■ Revisão Integrativa
doi: https://doi.org/10.1590/1983-1447.2018.20180095

RGE Revista Gaúcha de Enfermagem

Reações adversas no dia zero do transplante de células-tronco hematopoéticas: revisão integrativa

Adverse reactions on day zero of hematopoietic stem cell transplantation: integrative review

Reacciones adversas en el día cero del trasplante de células madre hematopoyéticas: revisión integrativa

Talita Wérica Borges Figueiredo[a,b]
Nen Nalú Alves das Mercês[b]
Mariana Bertotti Mendes Nunes[a,b]
Marilene Loewen Wall[b]

Como citar este artigo:
Figueiredo TWB, Mercês NNA, Nunes MBM, Wall ML. Reações adversas no dia zero do transplante de células-tronco hematopoéticas: revisão integrativa. Rev Gaúcha Enferm. 2018;39:e20180095. doi: https://doi.org/10.1590/1983-1447.2018.20180095.

RESUMO

Objetivo: Identificar as reações adversas ligadas à infusão de células-tronco hematopoéticas no dia zero do transplante de células-tronco hematopoéticas.
Método: Revisão integrativa da literatura, sem recorte temporal, a partir de fontes de informação: PubMed, CINAHL, SCOPUS, BVS, SciELO, Web of Science e CAPES; a amostra final foi constituída por dezoito artigos científicos, publicados entre 1998 e 2017, com base nos critérios de inclusão e exclusão.
Resultados: Reações adversas leves e moderadas foram mais frequentes nos estudos que utilizaram a classificação por severidade, sendo náusea e êmese as de maior incidência; os sistemas orgânicos mais afetados foram o cardiovascular, respiratório e gastrointestinal.
Conclusões: As principais reações adversas identificadas nos estudos foram náusea e êmese. As classificadas como leves e moderadas foram as mais frequentes nos estudos que utilizaram a classificação por severidade; e os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrointestinal foram os mais afetados naqueles que utilizaram a classificação por sistemas orgânicos.
Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoéticas. Células-tronco hematopoéticas. Enfermagem. Revisão.

ABSTRACT

Objective: To identify the adverse reactions associated with the infusion of hematopoietic stem cells on day zero of hematopoietic stem cell transplantation.
Methodology: Integrative literature review, without temporal cut, with search in the following databases: PubMed, CINAHL, SCOPUS, BVS, SciELO, Web of Science and CAPES; the final sample consisted of 18 scientific articles, published between 1998 and 2017, based on the inclusion and exclusion criteria.
Results: Mild and moderate adverse reactions were the most frequent in studies that used the classification by severity, and nausea and emesis had the highest incidence; the most affected organ systems were the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal.
Conclusion: The main adverse reactions identified in the studies were nausea and emesis. Those classified as mild and moderate were the most frequent in the studies that used the severity classification; and the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems were the most affected in those that used the classification by organic systems.
Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation. Hematopoietic stem cells. Nursing. Review.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las reacciones adversas ligadas a la infusión de células madre hematopoyéticas en el día cero del trasplante de células madre hematopoyéticas.
Metodología: Revisión integrativa de la literatura, sin recorte temporal, a partir de los siguientes bancos de datos: PubMed, CINAHL, SCOPUS, BVS, SciELO, Web of Science y CAPES; la muestra final fue constituida por 18 artículos científicos, publicados entre 1998 y 2017, sobre la base de los criterios de inclusión y exclusión.
Resultados: Las reacciones adversas leves y moderadas fueron las más frecuentes en los estudios que utilizaron la clasificación por severidad, siendo náuseas y vómito las de mayor incidencia; los sistemas orgánicos más afectados fueron el cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal.
Conclusión: Las principales reacciones adversas identificadas en los estudios fueron náuseas y éstas. Las clasificadas como leves y moderadas fueron las más frecuentes en los estudios que utilizaron la clasificación por severidad; y los sistemas cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal fueron los más afectados en aquellos que utilizaron la clasificación por sistemas orgánicos.
Palabras clave: Trasplante de células madre hematopoyéticas. Células madre hematopoyéticas. Enfermería. Revisión.

[a] Universidade Federal do Paraná (UFPR), Complexo Hospital de Clínicas (CHC-UFPR). Curitiba, Paraná, Brasil.

[b] Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Curitiba, Paraná, Brasil.

INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um tratamento que envolve a submissão do paciente à quimioterapia e/ou radioterapia, seguido da infusão de células progenitoras ou células-tronco hematopoéticas (CTH). Atualmente, é uma terapia aplicada com o objetivo de obter uma longa remissão ou a cura em pacientes acometidos por desordens malignas ou não malignas do sistema hematopoético[1-2]. É categorizado quanto ao doador em alogênico, quando o paciente recebe as CTH de outra pessoa, parente ou não; e autogênico, quando utiliza as células do próprio paciente coletadas previamente[1].

O TCTH é dividido em três fases: pré, trans e pós-transplante. A infusão das CTH ocorre na fase trans, denominada dia zero[1-2]. As células podem ser obtidas da medula óssea (MO), do sangue periférico (SP) após mobilização com quimioterapia e/ou fatores de crescimento e do sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP)[2-3]; e constituem o produto a ser infundido no paciente no dia zero. Essas células podem ser coletadas e infundidas a fresco em pacientes submetidos a transplantes alogênicos; ou criopreservadas para utilização posterior, como no transplante autogênico e no de células de SCUP[4-5]. No processo de criopreservação é utilizado o Dimetilsulfóxido (DMSO), com função de proteger as células, mantendo a sua viabilidade[4].

A literatura não especifica qual o profissional que realiza a infusão das CTH[6], embora no Brasil o enfermeiro seja quem está legalmente habilitado para esta função, conforme Resolução do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) nº 200/1997, que dispõe sobre as competências do enfermeiro no TCTH e a execução de procedimentos relacionados à aspiração e infusão de CTH[7]. A atuação do enfermeiro na infusão das CTH é corroborada por estudos nacionais[8-10].

No Dia Zero, o enfermeiro é responsável por diversas atividades de cuidado ao paciente, antes, durante e após a infusão das CTH. Além disso, deve orientá-lo e também aos seus familiares sobre a assistência e possíveis complicações esperadas para este dia[6,8]. A ação de infundir as CTH é considerada um cuidado técnico especializado do enfermeiro[11] e ele deve estar preparado para executá-la, além de prevenir, identificar e intervir em possíveis intercorrências ou complicações relacionadas ao procedimento[8,11].

As CTH são infundidas no Dia Zero, frescas ou criopreservadas, após descongelamento. Na literatura, as reações adversas relacionadas à infusão são descritas como leves ou graves[3], ou recebem classificação por grau de severidade: leve (1), moderado (2), severo (3), reação adversa incapacitante ou com risco de morte (4) e óbito decorrente da reação adversa (5)[5,12]. Podem acometer os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, renal e respiratório[2,5,9,13], além de reações classificadas como dermatológicas ou alérgicas[2,5].

As reações adversas que ocorrem durante ou após a infusão das CTH estão ligadas às características do produto infundido como: volume, número de células nucleadas totais e granulócitos, volume residual de plasma e/ou hemácias nos casos de incompatibilidade ABO, toxicidade do conservante DMSO e contaminação do produto. E também às características do paciente, como sexo, idade, peso, doença e condição clínica[3,5,13-14].

Em virtude do risco inerente de complicações relacionadas à infusão de CTH, o enfermeiro deve conhecer quais as reações adversas, visando facilitar a introdução de medidas preventivas e corretivas[8], estando assim apto a prestar uma assistência segura e de qualidade ao paciente.

Considerando o acima exposto, o presente artigo tem como objetivo: identificar as reações adversas ligadas à infusão de CTH no dia zero do TCTH.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Este método é capaz de resumir a literatura para fornecer uma compreensão mais abrangente de um fenômeno específico; sendo assim, tem o potencial de apresentar o estado da ciência e contribuir para o desenvolvimento de teorias[15]. A síntese de pesquisas finalizadas foi desenvolvida com base nas seguintes etapas[15]:

1) Formulação do problema/questão: "Quais as reações adversas descritas na literatura relacionadas à infusão de células-tronco hematopoéticas no dia zero do Transplante de células-tronco hematopoéticas?"

2) Coleta de dados ou definições sobre a busca da literatura: a busca dos estudos foi executada de forma eletrônica, sem recorte temporal, em setembro e outubro de 2017, nas seguintes fontes de informação: *National Library of Medicine* (PubMed), *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), SCOPUS, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library* (SciELO), Web of Science e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Utilizou-se a seguinte estratégia de busca: *"Day zero"* OR *"Hematopoietic stem cell infusion"* OR *"Hematopoietic progenitor cell infusion"* AND *"Adverse reactions"* OR *"Adverse events"* OR *"Adverse effects"* OR *"Side effects"*. Estes descritores não são padronizados, conforme o *Medical Subject Headings* (MeSH), entretanto foram escolhidos por possibilitarem encontrar artigos que respondessem o problema/questão de pesquisa.

A utilização de descritores padronizados resultou em uma ampla busca, porém com resultados insatisfatórios para responder o problema/questão de pesquisa. Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: ser artigo científico original publicado na literatura nacional e internacional que compreendesse a temática, com textos disponíveis na íntegra online, em periódicos indexados nas fontes de informação eletrônicas consultadas, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

3) Avaliação dos dados: procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para selecionar os estudos que se enquadravam no objetivo da revisão. Foram excluídos os que não respondiam o problema de pesquisa, os estudos de revisão e os repetidos. A partir desta seleção, realizou-se a leitura dos estudos na íntegra. Para tanto, foi elaborado um instrumento contendo: título, autores, idioma, ano de publicação, local, objetivo, desenho metodológico, participantes, nível de evidência, reações adversas descritas e conclusões.

O nível de evidência foi classificado de acordo com a categorização da *Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ). A qualidade das evidências é classificada em sete níveis: I – meta análise e revisões sistemáticas; II – estudos individuais/delineamento experimental; III – evidência de estudo quase experimental; IV – estudos descritivos com abordagem qualitativa; V – estudos de caso; VI – estudos descritivos; VII – opinião de especialistas[16].

As etapas 2 e 3 foram executadas por duas revisoras de forma independente. O processo de seleção dos estudos que compuseram a amostra foi baseado nos critérios do ***Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*** (PRISMA)[17] conforme apresentado na Figura 1.

4) Análise dos dados: realizada mediante leitura dos estudos na íntegra e síntese do conteúdo.

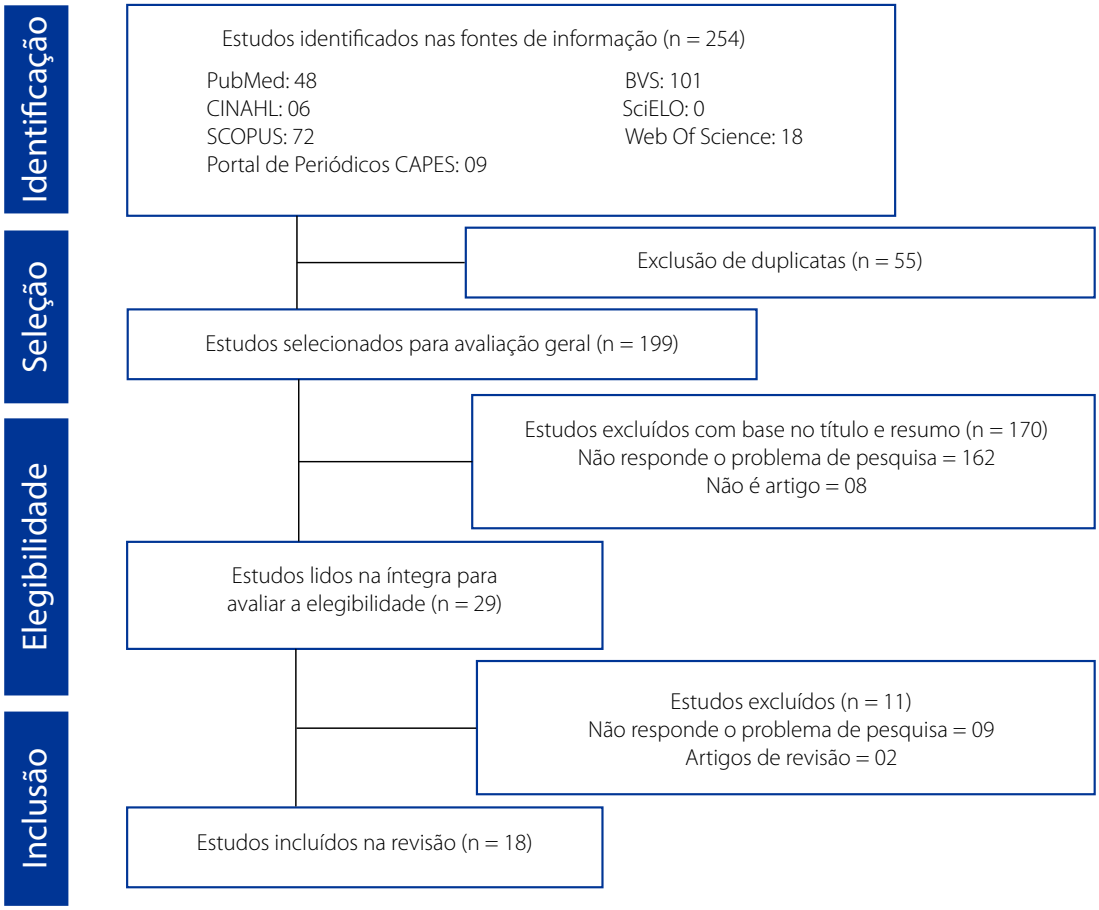

Figura 1 - Diagrama de fluxo para seleção dos estudos
Fonte: PRISMA[17]

5) Apresentação e interpretação dos resultados: os resultados foram expostos em forma de quadros, mostrando a caracterização dos estudos e os principais achados e conclusões.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 18 estudos (E_1 a E_{18}) publicados entre 1998 e 2017, no idioma inglês. As publicações foram dos Estados Unidos (cinco estudos), seguida de Espanha, Suíça e Turquia com dois estudos cada; Canadá, Croácia, França, Itália, Japão, Noruega e Reino Unido, com uma publicação cada.

Todos os estudos foram originais, sendo dez prospectivos, quatro retrospectivos, dois comparações de coortes retrospectivas com estudos prospectivos; e dois relatos de caso. Quanto ao nível de evidência, quatro estudos de nível II, três de nível IV, 11 de nível VI.

O quadro 1 apresenta a caracterização dos estudos quanto ao autor principal, ano, país de publicação, nível de evidência, objetivo da pesquisa e desenho metodológico (tipo de estudo, participantes). Estão dispostos em ordem crescente do ano de publicação.

Autor principal / Ano / País / Nível / Nº	Caracterização dos estudos
Abdel-Razeq H[18] / 1998 / Estados Unidos / II / E_1	**Objetivo:** Testar a hipótese de que a infusão de CTHSP em 01 dia é bem tolerada, quando comparada a infusões em múltiplos dias.
	Metodologia: Estudo prospectivo randomizado, com 60 pacientes que realizaram TCTH autólogo, utilizando CTHSP criopreservadas. Foram divididos em: Grupo 1: infusão em 1 dia; Grupo 2: infusão em 2 dias; Grupo 3: infusão em 3 dias.
Zenhäusern R[19] / 2000 / Suíça / VI / E_2	**Objetivo:** Descrever o caso de um paciente com Amiloidose primária que desenvolveu arritmia cardíaca severa após a infusão de CTHSP.
	Metodologia: Relato de caso de paciente que realizou TCTH autólogo utilizando CTHSP criopreservadas.
Perseghin P[20] / 2000 / Itália / VI / E_3	**Objetivo:** Investigar a incidência e severidade de RA relacionadas à infusão de CTH.
	Metodologia: Estudo retrospectivo com 30 pacientes (32 infusões) que realizaram TCTH autólogo, utilizando CTHMO (6 pacientes) e CTHSP (24 pacientes).
Calmels B[21] / 2007 / França / IV / E_4	**Objetivo:** Realizar uma avaliação sistemática para descobrir fatores associados com a ocorrência de RA.
	Metodologia: Coorte prospectiva de 460 pacientes (490 infusões) que realizaram TCTH autólogo, com CTHSP criopreservadas.
Konuma T[22] / 2008 / Japão / VI / E_5	**Objetivo:** Avaliar a incidência e significância da toxicidade relacionada à infusão de CTH.
	Metodologia: Estudo prospectivo com 34 pacientes que realizaram TCTH alogênico, com CTHSCUP criopreservadas.
Ozdemir E[23] / 2008 / Turquia / II / E_6	**Objetivo:** Explorar o efeito do pirulito com aroma de morango na náusea e êmese relacionadas à infusão de CTH criopreservadas.
	Metodologia: Estudo prospectivo randomizado com 158 pacientes que realizaram TCTH autólogo, com CTHSP criopreservadas. Foram divididos em: Grupo 1: não recebeu pirulito de morango. Grupo 2: recebeu pirulito de morango imediatamente antes e durante a infusão das CTH.
Bojanic I[24] / 2008 / Croácia / VI / E_7	**Objetivo:** Avaliar a toxicidade relacionada à infusão de CTHSP autólogas.
	Metodologia: Estudo prospectivo com 215 pacientes (262 infusões) que realizaram TCTH autólogo, com CTHSP criopreservadas.
Akkök CA[25] / 2009 / Noruega / II / E_8	**Objetivo:** Investigar se a depleção de DMSO por técnica de lavagem manual reduz a frequência de RA.
	Metodologia: Estudo prospectivo randomizado com 53 pacientes que realizaram TCTH autólogo, utilizando CTHSP criopreservadas. Foram divididos em: Grupo 1: recebeu CTH sem manipulação. Grupo 2: recebeu CTH com manipulação para reduzir a quantidade de DMSO.

Martín-Henao[26] GA / 2010 / Espanha / IV / E_9	**Objetivo:** Avaliar a incidência e severidade das RA e analisar as variáveis associadas com a toxicidade clínica durante a infusão de CTHSP criopreservadas.
	Metodologia: Coorte prospectiva de 398 pacientes (423 infusões) que realizaram TCTH autólogo ou alogênico, com CTHSP criopreservadas.
Sánchez-Salinas A[27] / 2012 / Espanha / II / E_{10}	**Objetivo:** Testar se a depleção de DMSO por lavagem automática diminui as RA na infusão de CTH criopreservadas.
	Metodologia: Coorte retrospectiva com 26 pacientes (53 infusões) (CTH com depleção de DMSO) comparada com estudo prospectivo de 26 pacientes (46 infusões) (CTH sem depleção de DMSO). Ambos os grupos realizaram TCTH autólogo, com CTHSP criopreservadas.
Khera N[12] / 2012 / Estados Unidos / IV / E_{11}	**Objetivo:** Avaliar o impacto da mudança de uma política institucional na segurança relacionada à infusão de CTHSP criopreservadas.
	Metodologia: Coorte retrospectiva com 288 pacientes (325 infusões) comparada com estudo prospectivo de 479 pacientes (519 infusões) que realizaram TCTH autólogo utilizando CTHSP criopreservadas. Comparado os momentos antes e após a implementação da política de limitar a dose diária total de células nucleadas e/ou granulócitos.
Holbro A[28] / 2014 / Suíça / VI / E_{12}	**Objetivo:** Mensurar as mudanças na hemostasia durante o TCTH e investigar associação destas mudanças com complicações no TCTH.
	Metodologia: Estudo prospectivo com 54 pacientes que realizaram TCTH autólogo ou alogênico, utilizando CTHSP criopreservadas.
Mulay SB[29] / 2014 / Estados Unidos / VI / E_{13}	**Objetivo:** Determinar o efeito de duas técnicas de infusão (manual com seringa ***versus*** gravitacional) na ocorrência de RA relacionadas à infusão de CTH e determinar a influência de outras variáveis**.**
	Metodologia: Estudo retrospectivo com 645 pacientes (688 infusões) que realizaram TCTH autólogo ou alogênico com CTHSP criopreservadas ou frescas.
Morris C[30] / 2014 / Reino Unido / VI / E_{14}	**Objetivo:** Examinar as estratégias empregadas pelos centros do Grupo Europeu de TCTH para reduzir a toxicidade no transplante, em particular, estratégias para reduzir a quantidade de DMSO e seu impacto no paciente.
	Metodologia: Estudo prospectivo que descreveu o uso do DMSO em 64 centros do Grupo Europeu de TCTH. Analisados 1.651 pacientes que realizaram TCTH autólogo com CTH (fonte de células não especificada) criopreservadas.
Vidula N[5] / 2015 / Estados Unidos / VI / E_{15}	**Objetivo:** Questionar quais características do paciente e da infusão podem estar associadas à RA e identificar fatores potencialmente modificáveis para preveni-las.
	Metodologia: Estudo retrospectivo com 460 pacientes que realizaram TCTH autólogo ou alogênico utilizando CTHSP criopreservadas.
Truong TH[31] / 2016 / Canadá / VI / E_{16}	**Objetivo:** Determinar a incidência e severidade de RA ocorridas durante a infusão de CTH em pacientes pediátricos submetidos a transplante alogênico e autólogo e examinar os fatores de risco para o desenvolvimento dessas reações.
	Metodologia: Estudo retrospectivo com 213 pacientes (361 infusões) que realizaram TCTH autólogo ou alogênico com CTHSP, CTHMO e CTHSCUP criopreservadas ou frescas.
Otrock ZK[32] / 2017 / Estados Unidos / VI / E_{17}	**Objetivo:** Avaliar a incidência e analisar fatores que contribuem para a ocorrência de RA na infusão de CTH criopreservadas no TCTH autólogo.
	Metodologia: Estudo prospectivo com 1191 pacientes (1269 infusões) que realizaram TCTH autólogo utilizando CTHSP criopreservadas.
Ataseven E[33] / 2017 / Turquia / VI / E_{18}	**Objetivo:** Descrever o caso de um paciente que desenvolveu convulsões após a infusão de CTH criopreservadas.
	Metodologia: Relato de caso de um paciente que realizou TCTH alogênico utilizando CTHMO frescas (dia zero) e CTHMO criopreservadas (no dia seguinte).

Quadro 1 - Caracterização dos estudos que compuseram a amostra

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

TCTH: Transplante de células-tronco hematopoéticas; CTHSP: células-tronco Hematopoéticas de sangue periférico; CTHMO: células-tronco hematopoéticas de medula óssea; CTH: células-tronco hematopoéticas; RA: reação adversa ou reações adversas; CTHSCUP: células-tronco hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário; DMSO: Dimetilsulfóxido.

Observa-se, no quadro 1, que em alguns estudos ocorreu divergência entre o número de participantes e o número de infusões de células-tronco hematopoéticas, sendo este último maior. Isso se deve ao fato de, em alguns estudos, a infusão das CTH ter ocorrido em dois ou três dias.

O quadro 2 é uma síntese dos achados dos estudos: as reações adversas (RA) encontradas e as principais conclusões obtidas. O termo adotado para esta revisão foi reações adversas (RA) a despeito da grande variedade encontrada nos estudos tal como, reação adversa, evento adverso, efeito adverso e efeito colateral. Nesta síntese, manteve-se o número de ordem utilizado no quadro 1.

Nº	Síntese
E_1 (18)	**RA:** Dos 60 pacientes, 13 (22%) apresentaram RA. Erupção cutânea ou rubor, náusea, bradicardia, calafrio, hipotensão, sobrecarga volêmica.
	Conclusão: Não há benefício clínico em dividir a infusão em múltiplos dias, pois a toxicidade foi similar nos 03 grupos de pacientes. Entretanto, os autores ressaltam que a divisão da infusão evita a administração de uma alta dose de DMSO por dia.
E_2 (19)	**RA:** Bradiarritmia severa fatal.
	Conclusão: Idade e disfunção de múltiplos órgãos contribuíram para o desfecho. O DMSO e o volume das CTH contribuíram para a RA. Os autores apontam que a remoção do DMSO e de debris celulares por procedimentos de lavagem pode reduzir o risco de RA relacionadas à infusão.
E_3 (20)	**RA:** Das 32 infusões, observaram-se RA em 15 (47%). Bradicardia, hemoglobinúria, cefaleia, dor abdominal.
	Conclusão: RA não foram severas e a maioria foi observada na infusão de CTHMO. A administração de pré-medicações e a limitação da quantidade de DMSO infundida diminuem as intercorrências durante a infusão das CTH.
E_4 (21)	**RA:** Das 490 infusões, observaram-se RA em 66 (13%). Classificadas por grau de severidade: Grau 1: irritação na garganta, excitação, alteração visual, náusea, prurido, vertigem, dor no peito. Grau 2: êmese, episódio vasovagal, rubor, tremor, confusão, dor abdominal, cefaleia. Grau 3: perda da visão. Grau 4: parada cardíaca, perda da consciência, convulsão.
	Conclusão: A ocorrência de RA está diretamente relacionada à quantidade de granulócitos e não somente à toxicidade do DMSO.
E_5 (22)	**RA:** Dos 34 pacientes, 27 (80%) apresentaram RA e foram classificadas em: Toxicidade cardiovascular: hipertensão diastólica, hipertensão sistólica, bradicardia e extra-sístole. Toxicidade não-cardiovascular: náusea, êmese, cefaleia, desconforto torácico e queda de saturação.
	Conclusão: Toxicidade cardiovascular com hipertensão e bradicardia são RA mais frequentes na infusão de CTHSCUP criopreservadas. Os resultados sugerem que a infusão sem manipulação após o descongelamento é segura e bem tolerada.
E_6 (23)	**RA:** Estudo com 158 pacientes não aponta a proporção de RA. Além de náusea e êmese, foco do estudo, outras RA foram observadas: hipóxia, tosse, dispneia, dor abdominal, taquicardia, agitação, calafrio, dor no peito, febre, hipertensão, hipotensão, irritação na garganta, soluço e arritmia.
	Conclusão: Infusão de CTH criopreservadas pode desencadear náusea e êmese, provavelmente devido ao gosto e sabor causados pelos metabólitos do DMSO. O uso de pirulito com aroma de morango durante a infusão de CTHSP criopreservadas no transplante autólogo pode ser promissor em reduzir a náusea e a êmese, com fácil uso e custo baixo.
E_7 (24)	**RA:** Das 262 infusões, observaram-se RA em 149 (57%). Classificadas por grau de severidade. Grau 1: hipertensão, náusea, irritação na garganta, gosto ruim na boca, ondas de calor, calafrios, dor abdominal, desconforto torácico, dispneia, palpitação e tosse; Grau 2: êmese, hipertensão com êmese, hipertensão com náusea, hipotensão com êmese, náusea com vertigem, hipertensão com cefaleia e náusea com palpitações. Não foram observadas RA dos graus 3 e 4.
	Conclusão: A quantidade de DMSO infundida, a composição do produto (número de granulócitos), bem como características do paciente (sexo, diagnóstico) são fatores importantes para a toxicidade relacionada à infusão.

E_8 (25)	**RA:** Dos 53 pacientes, 19 (36%) apresentaram RA. Classificadas por sistemas orgânicos: Cardiovascular: bradicardia, taquicardia, hipotensão e hipertensão. Gastrointestinal: náusea, êmese e dor abdominal. Outras RA: dor no peito, cefaleia e episódio vasovagal.
	Conclusão: Depleção do DMSO, por técnica de lavagem manual, reduz as RA relacionadas à infusão de CTH criopreservadas.
E_9 (26)	**RA:** Das 423 infusões, observaram-se RA em 105 (25%). Classificadas por sistemas orgânicos. Gastrointestinal: náusea, êmese, diarreia e dor abdominal. Respiratório: tosse, irritação na garganta e dispneia. Cardiovascular: hipertensão, hipotensão e dor no peito. Dermatológico: prurido e eritema. Outras RA: hemoglobinúria, febre, dor no braço e episódio vasovagal. Neurológico: cefaleia, convulsão e perda de consciência.
	Conclusão: A incidência e a severidade das RA durante a infusão de CTHSP criopreservadas estão relacionadas à quantidade de granulócitos presentes no produto.
E_{10} (27)	**RA:** Estudo com 52 pacientes (26 em cada grupo) não aponta a proporção de RA. Grupo que recebeu CTH com depleção de DMSO: dor abdominal, náusea e êmese. Grupo que recebeu CTH sem depleção de DMSO: arritmia, hipotensão, hipertensão, náusea, êmese, dor abdominal e hipóxia.
	Conclusão: A depleção do DMSO, por técnica de lavagem automática, reduz significativamente as RA durante a infusão de CTH criopreservadas.
E_{11} (12)	**RA:** Estudo com 479 pacientes não aponta a proporção de RA. Convulsão e dor no peito.
	Conclusão: Limitar a dose diária de células nucleadas totais e/ou granulócitos (dividindo a infusão em múltiplos dias) reduz RA graves.
E_{12} (28)	**RA:** Dos 54 pacientes, 10 (19%) apresentaram RA. Febre e urticária.
	Conclusão: A infusão de CTH contendo DMSO reversivelmente ativou a coagulação. Entretanto, este achado não está associado com RA agudas e não influencia a pega do enxerto.
E_{13} (29)	**RA:** Dos 645 pacientes, 325 (50%) apresentaram RA. Rubor, náusea, hipertensão, diarreia, hipotensão, hipóxia, hemoglobinúria, ansiedade, dor, bradicardia, dispneia, calafrio e urticária.
	Conclusão: A ocorrência de RA relacionadas à infusão de CTH é comum. A infusão por técnica manual com seringa está associada à maior incidência de RA quando comparada com a infusão gravitacional. E, pacientes que receberam CTH frescas, desenvolveram menos rubor do que os que receberam CTH criopreservadas.
E_{14} (30)	**RA:** Dos 1651 pacientes, 862 (52%) apresentaram RA. Náusea, êmese, hipertensão e hipotensão. O estudo também citou RA menos recorrentes classificadas como: respiratórias, cardíacas, neurológicas, gastrointestinais e alérgicas, mas não especificou quais.
	Conclusão: Implementação de métodos que reduzam a concentração do DMSO na criopreservação de CTH e ressalta a atenção à dose deste conservante para reduzir a toxicidade e a morbidade no procedimento de TCTH.
E_{15} (5)	**RA:** Dos 460 pacientes, 261 (57%) apresentaram RA. Classificadas por sistemas orgânicos: Cardiovascular: bradicardia, dor no peito, elevação de troponina, hipertensão, hipotensão, taquicardia e parada cardíaca. Respiratório: dispneia e hipóxia. Constitucional ou não específicos: cefaleia, sudorese, dor nas costas, febre, hipotermia, irritação na garganta, ondas de calor e rubor. Neurológico e/ou Psiquiátrico: acidente vascular encefálico, alterações na visão, ansiedade, inconsciência, neuropatia periférica e vertigem. Gastrointestinal: dor abdominal, êmese e náusea. Geniturinário: hemoglobinúria.
	Conclusão: RA são comuns durante a infusão de CTH, geralmente não são fatais e em sua maioria afetam os sistemas cardiovascular e respiratório. Observou-se que as RA são mais comuns em receptores do segundo TCTH autólogo e naqueles que recebem um maior volume de glóbulos vermelhos no TCTH alogênico.
E_{16} (31)	**RA:** Dos 213 pacientes, as RA foram classificadas por momento de ocorrência e grau de severidade. Grau 1: 55% durante a infusão e 62% nas 24 horas subsequentes à infusão; Grau 2: 10% antes e 18% após; Grau 3: 4% antes e 7% após. As RA foram: náusea, êmese, tosse, rubor, taquicardia, hipertensão, febre, cefaleia, dor no peito, dor, calafrio, bradicardia, hipotensão, reação alérgica, distúrbio visual, diarreia, dificuldade para respirar, perda de consciência e hipóxia.
	Conclusão: Infusão de CTH em pediatria é um procedimento seguro. Os resultados sugerem que, ao contrário da literatura adulta, não há associação entre DMSO, concentração de granulócitos e o desenvolvimento de uma RA grave. O estudo apoia o uso de produtos manipulados para reduzir o risco de RA à infusão.

E_{17} (32)	**RA:** Das 1269 infusões, observaram-se RA em 480 (38%). Rubor, náusea, êmese, hipóxia, dor no peito, dificuldade de respirar, bradicardia, hipertensão, hipotensão e taquicardia.
	Conclusão: As RA, embora não graves, ocorreram em mais de um terço dos pacientes. Muitas das RA podem ser atribuídas ao DMSO e isso se reflete no volume de infusão. Sugerem a implementação de protocolos de redução do DMSO antes da infusão. Além do DMSO, outras variáveis como a contagem de granulócitos, sexo e diagnóstico são fatores de risco para a ocorrência de RA.
E_{18} (33)	**RA:** Na infusão de CTH frescas: nenhuma RA. Infusão de CTH criopreservadas: cefaleia, hipertensão, bradicardia, hipotermia e convulsão.
	Conclusão: A neurotoxicidade provocada pelo DMSO, embora seja rara, é uma séria complicação. É necessária atenção aos pacientes que recebem CTH criopreservadas.

Quadro 2 - Síntese dos achados dos estudos
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Observa-se, no quadro 2, que as reações adversas foram apresentadas nos estudos sem padronização: alguns classificaram por sistema orgânico ou severidade e outros não utilizaram classificação. Foram descritas em ordem decrescente de frequência que ocorreram. Alguns estudos não apontaram a proporção das RA por número de pacientes e/ou infusões que compuseram a amostra.

DISCUSSÃO

Dos 18 estudos que compuseram a amostra, dois foram do tipo relato de caso e 16 utilizaram outras metodologias. A frequência de ocorrência de reações adversas variou de 0% com infusão de medula óssea fresca[33] a 80% com infusão de sangue de cordão umbilical e placentário criopreservado[22]. Estudo desenvolvido no Canadá, com pacientes pediátricos que receberam MO fresca, mostrou uma frequência de 45% de RA e estão relacionadas ao volume final do produto e à presença de incompatibilidade do sistema ABO entre doador e receptor[2,14]. Para a modalidade criopreservada, acresce-se a toxicidade relacionada à presença do conservante Dimetilsulfóxido[13,34], o que torna a frequência e severidade das reações adversas maior nessa modalidade. Estudo desenvolvido no Brasil mostrou frequência de 83,3% de RA durante a infusão das CTH criopreservadas[9].

Quanto à fonte de células-tronco hematopoéticas utilizada, um estudo do Reino Unido não revelou qual a fonte utilizada no TCTH[29]. Em 13 estudos, a fonte de CTH foi o sangue periférico[5,12,18-19,21,23-29,32]. Um estudo turco utilizou somente medula óssea[33] e outro estudo japonês somente o sangue de cordão umbilical e placentário[22]. Apenas nos estudos italiano e canadense foram utilizadas mais de uma fonte: MO e SP[20] e as três fontes[31].

O fato do sangue periférico ser a fonte mais utilizada pode estar relacionado ao tipo de transplante mais frequente, o autogênico. Neste transplante o SP é a fonte de escolha devido a vantagens sobre as demais fontes, tais como, menor risco de contaminação com células tumorais, pega do enxerto mais rápida e menor recidiva da doença de base em relação à MO[2]. Em estudo que objetivou identificar as reações adversas e os cuidados de enfermagem inerentes ao procedimento, de 114 transplantes autogênicos, todos utilizaram o sangue periférico como fonte[8]. Observa-se, em geral, um maior uso do SP no TCTH, que anteriormente tinha como fonte de células prioritária a MO. Neste mesmo estudo, dos 52 transplantes alogênicos, o SP foi utilizado em 26[8].

No estudo realizado na Itália, que utilizou medula óssea e sangue periférico, as RA foram mais frequentes com a MO[20], devido ao maior volume de produto e de eritrócitos desta fonte quando comparada ao SP[3]. O estudo canadense que utilizou as três fontes não apresentou a relação entre frequência de reações adversas e a fonte utilizada[31], mas acredita-se que, dentro da mesma modalidade de infusão (criopreservada), as reações adversas à medula óssea e ao sangue de cordão umbilical e placentário sejam análogas, uma vez que estas duas fontes têm composições bastante semelhantes[3].

Estudos realizados na Turquia[33], Estados Unidos[29] e Canadá[31] mostraram diferenças quanto às modalidades de infusão (fresca e criopreservada). No relato de caso desenvolvido na Turquia o paciente recebeu infusão de medula óssea fresca no primeiro dia e MO criopreservada no segundo dia. As reações adversas foram observadas somente na criopreservada[33]. O estudo retrospectivo desenvolvido nos Estados Unidos apontou que a criopreservação das células-tronco hematopoéticas foi fator de risco para a ocorrência de rubor[29]. O estudo canadense não apontou as diferenças das RA entre as duas modalidades, entretanto os autores apoiam o uso de produtos com concentração de DMSO reduzida[31]. Este fator reforça a necessidade de

maior atenção aos pacientes que recebem infusão de CTH criopreservadas[3,9,33-34].

Onze dos 18 estudos apontaram a toxicidade pelo conservante Dimetilsulfóxido[18-20,23-25,27-28,30,32-33], e sua relação com diversas reações adversas. Alguns sugerem a limitação da dose diária infundida de DMSO, que poderia ser alcançada com uma menor concentração deste conservante no congelamento, ou com a divisão da infusão em múltiplos dias[18,20,30].

A divisão da infusão das CTH em dois ou mais dias foi observada em 10 dos 18 estudos: os pacientes tiveram a infusão em múltiplos dias[12,18,20-21,24,26-27,29,31-32]. Entretanto, apenas um estudo, randomizado, verificou a relação entre a divisão da infusão em mais de um dia e a ocorrência de RA. Concluiu que não há benefício clínico em dividi-la em vários dias, porém os autores ressaltaram que a divisão evita a administração de alta dose do conservante por dia[18].

Outros sugerem a implementação de medidas para diminuição da toxicidade[19,25,27,32]. Estas medidas consistem no processamento ou manipulação do produto, após o descongelamento e previamente à infusão; denominadas diluição e lavagem. A diluição consiste em adicionar uma solução ao produto, após o descongelamento, fazendo com que a concentração do Dimetilsulfóxido se torne a metade da original. A lavagem consiste na retirada do DMSO e de debris celulares. Produtos que não passam por estes procedimentos são denominados não manipulados ou não processados[3-4]. Artigo de revisão de literatura, com o objetivo de apresentar as reações adversas no pós-TCTH, com produtos criopreservados, o papel do DMSO nestas reações e as opções para a remoção deste conservante; apontou que a diluição e lavagem são eficazes na diminuição da ocorrência e severidade de reações adversas, pois diminuem ou eliminam o DMSO e debris celulares, fatores relacionados à ocorrência de RA[13].

Além do DMSO, outro fator apontado como desencadeador de RA foi a concentração de células nucleadas totais e/ou granulócitos no produto[12,21,24,26]. Um destes estudos apontou a divisão da infusão em múltiplos dias como fator relevante na redução de RA graves relacionadas a esta causa[12].

Em relação a fatores associados ao paciente, também são determinantes para a ocorrência e severidade de RA[19,24,32]. Apenas um dos 18 estudos relatou a ocorrência de óbito vinculada à infusão de CTH, mas os autores concluíram que fatores, tais como idade, diagnóstico e condição clínica foram determinantes para esse desfecho[19].

Apesar dos fatores, relacionados ao produto infundido e ao paciente, terem sido apresentados nos estudos, a toxicidade relacionada ao conservante DMSO foi o fator desencadeante mais presente, com reações adversas frequentes, tais como náusea e êmese[5,18,21-27,29-32]. Isso ocorre porque após o descongelamento e infusão de CTH criopreservadas, as substâncias resultantes da metabolização do DMSO são excretadas via renal, pulmonar e dermatológica, resultando na exalação de um odor e halitose semelhantes a creme de milho ou alho, que induzem o aparecimento de náusea e êmese[13,34].

No estudo prospectivo randomizado realizado na Turquia que objetivou explorar o efeito do uso do doce tipo pirulito com aroma de morango na náusea e êmese relacionadas à infusão de CTH criopreservadas, concluiu que esta medida tem um efeito promissor na redução dessas RA, além de ser de fácil administração e baixo custo[23]. Estudo semelhante demonstrou a eficácia da ingestão de gomos de laranja na prevenção ou redução da ocorrência de náusea e êmese[35]. Outro estudo realizado no Brasil, com coleta e infusão de CTH criopreservadas, também apresentou intervenção semelhante: oferecer balas ao paciente antes e durante a infusão para diminuir a ocorrência de náusea e êmese[10].

Quanto à classificação das reações adversas, 10 estudos não fizeram classificação[12,18-20,23,27-29,32-33]. Três classificaram as RA por grau de severidade[21,24,31]. Nestes estudos, as RA de graus 1 e 2 (leve e moderado, respectivamente) foram as mais prevalentes. E apenas um relatou a ocorrência de RA grau 4 (incapacitante ou com risco de morte), exemplificada por parada cardíaca, perda da consciência e convulsão)[21]. Este fato reforça a observação de alguns autores de que as RA ligadas à infusão de CTH são, em sua maioria, leves e de curta duração[9].

Cinco estudos classificaram as RA por sistemas orgânicos. Segundo os autores, os sistemas mais afetados são o cardiovascular, respiratório e gastrointestinal, com reações como bradicardia, taquicardia, hipotensão e hipertensão arterial, dispneia, hipóxia, irritação na garganta, náusea, êmese e dor abdominal[5,22,25-26,30]. Resultado semelhante foi encontrado em estudo brasileiro, que também apontou estes três sistemas como os mais afetados por RA[9].

Nenhum dos estudos que compôs a amostra abordou assuntos referentes ao cuidado do enfermeiro no dia zero, relacionados à prevenção, identificação e intervenção frente às RA. Alguns mencionaram atividades como: administração de pré-medicações[18-20,22-24,26,29,32-33], aferição de sinais vitais, monitorização do paciente[5,20-22,24,26,32] e administração de hidratação endovenosa[18,20,29,31], que são cuidados executados pelo enfermeiro. Este fato pode ser explicado pelo objetivo dos estudos e nenhum ter como primeiro autor este profissional e expõe a escassez de estudos deste tema na enfermagem. É imperativo ao enfermeiro conhe-

cer as RA e as medidas para preveni-las, identificá-las e realizar intervenções, pois ele é o profissional responsável pela infusão das CTH e quem permanece com o paciente antes, durante e após o procedimento.

CONCLUSÕES

As principais reações adversas relacionadas à infusão de CTH, que ocorre no dia zero do TCTH, são náusea e êmese. O SP foi a fonte de CTH mais utilizada e as reações adversas foram mais frequentes e graves na modalidade criopreservada devido ao conservante DMSO, ausente em CTH frescas.

As RA leves e moderadas foram as mais frequentes nos estudos que utilizaram a classificação por severidade. Os que utilizaram a classificação por sistemas orgânicos apontaram o cardiovascular, respiratório e gastrointestinal como os sistemas mais afetados por RA.

Nenhum dos estudos apontou os cuidados do enfermeiro no dia zero nos aspectos de prevenir, identificar e intervir frente à ocorrência de reações adversas.

A revisão apresentou alguns fatores limitadores: a variedade de termos sinônimos de reação adversa, tais como, evento adverso, efeito adverso e efeito colateral, apresentados nos estudos; as diferentes classificações das RA (por sistema orgânico, por grau de severidade) ou a falta de um sistema de classificação; fatores estes que dificultaram a apresentação e a discussão dos resultados de modo uniforme.

A relevância desta revisão consiste na síntese de evidências, quanto à ocorrência e severidade das RA ligadas à infusão de CTH. O enfermeiro, como profissional habilitado a realizar a infusão das CTH, deve conhecer as RA e suas prováveis causas, visando a implementação de cuidados que proporcionem o bem-estar físico e emocional do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Timurağaoğlu A. The role of the nurses and technicians for stem cell mobilisation and collection. Transfus Apheresis Sci. 2015;53(1):30-3. doi: https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.05.012.
2. Tormey CA, Snyder EL. Hematopoietic progenitor cell administration. In: Wingard JR, Gastineau DA, Leather HL, Snyder EL, Szczepiorkowski.Hematopoietic stem cell transplantion: a handbook for clinicians. 2nd ed. Bethesda: AABB; 2015. p. 239-52.
3. American Association of Blood Banks. Circular of information for the use of cellular therapy products [Internet]. Bethesda: AABB. 2016 [cited 2017 Oct 28]. Available from: http://www.aabb.org/aabbcct/coi/Pages/default.aspx.
4. Fry LJ, Querol S, Gomez SG, McArdle S, Rees R, Madrigal JA. Assessing the toxic effects of DMSO on cord blood to determine exposure time limits and the optimum concentration for cryopreservation. Vox Sang. 2015;109(2):181-90. doi: https://doi.org/10.1111/vox.12267.
5. Vidula N, Villa M, Helenowski IB, Merchant M, Jovanovic BD, Meagher R, et al. Adverse events during hematopoietic stem cell infusion: analysis of the infusion product. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(11):e157-62. doi: https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.08.085.
6. Harden KL, Lorenz A, Conn S. Happy Birthday Again: Educating BMT Nurses and Patients about Infusion of Stem Cells. In: BMT Tandem Meetings. Poster Abstracts. [Internet]. 2015;21(2):S382. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.11.628.
7. Conselho Federal de Enfermagem (BR). Resolução nº 200, de 15 de abril de 1997. Dispõe sobre a atuação dos profissionais de enfermagem em hemoterapia e transplante de medula óssea. Brasília: COFEN; 1997[citado 2017 nov 05]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resoluo-cofen-2001997-revogada-pela-resoluo-3062006_4254.html.
8. Curcioli ACJV, Carvalho EC. Infusion of hematopoietic stem cells: types, characteristics, adverse and transfusion reactions and the implications for nursing. Rev Latino-Am Enfermagem. 2010;18(4):716-24. doi: https://doi.org/10.1590/S01041692010000400009.
9. Freire NCB, Rodrigues AB, Almeida PC, Costa LS, Duarte FB. Adverse reactions related to hematopoietic stem cell infusion. Rev Enferm UFPE on line. 2015 [cited 2017 Nov 05];9(1):391-8. Available from: https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/10351/11066.
10. Ikeda ALC, Cruz FBJ, Rosa LM. Collection and infusion stem cells hematopoietic: nursing, technology and teaching-learning. Rev Enferm UFPE on line. 2015[cited 2017 Nov 06];9(2):896-901. Available from: https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/10414.
11. Lima K, Bernardino E. Nursing care in a hematopoietic stem cells transplantation unit. Texto Contexto Enferm. 2014;23(4):845-53. doi: https://doi.org/10.1590/0104-07072014000440013.
12. Khera N, Jinneman J, Storer BE, Heimfeld S, O'Meara MM, Chauncey TR, et al. Limiting the daily total nucleated cell dose of cryopreserved peripheral blood stem cell products for autologous transplantation improves infusion-related safety with no adverse impact on hematopoietic engraftment. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(2):220-8. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.06.003.
13. Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. Bone Marrow Transplant. 2014;49(4):469-76. doi: https://doi.org/10.1038/bmt.2013.152.
14. Patrick K, Lau W, Gassas A, McDougall E, Doyle J, Ali M, et al. Major ABO incompatible BMT in children: determining what residual volume of donor red cells can safely be infused following red cell depletion. Bone Marrow Transplant. 2015;50(4):536-9. doi: https://doi.org/10.1038/bmt.2014.309.
15. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005;52(5):546-53. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.
16. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Methods guide for comparative effectiveness reviews [Internet]. Rockville (MD); 2014 [cited 2018 Apr 10]. Available from: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-methods-guide_overview.pdf.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009[cited 2017 Nov 16];6(7):e100097. Available from: http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf.

18. Abdel-Razeq H, Pohlman B, Andresen S, Kalaycio M, Overmoyer B, Wise K, et al. A randomized study of multi-day infusion of autologous peripheral blood progenitor cells. Bone Marrow Transplant. 1998;21(3):221-3. doi: https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701087.
19. Zenhäusern R, Tobler A, Leoncini L, Hess OM, Ferrari P. Fatal cardiac arrhytmia after infusion of dimethyl sulfoxide-cryopreserved hematopoietic stem cells in a patient with severe primary cardiac amyloidosis and end-stage renal failure. Ann Hematol. 2000;79(9):523-6. doi: https://doi.org/10.1007/s002770000186.
20. Perseghin P, Balduzzi A, Bonanomi S, Dassi M, Buscemi F, Longoni D, et al. Infusion-related side-effects in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. Bone Marrow Transplant. 2000;26(1):116-8. doi: https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702462.
21. Calmels B, Lemarié C, Esterni B, Malugani C, Charbonnier A, Coso D, et al. Occurrence and severity of adverse events after autologous hematopoietic progenitor cell infusion are related to the amount of granulocyte in the apheresis product. Transfusion. 2007;47(7):1268-75. doi: https://dx.doi/10.1111/j.1537-2995.2007.01267.x.
22. Konuma T, Ooi J, Takahaschi S, Tomonari A, Tsukada N, Kobayashi T, et al. Cardiovascular toxicity of cryopreserved cord blood cell infusion. Bone Marrow Transplant. 2008;41(10);861-5. doi: https://doi.org//10.1111/j.1537-2995.2007.01267.x.
23. Ozdemir E, Akgedik K, Akdogan S, Kansu E. The lollipop with strawberry aroma may be promising in reduction of infusion-related nausea and vomiting during the infusion of cryopreserved peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(12):1425-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.09.010.
24. Bojanic I, Cepulic BG, Mazic S, Batinic D, Nemet D, Labar B. Toxicity related to autologous peripheral blood haematopoietic progenitor cell infusion is associated with number of granulocyte in graft, gender and diagnosis of multiple myeloma. Vox Sang. 2008;95(1):70-5. doi: https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2008.01060.x. Erratum in: Vox Sang. 2011;100(1):167.
25. Akkök CA, Holte MR, Tangen JM, Østenstad B, Bruserud O. Hematopoietic engraftment of dimethyl sulfoxide-depleted autologous peripheral blood progenitor cells. Transfusion. 2009;49(2):354-61. doi: https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01949.x.
26. Martín-Henao GA, Resano PM, Villegas JMS, Manero PP, Sánchez JM, Bosch MP, et al. Adverse reactions during transfusion of thawed haematopoietic progenitor cells from apheresis are closely related to the number of granulocyte cells in the leukapheresis product. Vox Sang. 2010;99(3):267-73. doi: https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01341.x.
27. Sánchez-Salinas A, Cabañas-Perianes V, Blanquer M, Majado MJ, Insausti CL, Monserrat J, et al. An automatic wash method for dimethyl sulfoxide removal in autologous hematopoietic stem cell transplantation decreases the adverse effects related to infusion. Transfusion. 2012;52(11):2382-6. doi: https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03585.x.
28. Holbro A, Graf L, Topalidou M, Bucher C, Passweg JR, Tsakiris DA. Cryopreserved stem cell products containing dimethyl sulfoxide lead to activation of the coagulation system without any impact on engraftment. Transfusion. 2014;54(6):1508-14. doi: https://doi.org/10.1111/trf.12511.
29. Mulay SB, Greiner CW, Mohr A, Bryant SC, Lingineni RK, Padley D, et al. Infusion technique of hematopoietic progenitor cells and related adverse events (CME). Transfusion. 2014;54(8):1997-2003. doi: http://doi.org/10.1111/trf.12572.
30. Morris C, de Wreede L, Scholten M, Brand R, van Biezen A, Sureda A, et al. Should the standard dimethyl sulfoxide concentration be reduced? results of a European Group for Blood and Marrow Transplantation prospective non-interventional study on usage and side effects of dimethyl sulfoxide. Transfusion. 2014;54(10):2514-22. doi: https://doi.org/10.1111/trf.12759.
31. Truong TH, Moorjani R, Dewey D, Guilcher GM, Prokopishyn NL, Lewis VA. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(5):680-6. doi: https://doi.org/10.1038/bmt.2015.331.
32. Otrock ZK, Sempek DS, Carey S, Grossman BJ. Adverse events of cryopreserved hematopoietic stem cell infusions in adults: a single-center observational study. Transfusion. 2017;57(6):1522-6. doi: https://doi.org/10.1111/trf.14072.
33. Ataseven E, Tüfekçi Ö, Yilmaz Ş, Güleryüz H, Ören H. Neurotoxicity associated with dimethyl sulfoxide used in allogeneic stem cell transplantation. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39(5):e297-9. doi: https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000784.
34. Eisenberg S, Wickline M, Linenberge M, Gooley T, Holmberg L. Prevention of dimethylsulfoxide-related nausea and vomiting by prophylactic administration of ondansetron for patients receiving autologous cryopreserved peripheral blood stem cells. Oncol Nurs Forum. 2013;40(3):285-92. doi: https://10.1188/13.ONF.285-292.
35. Potter P, Eisenberg S, Cain KC, Berry DL. Orange interventions for symptoms associated with dimethyl sulfoxide during stem cell reinfusions: a feasibility study. Cancer Nurs. 2011;34(5):361-8. doi: https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e31820641a5.

Autor correspondente:
Talita Wérica Borges Figueiredo
E-mail: talitawbf@gmail.com

Recebido: 01.05.2018
Aprovado: 14.08.2018

BY-NC