de leucemia secundária ou mielodisplasia após TCH autólogo também é maior do que se antecipava, com uma incidência global de cerca de 4% aos sete anos após o transplante, com uma mediana de início de dois anos e meio após o transplante (variando de três meses a sete anos). O risco parece aumentar em pacientes que receberam terapia prévia de alquilantes, administração prolongada de quimioterapia convencional e doses mais elevadas de irradiação pré-transplante.⁽⁷⁰⁾

Doenças linfoproliferativas pós-transplante (*post transplant lymphoproliferative disorders* – PTLTD) são uma complicação rara do TCH alogênico associado à maior disparidade HLA entre doador e receptor, depleção de células T e DECH.⁽⁷¹⁾ A incidência é de 1% dez anos após o TCH. Embora a PTLTD geralmente seja precoce (dentro de seis meses do transplante), já foi relatada até oito anos após TCH. A maioria das PTLTD são associadas a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Detecção da reativação do EBV por PCR quantitativo permite o início imediato de terapia de anticorpo monoclonal de anti-CD20 antes do surgimento de franca PTLTD.⁽⁵⁹⁾

Recomendações

– A exposição à irradiação e os efeitos fotossensibilizantes de muitos medicamentos comumente usados pós-transplante aumentam o risco de câncer de pele nos transplantados. Todos os pacientes devem ser encorajados a reduzir a exposição da pele aos raios UV através do uso de protetores solares com fatores de proteção altos ou cobrindo a pele.

– Todos os pacientes devem ser anualmente informados sobre os riscos de tumores secundários e incentivados a realizar rotineiramente os autoexames recomendados, como exame genital/testicular e de pele. Com as mulheres, deve ser discutido autoexame da mama. Todos os pacientes devem ser encorajados a evitar comportamentos de alto risco, conforme recomendado na seção “Saúde em geral e triagem preventiva”, incluindo evitar tabaco, exposição passiva ao tabaco ou exposição excessiva da pele desprotegida aos raios UV.

– Avaliação de triagem clínica deve ser realizada anualmente e deve incluir a revisão de sintomas de tumores secundários. Exame clínico e triagem para tumores malignos secundários devem seguir as recomendações descritas na seção “Saúde em geral e triagem preventiva”. Em mulheres com exposição à irradiação (por exemplo, TBI ou irradiação torácica), o início das mamografias de triagem deve ocorrer ao 25 anos de idade ou oito anos depois da exposição à radiação, o que ocorrer depois, mas não após os 40 anos de idade. Deve ser dada atenção especial a doenças malignas orais em pacientes que já tiveram DECH crônica grave da mucosa oral e faríngea.

Complicações de ajuste psicossocial e sexual

Sintomas depressivos e distúrbios psicológicos são frequentemente observados em pacientes que sobreviveram ao transplante. Fadiga, raiva, insônia e problemas nas relações conjugais também são observados. Pacientes pediátricos podem ter padrões de comportamento alterados, mudanças nos hábitos sociais e mudanças no comportamento escolar/acadêmico. Na transição entre convalescência aguda para o acompanhamento a longo prazo podem aumentar os distúrbios psicológicos ao invés de diminuir, uma vez que o paciente e sua família têm que lidar com alterações nos papéis, situação de emprego e dificuldades financeiras. Cônjuges e outros cuidadores também podem apresentar níveis elevados de depressão e distúrbios psicológicos. Eles muitas vezes relatam solidão e sensação de ter pouco apoio social. Crianças podem sofrer pela separação de um ou ambos os pais e as consequências do stress e agitação da família. No mínimo, triagem para depressão é recomendada a cada 6-12 meses após o transplante, como apresentado na seção “Manutenção da saúde em geral”. Ferramentas específicas para a avaliação de dificuldades psicossociais pós-TCH também estão disponíveis e podem ser usadas com uma frequência semelhante à triagem de depressão. Disfunção sexual ocorre em um número significativo de pacientes e pode ter origem multifatorial, de depressão a deficiência hormonal gonadal.

Recomendações

– Deve ser mantido um elevado nível de vigilância para sintomas psicológicos. Avaliação clínica é recomendada durante todo o período de recuperação, seis meses, um ano após transplante e pelo menos anualmente de aí em diante, com avaliação profissional de saúde mental recomendada para aqueles com alterações detectadas.

– Em intervalos regulares deve ser perguntado sobre o nível de adaptação psicológica do cônjuge/cuidador e sobre o funcionamento familiar.

– Em adultos deve ser avaliada a função sexual seis meses e um ano após TCH, seguido de avaliação anual (consulte também a seção “Complicações mucocutâneas”).

Fertilidade

Homens e mulheres pós-TCH têm em risco de infertilidade secundária a exposição a tratamentos pré-transplante e durante o transplante.^(72,73) Dentre os pacientes sobreviventes de transplante de faixa etária fértil, a perda de fertilidade pode ser associada com consequências psicológicas que podem afetar a qualidade de vida. Regimes de condicionamento com TBI ou bussulfano combinado à ciclofosfamida podem causar falência gonadal, embora o risco possa ser menor com regimes que incluem apenas ciclofosfamida. Idade mais avançada no momento do transplante e DECH crônica estão associados a baixa probabilidade de recuperação gonadal. Gravidez natural não assistida após recuperação gonadal em mulheres ou em parceiras de transplantados já foi descrita, mas a incidência estimada é de menos de 15%.

O resultado da gravidez após transplante é geralmente bom, embora as mulheres corram maior risco de complicações fetais e maternas; gravidez pós-transplante deve ser considerada de alto risco.⁽⁷³⁾ A incidência de anomalias congênitas não é maior do que na população normal e a taxa de aborto não é aumentada. Mulheres expostas à TBI têm uma incidência maior do que o normal de partos prematuros e bebês de baixo peso ou de muito baixo peso. A irradiação pode resultar em danos aos vasos e reduzir o volume uterino.

Uma recomendação geral é atrasar a gravidez espontânea ou assistida por pelo menos dois anos após TCH já que este é o período de maior risco de recaída após o transplante. Aconselhamento de contracepção em pacientes após TCH com recuperação gonadal é recomendado e contracepção é aconselhável se a gravidez é indesejada e os pacientes são férteis ou o grau de fertilidade é desconhecido. Mesmo se inférteis, a contracepção de barreira é recomendada com novos parceiros para evitar doenças sexualmente transmissíveis.

Mulheres com recuperação gonadal também devem ser informadas sobre os riscos de menopausa prematura.

Recomendações

– Encaminhe para consulta com especialistas apropriadas os pacientes que estão contemplando uma gravidez ou que estão tendo dificuldade em conceber.

– Apesar de infertilidade ser comum, todos os pacientes devem ser aconselhados sobre medidas de prevenção da gravidez pós-transplante.

Triagem geral e saúde preventiva

Além dos fatores de risco especificamente associados ao transplante já mencionados, os sobreviventes dos TCH enfrentam riscos gerais encontrados na população que não transplantada. Em geral, pacientes submetidos a transplante devem estar sob os cuidados de médicos que tenham experiência com cuidados de saúde em geral e com questões específicas onco-hematológicas. A seguir estão resumidas as recomendações de triagem e de avaliação e estilo de vida para a população adulta em geral e que também são relevantes para transplantados. Mais detalhes sobre as recomendações de triagem para adultos e crianças podem ser encontrados em: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>.^(74,75)

Triagem recomendada para todos os pacientes

– *Hipertensão*: a pressão arterial deve ser verificada pelo menos a cada dois anos. Em crianças, hipertensão é definida com leituras acima do percentil 95 para idade, sexo e altura. O tratamento está indicado para adultos com mais de 140/90 em duas consultas separadas por pelo menos uma semana, a menos que a hipertensão seja leve ou possa ser atribuída a uma condição temporária ou medicação (por exemplo, ciclosporina). Tratamentos não farmacológicos também podem ser tentados para hipertensão leve e incluem restrição moderada de sódio na dieta, redução de peso em obesos, evitar a ingestão excessiva de álcool e exercício aeróbico regular.

– *Hipercolesterolemia*: níveis de colesterol e de HDL devem ser verificados a cada cinco anos começando aos 35 anos para homens e 45 para as mulheres. Triagem deve começar aos 20 anos para os que fumam, têm diabetes, hipertensão, obesidade (índice de massa corpórea ≥ 30 kg/m²) ou com história de doença cardíaca na família antes dos 50 anos de idade para parentes do sexo masculino, ou antes de 60 anos de idade para parentes do sexo feminino. O jejum não é necessário para uma medição precisa de colesterol e HDL, mas é necessário para o LDL e triglicérides. Como uma regra geral, os níveis de colesterol total > 200 mg/dL (> 5 mmol/L) ou níveis de HDL < 40 mg/dL (< 1 mmol/L) devem ser seguidos de um painel lipídico completo em jejum. Metas de tratamento são baseadas no risco de doenças cardíacas (por exemplo, chance de doença coronariana maior que 10% em 10 anos). Avaliação geral dos riscos inclui os seguintes fatores de risco: idade, sexo, diabetes, doença aterosclerótica clínica, hipertensão, histórico familiar, HDL baixo (< 40 mg/dL ou 1 mmol/L) e fumo. Uma calculadora on-line está disponível em <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>.

– *Câncer colorretal*: a triagem deve começar aos 50 anos de idade na ausência de um histórico familiar (familiar de primeiro grau diagnosticado com câncer colorretal antes dos 60 anos). O intervalo de teste depende do tipo de procedimento e dos resultados anteriores. Há várias abordagens de triagem, incluindo: sangue oculto nas fezes (três cartões de

teste, exame feito em casa), sigmoidoscopia a cada cinco anos com teste de sangue oculto nas fezes a cada três anos ou colonoscopia a cada dez anos. A tomografia computadorizada virtual é um novo método, atualmente sob investigação. Não há uma abordagem isolada ou em combinação que seja melhor que as outras, no entanto, um único exame de toque retal com o teste de sangue oculto não é recomendado.

– *Diabetes*: triagem de diabetes tipo 2 é indicada para as pessoas a cada três anos depois dos 45 anos de idade ou naqueles com pressão persistentemente alta (> 135/80) pois os alvos para pressão arterial são mais baixos em diabéticos. Uma glicemia plasmática de jejum > 126 mg/dL (> 7 mmol/L), confirmado por teste em outro dia, é diagnóstico de diabetes.

– *Depressão*: fazer duas perguntas simples sobre humor e anedonia ("Ao longo das últimas duas semanas, você se sentiu para baixo, deprimido ou sem esperança?" e "Ao longo das últimas duas semanas, você sentiu pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?") é provavelmente tão eficaz quanto ferramentas de triagem mais longas. Não se sabe qual a frequência indicada para as avaliações, mas é razoável testar a cada 6-12 meses após o transplante, ou como clinicamente indicado. Respostas afirmativas para as perguntas acima indicam uma avaliação mais profunda para depressão para determinar a necessidade de tratamento farmacológico ou psicoterapêutico.

– *Doenças sexualmente transmissíveis*: triagem para clamídia é recomendada para mulheres com idade inferior a 25 anos que são sexualmente ativas. Avaliação e tratamento adequados diminuem a incidência de doença inflamatória pélvica e de complicações relacionadas com a gravidez, embora a maioria das mulheres seja infértil após o transplante mieloablativo. Pacientes masculinos e femininos devem ser lembrados que proteção contra doenças sexualmente transmissíveis é importante, mesmo quando a gravidez é improvável ou impossível.

Recomendações específicas por gênero

Exames recomendados para homens

– *Câncer de próstata*: Não há nenhum consenso sobre o uso de antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen* – PSA) de próstata ou exame retal digital para a triagem de câncer de próstata..

Exames recomendados para mulheres

– *Câncer de mama*: triagem com mamografia deve começar aos 40 anos de idade e ocorrer a cada 1-2 anos. Autoexame de mama não é recomendado. Em mulheres que receberam irradiação > 800 cGy, a triagem deve começar aos 25 anos de idade, ou oito anos após a exposição à irradiação, o que ocorrer depois, mas antes dos 40 anos de idade, baseando-se nos resultados de sobreviventes de linfoma Hodgkin.

– *Câncer cervical*: triagem com Papanicolaou deve ser feita a cada 1-3 anos em mulheres com mais de 21 anos de idade ou em até três anos após o início da atividade sexual, o que acontecer primeiro.

– *Osteoporose*: triagem com teste de densitometria óssea deve começar aos 65 anos de idade em mulheres em

geral, ou se o risco de fraturas for equivalente a de uma mulher de 65 anos (9,3% de risco em dez anos).⁽⁷⁶⁾ Existe um calculador online disponível para determinar o risco de fratura em dez anos (www.shf.ac.uk/FRAX/). Além disso, ver a seção de “Complicações osteoesqueléticas” para recomendações adicionais aos transplantados.

Recomendações de estilo de vida saudável para todos os pacientes

- Adotar uma dieta saudável e com uma grande variedade de alimentos.
- Não fumar (passiva ou ativamente), mascar tabaco, ou usar drogas ilícitas.
- Beber bebidas alcoólicas com moderação, geralmente menos de duas doses ao dia.
- Manter um peso saudável.
- Evitar exposição excessiva ao sol e usar protetor solar para longos períodos de exposição.
- Seguir o guia geral de atividades físicas para a idade (www.health.gov/paguidelines).⁽⁷⁷⁾ Adultos (de 18 a 64 anos de idade) devem exercitar-se duas horas e trinta minutos por semana com intensidade moderada, ou uma hora e quinze minutos por semana com alta intensidade aeróbica ou uma combinação equivalente de atividades aeróbicas de intensidade moderada e alta. As atividades aeróbicas devem ser realizadas por períodos de no mínimo dez minutos. Adultos também devem realizar fortalecimento dos grupos musculares maiores duas ou mais vezes por semana.

Uso das diretrizes em países com recursos limitados

Embora o Grupo de Trabalho tenha apresentado recomendações que devem ser aplicáveis a todos os pacientes transplantados, reconhecem que restrições de recursos podem limitar sua implementação, especialmente em determinadas regiões geográficas e países em desenvolvimento. Alguns exemplos de tais desafios incluem a disponibilidade de especialistas com conhecimentos e experiência em complicações pós-transplante e a disponibilidade de exames e procedimentos. Além disso, questões relacionadas com o acesso à saúde (por exemplo, distância do centro de transplante ou disponibilidade de especialistas e de recursos adequados) podem restringir a possibilidade de alguns pacientes de ter cuidados triagem e prevenção. Em circunstâncias em que as limitações de recursos não permitem avaliação abrangente e acompanhamento, os agentes de saúde devem usar seu melhor julgamento clínico para determinar quais cuidados preventivos apropriados para os pacientes transplantados com base em suas exposições individuais e fatores de risco para complicações a longo prazo.

Acompanhamento a longo prazo de receptores de TCH

Para facilitar a transição de pacientes transplantados de uma fase de cuidados pós-transplante para outra, a

equipe de saúde deve fornecer aos pacientes um plano de cuidados que inclui um resumo do tratamento e o plano de acompanhamento. Este documento pode servir como instrumento para lembrar a equipe sobre a vigilância adequada de complicações tardias baseada nos fatores de risco individuais e exposição de cada paciente. Como pacientes podem estar sob risco de recaída tardia, o plano de cuidados deve incluir também acompanhamento adequado para a doença para a qual o transplante foi realizado. Não há instrumentos para o plano de cuidados dos sobreviventes específicos para TCH. Até que eles sejam disponíveis rotineiramente, a equipe de saúde pode considerar instrumentos que foram desenvolvidos para pacientes com câncer em geral (por exemplo, LIVESTRONG Care Plan [www.livestrongcareplan.org], Passaporte para Cuidados – Passport for Care® [www.txch.org/passportforcare]). Além disso, agentes de saúde podem considerar a incorporação da versão dos pacientes destas orientações (disponível em www.BeTheMatch.org/Patient dentro do plano de cuidado de pacientes sobreviventes de TCH).

Pacientes sobreviventes de TCH a longo prazo podem não receber cuidados no seu centro de transplante. Devido a preferência do paciente ou do centro, ausência de complicações imediatas relacionadas ao transplante, ou à distância do centro de transplante, pacientes podem fazer a transição de seus cuidados para seus onco-hematologistas, clínicos ou outros agentes de saúde. Com um número crescente de pacientes que sobrevivem ao transplante, é provável que equipe de saúde que não a de transplante irá desempenhar um papel maior no cuidado destes pacientes e talvez precisem estar cientes das exposições, fatores de risco e problemas médicos que esses pacientes enfrentam. O grupo de trabalho reconhece que o modelo e o local para o acompanhamento a longo prazo variam de acordo com o país e os recursos disponíveis. Em algumas ocasiões, a aderência às recomendações específicas pode ser inconsistente com diretrizes nacionais ou regionais, a disponibilidade de procedimentos específicos ou medicamentos ou condições epidemiológicas locais. Os clínicos devem seguir o melhor julgamento clínico na aplicação destas orientações ao cuidado de um paciente específico; devem considerar a idade, sexo, comorbidades coexistentes, exposições relacionadas ao câncer e ao transplante e efeitos colaterais imediatos para determinar os riscos do paciente para complicações específicas a longo prazo. Prevenção, triagem e manejo de complicações tardias de transplante podem exigir uma abordagem multidisciplinar, com participação do centro de transplante, oncologistas, subespecialistas, médicos dos pacientes e outros profissionais da área de saúde, conforme necessário.

Agradecimentos

Agradecemos aos seguintes membros do Late Effects Working Group of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group pela revisão deste manuscrito: Mickey Koh (Singapore), Jong Wook Lee (Korea), David Ma (Australia) and Tahir Shamsi (Pakistan).

References

1. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011; 29(16):2230-9.
2. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood.* 2007;110(10):3784-92. Comment in: *Blood.* 2008;111(3):1740-1.
3. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, Carter A, Liu Y, Grant M, et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood.* 2005;105(11):4215-22.
4. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, Wang Z, Sobocinski KA, Arora M, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1888-95.
5. Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1011-6.
6. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, Klein JP, Zhang MJ, et al. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2009;147(1):129-39.
7. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12(2):138-51.
8. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(3):249-61.
9. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):453-558.
10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-238. Erratum: *Biol Blood Marrow Transplant.*

- 2010 Feb;16(2):294. Boeckh, Michael A [corrected to Boeckh, Michael J].
11. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):521-6.
 12. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:139-70.
 13. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simone AJ, Souza MP, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009;51(6):309-24.
 14. Gea-Banacloche J, Masur H, Arns da Cunha C, Chiller T, Kirchhoff LV, Shaw P, Tomblyn M, Cordonnier C; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):489-94. Erratum in: *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(4):806. Kirchhoff, L [corrected to Kirchhoff, L V]; Arns da Cunha, C [corrected to Arns da Cunha, C].
 15. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116(15):1736-54. Comment in: *Rev Gastroenterol Disord.* 2008 Winter;8(1):73-4; *Z Gastroenterol.* 2008;46(4):376-7.
 16. Kim SK. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(4):344-8.
 17. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensinger WI, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood.* 2002;100(2):415-9.
 18. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, Shaughnessy P, Hymes S, Kim S, Wayne AS, Chien JW, Neumann J, Mitchell S, Syrjala K, Moravec CK, Abramovitz L, Liebermann J, Berger A, Gerber L, Schubert M, Filipovich AH, Weisdorf D, Schubert MM, Shulman H, Schultz K, Mittelman B, Pavletic S, Vogelsang GB, Martin PJ, Lee SJ, Flowers ME. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(4):375-96.
 19. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood.* 2004;104:1898-906.
 20. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Mori M, Meyer W, Fisher L, et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:661-70.
 21. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, Roth J, Prünte A, Nissen C, et al. Cataract formation after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1993;119:1175-80.
 22. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee SJ, Lawitschka A, Elad S. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig.* 2011;15(2):127-39.
 23. Pavletic SZ, Lee SJ, Socie G, Vogelsang G. Chronic graft-versus-host disease: implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(10):645-51.
 24. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socie G, Sobocinski KA, Flowers ME, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood.* 2005;105(10):3802-11.
 25. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, Sobecks RM, Wang Z, Horowitz MM, et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood.* 2011;117(1):316-22.
 26. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;113(5):1175-83. Comment in: *Blood.* 2009;114(1):225; author reply 225-6.
 27. Holtta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer.* 2005;103(1):181-90.
 28. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):189-201.
 29. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiora D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945-56.
 30. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA.* 2009;302(3):306-14.
 31. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(7):1072-78.
 32. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109:1878-86.

33. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110(9):3463-71.
34. Ritchie DS, Seymour JF, Roberts AW, Szer J, Grigg AP. Acute left ventricular failure following melphalan and fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(1):101-3.
35. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood*. 2010;116(8):1197-204.
36. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421. Comment in: *Circulation*. 2002;106(25):3140-1, *Circulation*. 2002;106(25):e9068-8.
37. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010;51(4):1450-60.
38. Barshes NR, Myers GD, Lee D, Karpen SJ, Lee TC, Patel AJ, et al. Liver transplantation for severe hepatic graft-versus-host disease: an analysis of aggregate survival data. *Liver Transpl*. 2005;11(5):525-31.
39. Peffault de Latour R, Lévy V, Asselah T, Marcellin P, Scieux C, Adès L, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 2004;103(5):1618-24.
40. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(12):997-1003.
41. Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):1995-2005.
42. Choi M, Sun CL, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman SJ, et al. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;113:1580-7.
43. Hingorani S, Guthrie KA, Schoch G, Weiss NS, McDonald GB. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(4):223-9.
44. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6596-606.
45. Herzberg PY, Heussner P, Mumm FH, Horak M, Hilgendorf I, von Harsdorf S, et al. Validation of the human activity profile questionnaire in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(12):1707-17.
46. Couriel DR, Beguelin GZ, Giralt S, De Lima M, Hosing C, Kharfan-Dabaja MA, et al. Chronic graft-versus-host disease manifesting as polymyositis: an uncommon presentation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(8):543-46.
47. Grauer O, Wolff D, Bertz H, Greinix H, Kühl JS, Lawitschka A, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain*. 2010;133(10):2852-65.
48. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):1-9.
49. Schulte CM, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood*. 2004;103(10):3635-43.
50. Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, Roy DM, Brown K, Papham P, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):393-8.
51. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW, et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(5):517-20.
52. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1496-503.
53. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):753-61. Erratum In: *Ann Intern Med*. 2006;145(3):235. Comment in: *Ann Intern Med*. 2006;145(10):791; author reply 792, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(12):662-3.
54. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *Jama*. 2011;305(8):783-9. Comment in: *Evid Based Med*. 2011;16(6):168-9, *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(16):1546. *JAMA*. 2011;305(20):2068-9; author reply 2069, *JAMA*. 2011;305(20):2068; author reply 2069.
55. McAvoy S, Baker KS, Mulrooney D, Blaes A, Arora M, Burns LJ, et al. Corticosteroid dose as a risk factor for avascular necrosis of the bone after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(9):1231-6. Comment in: *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(12):1750-1.
56. Socié G, Cahn JY, Carmelo J, Vernant JP, Jouet JP, Ifrah N, et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Societe Francaise de Greffe de Moelle (SFGM). *Br J Haematol*. 1997;97(4):865-70.
57. Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb HJ, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 2003;60(5):842-8.
58. de Brabander C, Comelissen J, Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(1):36-40.
59. Tichelli A, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, et al. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2009;2(5):583-601.
60. Sostak P, Padovan CS, Eigenbrod S, Roeber S, Segerer S, Schankin C, et al. Cerebral angitis in four patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1181-8.
61. Booth-Jones M, Jacobsen PB, Ransom S, Soety E. Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(8):695-702.
62. Syrjala KL, Artherholt SB, Kurland BF, Langer SL, Roth-Roemer S, Elrod JB, et al. Prospective neurocognitive function over 5 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation for cancer survivors compared with matched controls at 5 years. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2397-404.
63. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2002;118(1):58-66.
64. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood*. 2009;113(2):306-8.
65. Ranke MB, Schwarze CP, Dopfer R, Klingebiel T, Scheel-Walter HG, Lang P, et al. Late effects after stem cell transplantation (SCT) in children--growth and hormones. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(Suppl 1):S77-81.
66. Sanders JE. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2004;8(Suppl 5):39-50.

67. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;134-41.
68. Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, Van Lint MT, Raiola AM, Ravera GB, et al. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica*. 2003;88(10):1163-8.
69. Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(8):567-72.
70. Metayer C, Curtis RE, Vose J, Sobocinski KA, Horowitz MM, Bhatia S, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood*. 2003;101(5):2015-23.
71. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socié G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(20):4992-5001. Comment in: *Blood*. 2009;113(24):6263-4.
72. Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:157-66.
73. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, Van Lint MT, Powles R, Jackson G, Hinterberger-Fischer M, Kolb HJ, Apperley JF; Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet*. 2001;358(9278):271-6.
74. Child and Adolescent Recommendations. U.S. Preventive Services Task Force. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/tfchildcat.htm> (accessed 05/01/2011).
75. Recommendations for Adults. U.S. Preventive Services Task Force. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/adultrec.htm> (accessed 05/01/2011).
76. Screening for Osteoporosis, Topic Page. January 2011. U.S. Preventive Services Task Force. <http://www.uspreventiveservices.org/uspstf/uspstf.htm> (accessed 08/01/2011)
77. 2008 Physical activity guidelines for Americans. US Department of Health and Human Services, www.health.gov (accessed 07/15/2011).

xxx

Tabelas do Apêndice

Table A - Vaccinations recommended for both autologous and allogeneic HCT recipients (Adapted from references⁽⁹⁻¹⁶⁾)

Vaccine	Recommended for use after HCT	Time post-HCT to initiate vaccine	No. of doses ^g
Pneumococcal conjugate (PCV)	Yes	3-6 months	3-4 ^b
Tetanus, diphtheria, acellular pertussis ^c	Yes	6-12 months	3 ^d
Haemophilus influenzae conjugate	Yes	6-12 months	3
Meningococcal conjugate	Follow country recommendations for general population	6-12 months	1
Inactivated polio	Yes	6-12 months	3
Recombinant hepatitis B	Follow country recommendations for general population	6-12 months	3
Inactivated influenza	Yearly	4-6 months	1-2 ^e
Measles-mumps-rubella (live) ^{f,g}	Measles: All children and seronegative adults	24 months	1-2 ^h

Adapted from: "Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective", *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Volume 15, Issue 10, Pages 1143-1238, Copyright 2009, with permission from Elsevier; and "Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients", *Bone Marrow Transplantation*, Volume 44, Issue 8, Pages 521-526, Copyright 2009, with permission from Macmillan Publishers Ltd.

Guidelines for vaccinations considered optional or not recommended for HCT recipients and for vaccinations for family, close contacts and health-care workers of HCT recipients are available from these references.

^aA uniform specific interval between doses cannot be recommended as various intervals have been used in studies. As a general guideline, a minimum of 1 month between doses may be reasonable.

^bFollowing the primary series of three PCV doses, a dose of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPSV23) to broaden the immune response might be given. For patients with chronic GVHD who are likely to respond poorly to PPSV23, a fourth dose of the PCV should be considered instead of PPSV23.

^cDTaP (diphtheria tetanus pertussis vaccine) is preferred, however, if only Tdap (tetanus toxoid-reduced diphtheria-toxoid reduced acellular pertussis vaccine) is available (for example, because DTaP is not licensed for adults), administer Tdap. Acellular pertussis vaccine is preferred, but the whole-cell pertussis vaccine should be used if it is the only pertussis vaccine available.

^dSee reference for consideration of an additional dose(s) of Tdap for older children and adults.

^eFor children < 9 years of age, two doses are recommended yearly between transplant and 9 years of age.

^fMeasles, mumps and rubella vaccines are usually given together as a combination vaccine. In females with pregnancy potential, vaccination with rubella vaccine either as a single or a combination vaccine is indicated.

^gNot recommended < 24 months post-HCT, in patients with active GVHD and in patients on immune suppression.

^hIn children, two doses are favored.

Tabela B - Recomendações para triagem e prevenção de complicações tardias em sobreviventes de TCH a longo prazo segundo exposições e fatores de risco; esta tabela destaca as complicações tardias que requerem maior vigilância ou um esquema de acompanhamento diferente, além do guia aplicável para todos os transplantados (Tabela 1)

Tecidos/orgãos	Testes de triagem e medidas preventivas
Pacientes pediátricos	
Oral	Avaliação anual do desenvolvimento dentário
Sistema nervoso	Avaliação anual do desenvolvimento cognitivo
Endocrinológico	Avaliação gonadal clínica e endocrinológica para meninos e meninas pré-pubescentes 1 ano após o transplante, com acompanhamento posterior determinado por consulta com um endocrinologista pediátrico Monitorar anualmente a velocidade de crescimento; testes de função tireoidiana e hormônio de crescimento se clinicamente indicado
Pacientes com DECH ativo ou história de DECH crônica	
Sistema imune	Profilaxia antimicrobiana direcionada a organismos encapsulados e PCP durante a terapia imunossupressora Testes de triagem para reativação de CMV devem basear-se nos fatores de risco incluindo a intensidade da imunossupressão
Ocular	Avaliação clínica de rotina e, se indicado, exame oftalmológico mais freqüente do que a recomendação geral de 6 meses, 1 ano e a seguir anualmente
Oral	Considerar avaliação oral e odontológica mais frequentes, com atenção particular para avaliação de doenças malignas intra-orais, além das recomendações gerais de 6 meses, 1 ano e anuais
Respiratório	Alguns especialistas recomendam que avaliação clínica (\pm testes de função pulmonar) comece antes de seis meses e ocorra com maior freqüência do que as recomendações gerais de seis meses, um ano e anualmente
Musculares e do tecido conjuntivo	Consulta com fisioterapeuta para pacientes com exposição prolongada a corticosteroides, fascíte ou escleroderma Avaliação clínica freqüente através de testes musculares manuais ou avaliando a capacidade de ir de uma posição sentada à uma posição em pé para pacientes com exposição prolongada a corticosteroides
Osteoesqueléticas	Alguns especialistas recomendam antecipar a densitometria óssea em pacientes com exposição prolongada à corticosteróides e inibidores de calcineurina comparado com a recomendação geral de um ano.
Endócrinas	Redução lenta dos corticosteróides para pacientes com longa exposição Considerar dose de stress corticosteroides durante doença aguda para pacientes que receberam corticosteroides cronicamente
Mucocutâneas	Considerar avaliação ginecológica mais freqüente com base em sintomas clínicos em comparação com as recomendações gerais de um ano e anualmente.
Tumores secundários	Avaliação clínica e odontológica com atenção particular para câncer oral e de faringe. Aconselhar anualmente os pacientes sobre os riscos de tumores malignos secundários, particularmente os de orofaringe e pele, e encorajá-los a realizar autoexames (exemplo: pele).
Pacientes com exposição prolongada a corticosteroides pré ou pós-transplante	
Sistema imune	Profilaxia antimicrobiana contra organismos encapsulados e PCP pela duração da terapia imunossupressora. Triagem para reativação de CMV deve ser baseada nos fatores de risco incluindo a intensidade da imunossupressão
Musculares e do tecido conjuntivo	Consulta de fisioterapia Avaliação clínica freqüente com testes manuais dos músculos ou avaliando a habilidade de ir de sentado para em pé
Osseoesqueléticas	Alguns especialistas recomendam densitometria mais cedo do que a recomendação geral de 1 ano
Endocrine	Redução lenta dos corticosteroides para pacientes com longa exposição Considerar dose de stress corticosteroides durante doença aguda para pacientes que receberam corticosteroides cronicamente
Pacientes submetidos à TBI	
Mucocutâneas	Considerar avaliação ginecológica mais freqüente com base em sintomas clínicos em comparação com as recomendações gerais de 1 ano e depois anualmente
Tumores secundários	Realizar mamografias em mulheres a partir dos 25 anos ou oito anos após a exposição à irradiação, o que ocorra mais tarde, porém não depois dos 40 anos de idade

Tabela C - Lista de guias citados neste manuscrito e conexão para as suas páginas na internet

Guia (Referência)	Patrocinador	Sítio na Internet
Acompanhamento a longo prazo de sobreviventes de câncer durante a infância, adolescência e princípio da vida adulta	Grupo de Oncologia Pediátrica - Children's Oncology Group (COG)	http://www.survivorshipguidelines.org/
Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective (9,10)	Centro de Pesquisa Internacional em Transplante de Medula Óssea - Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), Programa Nacional de Doadores de Medula - National Marrow Donor Program (NMDP), Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula - European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), Associação Americana de Transplante de Sangue e Medula - American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), Grupo Canadense de Transplante de Sangue e Medula - Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), Sociedade de Doenças Infecciosas da América - Infectious Diseases Society of America (IDSA), Sociedade de Epidemiologia em Saúde da América - Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Associação de Microbiologia Médica e Doenças Infecciosas do Canadá - Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI), e Centro de Controle e Prevenção de Doenças - Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747629 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861977
Prevenção de Endocardite Infecciosa: Guia da Associação Americana de Cardiologia (15)	Associação Americana de Cardiologia - American Heart Association (AHA)	http://circ.ahajournals.org/content/116/15/1736.full.pdf http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByTopic/TopicsD-H/Endocarditis_UCM_321487_Article.jsp
Terceiro relatório do painel especialista em detecção, avaliação e tratamento de pressão alta e colesterol em adultos. (Adult Treatment Panel III)(36)	Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue - National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)	http://circ.ahajournals.org/content/106/25/3143.long http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/
Guia de atividade física para americanos (77)	Departamento Americano de Saúde e Serviços Humanos - US Department of Health and Human Services (HHS)	http://www.health.gov/paguidelines/
Recomendações para a prevenção e o tratamento de osteoporose induzida por glicocorticóides (52)	Colégio Americano de Reumatologia - American College of Rheumatology (ACR)	http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/osteoupdate.asp
Recomendações de saúde preventiva para adultos. *	Força Tarefa Americana de Serviços de Prevenção- US Preventive Services Task Force (USPSTF)	http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/adultrec.htm
Recomendações de saúde preventiva para crianças e adolescentes *	Força Tarefa Americana de Serviços de Prevenção- US Preventive Services Task Force (USPSTF)	http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/tfchildcat.htm

* I* Inclui guia para testes de câncer