Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 27/01/2019
Data de Aprovação: 10/03/2019

ARTIGO ORIGINAL

Transplante alogênico de medula óssea em crianças: experiência inicial do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Allogeneic bone marrow transplantation in children: initial experience of the Santa Casa de Misericórdia Hospital in Belo Horizonte

Marina Mafra Carvalhais[1]

Palavras-chave:
Transplante de Medula Óssea,
Leucemia,
Criança,
Células-Tronco.

Resumo

Objetivo: Relatar a experiência clínica inicial de um hospital terciário com transplante alogênico de medula em crianças. **Métodos:** Análise de dados de prontuários dos 6 primeiros pacientes pediátricos transplantados desde a abertura do serviço em abril de 2018 até dezembro de 2018. **Resultados:** Foram realizados 6 transplantes alogênicos de medula óssea, todos em portadores de leucemia (5 LLA e 1 LMC), com mediana de idade de 8 anos, sendo 4 meninos e 2 meninas. As fontes de células-tronco utilizadas foram medula óssea em 4 casos e células-tronco periféricas em 2 casos. Todos os pacientes sobreviveram aos 100 primeiros dias pós-transplante e tiveram seguimento clínico mediano de 168 dias. Após transplante, 1 paciente apresentou DECH aguda e todos apresentaram pelo menos uma complicação infecciosa, com destaque para as infecções de cateter, que ocorreram em 66% dos pacientes. Febre e mucosite foram de ocorrência universal. A média de internação foi de 38 dias e após alta, 83% dos pacientes foram reinternados por infecção ou recidiva de doença. **Conclusão:** Os resultados obtidos no presente estudo são bem coerentes com outras séries de pacientes já relatadas e permitem conhecer melhor os principais fatores que interferem no sucesso dos transplantes realizados em crianças e adolescentes. No entanto, estudos brasileiros ainda são escassos e devem ser encorajados, assim como a ampliação de serviços, visando aumentar a chance de cura de nossas crianças.

Keywords:
Bone Marrow Transplantation,
Leukemia,
Child,
Stem Cells.

Abstract

Objective: To report the clinical experience of a tertiary care hospital with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. **Methods:** Data analysis of medical charts of the first 6 pediatric patients transplanted between April 2018 and December 2018. **Results:** 6 patients (4 boys and 2 girls) with leukemia (5 ALL e 1 CML) received allogeneic transplants. The median age was 8 years. Donor sources were bone marrow (4 cases) and peripheral-blood stem cells (2 cases). All patients survived the first 100 days after transplantation and had a median clinical follow-up of 168 days. One patient developed acute GVHD and all patients developed at least one infection. Catheter-related bloodstream infections occurred in 66% of patients. Fever and mucositis were observed in all kids. The average length of stay at the hospital after transplantation was 38 days, 83% of the patients were admitted again due to infection or relapse. **Conclusion:** The obtained results are similar to others reported and make possible to know better all the factors that can influence the transplant success and survival in children and adolescents. However, Brazilian studies are still scarce. More studies should be encouraged, in order to increase the survive rate of our children.

[1] Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Pediatria - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

Endereço para correspondência:
Marina Mafra Carvalhais
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Av. Francisco Sales, 1111 - Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, Brasil. CEP: 30150-221
E-mail: ninamafra@gmail.com

Residência Pediátrica; 2020: Ahead of Print.
DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n3-86

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea (TMO) é hoje uma opção terapêutica para uma grande variedade de doenças malignas e não malignas na pediatria. O transplante consiste na infusão intravenosa de células-tronco hematopoiéticas com o objetivo de reestabelecer a função medular em paciente com medula óssea danificada ou defeituosa[1]. No entanto, menos da metade dos pacientes com indicação de transplante têm um doador aparentado compatível, tornando-se necessária a busca de doadores alternativos[1]. Apesar do crescimento do número de doadores, a chance de se encontrar um doador totalmente compatível para os pacientes brasileiros ainda não é grande e os transplantes realizados com incompatibilidades são associados a maiores taxas de complicações, principalmente doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e rejeição[2].

Estima-se que sejam realizados em todo o mundo entre 50 mil e 60 mil transplantes de medula a cada ano[3]. Dos 6.742 hospitais brasileiros que atenderam ao SUS em 2014-2016, apenas 39 (0,58% do total) fizeram transplante de medula. Nosso hospital ocupa a 11º posição nesse grupo[4]. Seu primeiro transplante de medula óssea foi realizado em novembro de 2012 em uma paciente de 56 anos, portadora de leucemia aguda. O hospital permaneceu realizando transplantes de medula, porém o serviço não englobava a população pediátrica. Desde 2017, havia a expectativa de iniciar a realização de transplante de medula óssea pediátrica, mas apenas em abril de 2018 foi realizado o primeiro transplante em uma criança. Após a abertura do serviço, nos seis primeiros meses seguintes, seis transplantes foram realizados, todos em crianças portadoras de algum tipo de leucemia.

Visando auxiliar no entendimento, aprimoramento e na escolha das melhores opções terapêuticas em crianças submetidas a um transplante de medula, este estudo tem como objetivo avaliar os primeiros resultados dos TCTH realizados em crianças e adolescentes após a abertura deste serviço em um hospital terciário em Minas Gerais.

OBJETIVO

Relatar a experiência clínica inicial de um hospital terciário com transplante alogênico de medula em crianças, permitindo a comparação com serviços já estabelecidos e estudos posteriores que mostrem a evolução em nosso serviço.

MÉTODOS

O estudo foi realizado dentro de um hospital terciário com atendimento 100% SUS. Foram analisados dados dos prontuários dos seis primeiros pacientes pediátricos transplantados desde a abertura do serviço em abril de 2018 até o final do mesmo ano (31 de dezembro de 2018).

Características do serviço

De 2014 a 2017 o hospital realizou 662 transplantes. Só no primeiro trimestre de 2017 foram feitos 23 transplantes de medula óssea (42% do total realizado em todo o ano de 2016). A unidade de transplantes conta hoje com 39 leitos destinados a internação, e desde 2016 o Centro de Transplantes conta com atendimento de hospital-dia e ambulatório. A unidade possui capacidade integral para realizar, em média, 350 consultas mensais e serviço de hospital-dia para atender intercorrências clínicas - reduzindo assim a necessidade de internação hospitalar. Em 27/04/2018 foi realizado o primeiro transplante de medula óssea em uma criança no serviço. Até o fechamento do ano, mais cinco crianças foram transplantadas.

Características dos pacientes

Foram incluídos no estudo todos os seis pacientes, menores de 19 anos, submetidos ao TCTH, no período de abril de 2018 (quando realizado o primeiro transplante) até o final do mesmo ano (31/12/2018). Todos os pacientes tinham como doença de base leucemia, com idade variando de três a doze anos, com mediana de 8 anos. Dois pacientes eram do sexo feminino e quatro pacientes do sexo masculino. As demais características dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

Todos os transplantes realizados foram alogênicos, sendo um paciente submetido ao transplante aparentado haploidêntico e cinco a transplantes não aparentados. Dois pacientes receberam células-tronco periféricas (CTP) e quatro receberam medula óssea (MO).

Tabela 1. Características de todo o grupo de pacientes.

	Total de pacientes	%
Idade do paciente		
<10 anos	4	66
≥10 anos	2	33
Sexo		
Feminino	2	33
Masculino	4	66
Doença de base		
LLA	5	83
LMC	1	16
Tipo de doador		
Aparentado	1	16
Não aparentado	5	83
Fonte de células-tronco hematopoiéticas		
Medula óssea	4	66
Sangue de Cordão umbilical	0	0
Células-tronco periféricas	2	33
TOTAL	6	100

Em relação à doença de base, foram transplantados cinco pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda (LLA) e um portador de leucemia mielóide crônica (LMC).

Regime de condicionamento e profilaxia de DECH

O esquema de condicionamento foi escolhido considerando principalmente a doença de base e o tipo de doador. A escolha do regime de profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro também levou em consideração os fatores acima citados, algumas vezes sendo influenciados por condições clínicas da evolução de cada paciente.

O regime de condicionamento usado em todos os pacientes portadores de LLA foi ciclofosfamida (Cy), irradiação corporal total (TBI) e globulina antitimocítica (ATG), exceto no paciente que recebeu MO de doador aparentado, que foi condicionado com fludarabina associada a melfano (FluMel) e TBI. O regime de condicionamento escolhido para o paciente portador de LMC foi Cy, bussulfano (BU) e ATG tabela 2.

Para profilaxia de DHCH a escolha para todos os pacientes recebendo transplante não aparentado foi ciclosporina (CSA) e metotrexate (MTX) e, para o paciente recebendo transplante aparentado, foi ciclofosfamida, ciclosporina e micofenolato (MMF).

A pega neutrofílica foi definida como contagem de neutrófilos acima de 500 por dois dias consecutivos, sendo o primeiro dia considerado o dia da pega. A pega plaquetária foi definida por plaquetas acima de 20.000 após três dias sem transfusão. Pacientes que tiveram pega do enxerto parcial ou completa foram considerados avaliáveis para a ocorrência de DECH aguda ou crônica.

RESULTADOS

Todos os pacientes incluídos no estudo estão vivos, sendo a taxa de mortalidade antes do D+100 (um dos parâmetros utilizados para avaliar toxicidade do procedimento) zero até o momento. O seguimento mediano pós-transplante dos pacientes incluídos no estudo é de 168 dias (112 a 248 dias).

Como todos os pacientes sobreviveram mais de 30 dias após o TCTH, todos foram avaliados em relação a pega do enxerto. Nenhum dos pacientes apresentou falha primária de pega. O tempo de enxertia variou de 10 a 29 dias para pega neutrofílica (mediana de 11 dias) e de 10 a 33 dias para pega plaquetária (mediana de 17,5 dias). Após pega da medula, todas as crianças foram avaliadas para DECH, sendo identificado apenas um caso, agudo, em pele grau 2, que respondeu ao corticoide, em paciente que recebeu células-tronco periféricas.

O tempo de internação na ocasião do transplante variou de 27 dias a 46 dias, com tempo médio de internação de 38 dias. Apenas um paciente (16%) necessitou de internação em unidade de cuidados intensivos na época do transplante. As principais complicações clínicas imediatas relacionada ao TCTH estão descritas na Tabela 3.

Febre foi um achado comum em todos os pacientes. Neutropenia febril foi a principal complicação na primeira internação após TMO, ocorrendo em cinco dos seis pacientes transplantados (83%). Cefepime e vancomicina foi o esquema antimicrobiano comum usado por todos os pacientes que apresentaram neutropenia febril. Teicoplamina, polimixina E, meropeném, amicacina e anfotericina B foram as outras drogas associadas ao esquema de acordo com a evolução clínica de cada paciente.

Dos pacientes que apresentaram foco infeccioso, quatro (66%) apresentaram infecção relacionada ao cateter, três (50%) sinusopatia aguda (todas comprovadas com TC de seios da face), dois (33%) pneumonia, um deles evoluindo para choque séptico com insuficiência respiratória aguda, um (16%) apresentou infecção do trato urinário e um (16%) sepse fúngica.

Dos quatro pacientes que apresentaram infecção relacionada ao cateter, culturas positivaram no refluído de cateter, mas em nenhum deles a hemocultura pareada foi também positiva. Entre os germes isolados no refluído destaca-se o Estafilococo (*hominis, epidermidis e lugdunenesis*), isolado em refluído de três pacientes diferentes (75% dos pacientes com infecção relacionada ao cateter). Os outros germes isolados em foram *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter lwoffii*. Apenas uma cultura de ponta de cateter foi positiva, sendo encontrado *Candida parapsilosis*.

O paciente tratado para infecção urinária, apresentou clínica e urocultura com mais de 100.000 colônias de *Pseudomonas aeruginosa*.

Hemocultura positiva sem a presença de outro foco de infecção evidente ocorreu em apenas um paciente, tendo sido

Tabela 2. Condicionamento de todos os pacientes e nos subgrupos de pacientes por doença e por tipo de doador.

	Total de pacientes %	LLA %	LMC %	Doador aparentado %	Doador não aparentado %
Condicionamento					
Cy+TBI+ATG	4 (66)	4 (80)	0 (0)	0 (0)	4 (80)
BU+Cy+ATG	1 (16)	w0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (20)
FluMel + TBI	1 (16)	1 (20)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
TOTAL	**6 (100)**	**5 (100)**	**1 (100)**	**1 (100)**	**5 (100)**

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3. Complicações pós-TCTH de todo o grupo de pacientes e do subgrupo por doença.

Complicações	Total de pacientes (%)	LLA (%)	LMC (%)
DECH aguda	1 (16)	1 (20)	0 (0)
Neutropenia febril	5 (83)	4 (80)	1 (100)
Mucosite	6 (100)	5 (100)	1 (100)
Grau I-II	5 (83)	4 (80)	1 (100)
Grau ≥III	1 (16)	1 (20)	0 (0)
Infecção relacionada a cateter			
Outras			
Sinusite aguda	3 (50)	3 (60)	0 (0)
Crise convulsiva	1 (16)	1 (20)	0 (0)
HAS	2 (33)	2 (33)	0 (0)
Choque séptico	1 (16)	1 (20)	0 (0)
ITU	1 (16)	0 (0)	1 (100

Fonte: Dados da pesquisa.

isolado *Fusarium* sp. e em data posterior *Candida guliermondii*, sendo então iniciado tratamento para sepse fúngica com anfotericina B lipossomal. Apenas um paciente teve todas as culturas negativas durante a internação.

Mucosite foi a complicação relacionada à toxicidade do TMO encontrada em 100% dos pacientes. Apenas um paciente apresentou mucosite grau 3, sendo todas as outras (83%) classificadas como grau 1 ou 2. Toxicidade renal e hepática relacionada as drogas para a profilaxia de DECH ocorreu simultaneamente em apenas um paciente e se traduziu por insuficiência renal aguda (IRA) não dialítica e aumento transitório de transaminases. A toxicidade se reverteu após suspensão da ciclosporina e metotrexate, sendo então optado por iniciar, para profilaxia de DECH, após pega medula, metilprednisolona 1mg/Kg.

Todos os pacientes necessitaram de transfusão de algum hemocomponente pós-transplante. O número de transfusões de plaquetas recebidas variou de um a dez, com média de 4,1. Um único paciente não recebeu concentrado de hemácias, tendo os outros cinco recebido de uma a quatro vezes, com média de duas transfusões por paciente.

Após a primeira alta hospitalar, considerando uma média de seguimento de 180 dias para todos os pacientes, cinco dos seis pacientes (83%) apresentaram pelo menos uma nova internação. Dor abdominal com diarreia e/ou vômitos foi a principal causa identificada, sendo o motivo de internação de três dos cinco pacientes (60%) reinternados. As outras duas causas de internação foram tuberculose meníngea e pulmonar, em um paciente, e recidiva de doença em outro paciente, sendo então internado para quimioterapia tabela 4.

O tempo decorrido entre a data do transplante até a ocorrência de uma nova internação variou de 19 dias a 192 dias, com mediana de 51 dias. A duração dessas internações variou de 2 a 57 dias, com média de 21 dias.

Observou-se que o paciente com reinternação mais precoce também foi o paciente reinternado mais vezes. Tal paciente, era o único portador de LMC do grupo, tendo enfrentado quatro internações por intercorrências após transplante, contra uma internação em todos os outros quatro pacientes internados novamente. A reinternação mais longa ocorreu no paciente internado por recidiva de doença no transplante, quando então iniciada a quimioterapia.

Dos pacientes reinternados, dois (40%) evoluíram com infecção de cateter, sendo isolado nas culturas *Staphylococcus epidermidis* em ambos.

Entre os dois pacientes internados com diarreia, apenas 1 teve resultado positivo para *Clostridium* em exame de fezes. O paciente em questão foi internado três vezes com quadro de diarreia com *Clostridium* positivo, evoluindo em uma das internações para colite pseudomembranosa.

DISCUSSÃO

Resultados de estudos em todo o mundo mostram, que cada vez mais, um número maior de crianças tem sobrevivido ao transplante de medula óssea, grande parte delas livres de sua doença[5]. Publicações sobre os resultados obtidos, no entanto, ainda são escassas.

Alguns trabalhos no Brasil se propuseram a apresentar resultados com transplante de medula óssea em crianças. Em 1996, Odone Filho[7] publicou a experiência preliminar do Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com o transplante de medula em 20 pacientes oncológicos. Após esse trabalho, o Hospital Sírio Libanês, o serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o serviço de transplante de medula óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hospital Amaral Carvalho também já publicaram relatos de suas experiências, com amostras de pacientes que variam de 7 a 208[8]. Mais recentemente, Seber[3] publicou uma revisão sobre o panorama atual do TCTH na infância, com base em um

Tabela 4. Intercorrências clínicas após a alta hospitalar com necessidade de reinternação.

Intercorrência	Número de reinternações	Dia da reinternação
Diarréia	4	D34 D51 D70 D85
Vômitos	1	D41
Tuberculose	1	D192
ITU	1	D19
Recidiva de doença	1	D118

Fonte: Dados da pesquisa.

trabalho apresentado no XII Congresso da SBTMO em 2008, no qual vinte instituições brasileiras relataram os resultados de 1.149 transplantes realizados em pacientes com menos de 19 anos, entre março/1985 e dezembro/2007. Fica evidente a importância deste tipo de estudo quando a comparação entre eles nos permite chegar a algumas conclusões.

As características do nosso grupo de pacientes confirmam muito do que os demais estudos mostram. Até o fechamento desse estudo, 100% dos pacientes transplantados eram portadores de leucemias, o sétimo transplante agendado seria o primeiro em uma criança com aplasia de medula. Tal dado segue a tendência dos demais estudos nos quais doenças hematológicas malignas lideram as indicações de TMO. As leucemias agudas são os diagnósticos mais frequentes entre as crianças transplantadas[3].

Nos estudos que dividem sua amostra por sexo, assim como em nosso, o sexo masculino predominou em sua maioria. A faixa etária de oito anos foi a mediana mais encontrada.

No Brasil, os principais doadores de medula são irmãos com HLA idêntico ao do paciente[3]. Os estudos reforçam essa tendência, o que ainda não se confirmou em nosso serviço, onde até o momento 83% dos doadores foram não aparentados, situação na qual a mortalidade é habitualmente o dobro da observada em transplantes com irmãos HLA compatíveis[3]. Nosso predomínio de transplantes não aparentados talvez reflita o aumento do número de doadores voluntários cadastrados em bancos nacionais e internacionais, o que aumenta a cada dia as chances de se encontrar um doador com compatibilidade adequada. Em relação a mortalidade, a tipagem HLA de "alta resolução", baseada em métodos moleculares, já permite uma melhor seleção de doadores não aparentados, levando a melhoria progressiva dos resultados dos transplantes, que em grandes centros já são comparáveis aos obtidos com transplantes entre irmãos HLA compatíveis[3].

Apesar do uso crescente de sangue de cordão como fonte de células-tronco, nos transplantes alogênicos em pediatria, a medula óssea é a principal fonte, já que o uso de células-tronco periféricas (CTP) está relacionado a maior mortalidade[3]. O risco de desenvolvimento de DECH crônica, especialmente de difícil manejo, também é relacionado ao uso de CTP[6]. Em nosso estudo, o único caso de DECH foi em paciente que recebeu CTP, porém a reação foi aguda e não crônica.

Recidiva da doença, DECH, infecções e toxicidade do regime preparatório são as principais causas de falha dos transplantes[3]. A pesar da toxicidade associada ao nosso procedimento ter sido baixa (já que todos os pacientes sobreviveram aos 100 primeiros dias pós-transplante), todos eles enfrentaram pelo menos uma dessas intercorrências que aumentam a chance de falha. Em nosso estudo, febre e mucosite foram achados em 100% dos pacientes, o que se repete em outros estudos publicados. É muito importante que os médicos responsáveis estejam atentos a isso, já que ocorrência de mucosite se relaciona a recusa alimentar, sendo a nutrição adequada fundamental na recuperação desses pacientes. O uso de fluconazol profilático em dose única já se mostrou como uma alternativa para a diminuição da severidade da mucosite[7].

Toxicidade hepática caracterizada por uma elevação temporária e reversível das transaminases em nosso e outros estudos, foi relacionada às drogas utilizadas no regime de condicionamento. Insuficiência renal aguda ocorreu em um paciente com choque séptico, o que se repetiu em outros serviços, assim como a ocorrência de hipertensão arterial sistêmica. Ambas as manifestações podem ser associadas também ao uso de medicações nefrotóxicas. Doença veno-oclusiva hepática, não tem se destacado como complicação comum.

O estudo de Odone Filho[7], quando este também relatou a experiência inicial de seu serviço, revela em comum um predomínio de *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa* entre os agentes infecciosos identificados nos transplantados. Outros estudos que não identificam agentes, destacam a positividade de hemoculturas para agentes gram-negativos e gram-positivos[6]. Tais resultados são de extrema importância e ajudam a guiar a escolha de antimicrobianos para esses pacientes, colocando a associação de vancomicina com cefepime (usada em nosso serviço e também citada como escolha por Odone Filho[7]) como uma boa alternativa.

Intercorrências após a alta hospitalar são pouco descritas na literatura, mas de extrema importância para compreensão dos desfechos clínicos desses pacientes e para a análise de mortalidade. Óbitos tardios (após o D100) relacionados ao TMO alogênico são mais raros e estão geralmente relacionados à recidiva da doença. Em nossa análise, infecções se destacaram entre as causas de reinternação, sendo a internação mais prolongada a única relacionada à recidiva da doença, mesmo quando comparado com pacientes com infecções graves como tuberculose meníngea.

Por fim, vale ressaltar que este trabalho apresenta as limitações de um estudo retrospectivo e com uma amostra pequena de pacientes. Considerando, no entanto, o tempo de funcionamento do serviço, o número de transplantes se mostra promissor, próximo à média de outros serviços já bem estabelecidos, caso esse ritmo seja mantido. Destaca-se em nossa série inicial de pacientes a baixa toxicidade decorrente do procedimento, com todos os seis primeiros pacientes sobrevivendo aos 100 primeiros dias pós-transplante, um resultado alentador para um serviço recém instalado.

CONCLUSÃO

A avaliação de resultados obtidos com o TCTH em crianças, em estudos como esse, nos permite conhecer melhor os principais fatores que interferem nos resultados dos transplantes realizados em crianças e adolescentes no Brasil. Tal medida é de grande valia para pediatras, hematologistas e oncologistas envolvidos, influenciando diretamente nas chances de cura de nossas crianças. Os estudos brasileiros ainda são escassos e devem ser encorajados.

À medida que o TMO se destaca como uma opção terapêutica para uma série de doenças graves, com simultâneo aumento no número de doadores, fica clara a importância da ampliação dos serviços de transplante de medula, como ocorrido em nosso serviço.

REFERÊNCIAS

1. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. Blood. 2001;97(10):2962-71.
2. Morando J, Mauad MA, Fortier SC, Piazera FZ, Souza MP, Oliveira C, et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições Brasileiras. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(5):350-7.
3. Seber A. O transplante de células-tronco hematopoéticas na infância: situação atual e perspectivas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(Suppl 1):59-67.
4. Grupo Santa Casa BH. Santa Casa Notícias – Informativo do grupo Santa Casa BH. Belo Horizonte (MG): Santa Casa de Belo Horizonte; 2017 Mar; 303:4.
5. Dulley FL. Transplante de medula óssea em crianças: onde estamos nós?. J Pediatr. 2001;77(5):341-2.
6. Castro Junior CG, Gregianin LJ, Brunetto A. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **J** Pediatr. 2003 Set;79(5):413-22.
7. Odone Filho V. Transplantes autólogos de medula óssea em oncologia pediátrica: experiência preliminar do Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. J Pediatr. 1996;72(4):209-14.
8. Fernandes JF, Kerbauy FR, Ribeiro AAF, Kutner JM, Camargo LFA, Stape A, et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em crianças com imunodeficiências primárias: a experiência do Hospital Israelita Albert Einstein. Einstein. 2011;9(2 Pt 1):140-4.