

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina**

**Tropical**

**Avaliação da prevalência da doença do enxerto contra o  
hospedeiro aguda em pacientes submetidos a transplante  
alogênico de células tronco hematopoéticas e sua relação com  
infecção da corrente sanguínea precoce em um Hospital  
Universitário de Belo Horizonte - 2011 a 2016**

**Belo Horizonte**

**2019**

**Marita de Novais Costa Salles de Almeida**

**Avaliação da prevalência da doença do enxerto contra o  
hospedeiro aguda em pacientes submetidos a transplante  
allogênico de células tronco hematopoéticas e sua relação com  
infecção da corrente sanguínea precoce em um Hospital  
Universitário de Belo Horizonte - 2011 a 2016**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial  
para obtenção do título de mestre.

Orientadores: Prof. Unai Tupinambás

Profa. Helena Duani

**Belo Horizonte**

**2019**

Almeida, Marita de Novais Costa Salles de.  
AL447a Avaliação da prevalência da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas e sua relação com infecção da corrente sanguínea precoce em um Hospital Universitário de Belo Horizonte - 2011 a 2016 [manuscrito]. / Marita de Novais Costa Salles de Almeida. - - Belo Horizonte: 2019.

98f.

Orientadores: Unai Tupinambás; Helena Duani.

Area de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 2. Transplante de Medula Óssea. 3. Doença Enxerto-Hospedeiro. 4. Circulação Sanguínea. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Tupinambás, Unai. II. Duani, Helena. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WD 300

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E  
MEDICINA TROPICAL

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Avaliação da prevalência da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas e sua relação com infecção da corrente sanguínea precoce em um Hospital Universitário de Belo Horizonte - 2011 a 2016**

### MARITA DE NOVAIS COSTA SALLES DE ALMEIDA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, área de concentração INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 21 de fevereiro de 2019, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Unai Tupinambás - Orientador  
UFMG

Profa. Helena Duani  
UFMG

Profa. Suely Meireles Rezende  
UFMG

Profa. Julia Fonseca de Moraes Caporali  
UFMG

Belo Horizonte, 21 de fevereiro de 2019.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

REITORA: Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

VICE-REITOR: Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Fábio Alves da Silva Júnior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

DIRETOR: Prof. Dr. Humberto José Alves

VICE-DIRETORA: Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Profa. Dra. Eli Iola Gurgel Andrade

## **CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

COORDENADOR: Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

SUBCOORDENADOR: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

## **MEMBROS DO COLEGIADO**

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alecar Nobre Júnior

Thaís Teodoro de Oliveira Santos – Representante Discente

## AGRADECIMENTOS

"Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina."

Cora Coralina

Inicialmente agradeço a Deus e a virgem Maria por me permitirem iniciar essa tarefa e me darem forças para enfrentá-la. Agradeço aos meus pais, Juarez e Bartira, pelo amor a docência, as minhas irmãs por me incentivarem sempre. Agradeço imensamente ao Sandro, pela paciência nos momentos em que eu estava indisponível e por estar sempre ao meu lado.

Quero agradecer profundamente a minha orientadora, Profa Helena Duani, por me incentivar, juntas iniciamos uma jornada que nenhuma das duas acreditava que fosse possível. Agradeço ao Prof Unai Tupinambas, também meu orientador, que soube organizar esse projeto com sua grande experiência.

Agradeço aos meus colaboradores, Dr Antônio Macedo, que no seu tempo livre se dispôs a me ajudar, ao Dr Gustavo Machado e a Gláucia Martinho, vocês contribuíram muito com sua experiência.

No mais, preciso agradecer a dezenas de pessoas com as quais convivi nesses dois anos, professores das disciplinas, outros pós-graduandos, coordenadores, enfim, a pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical como um todo, cada convivência foi um degrau, na construção da pessoa que sou hoje.

Desejo agradecer aos colegas do hospital Felício Rocho Dra Hilda e Dr André, por me apoiarem e permitirem meu foco nesse projeto.

Enfim, tenho certeza que há muito mais pessoas que contribuíram para que esse projeto fosse realizado, saibam que graças a vocês, estou dando mais um passo em direção ao caminho da docência e pesquisa, a caminhada ainda será longa, vamos manter um passo de cada vez.

Muito Obrigada!!

## RESUMO

Apesar dos avanços na imunossupressão utilizada no transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico (alo-TCTH), ainda há elevado índice de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa), com aumento da morbimortalidade. Este estudo, analisou retrospectivamente, as causas de DECHa e sua relação com infecção da corrente sanguínea (ICS) em um hospital universitário de Minas Gerais, de 2011 a 2016. Foram incluídos 94 pacientes com mediana de idade de 35,5 anos (18-65), a maioria do sexo masculino (61,7%), submetida a alo-TCTH aparentado (81,9%) com células tronco periféricas como fonte do enxerto (81,9%). Dos pacientes, 11,7% não tiveram recuperação dos granulócitos, 91,4% tiveram algum grau de mucosite, sendo 34% de grau 2, 22,3% evoluíram para óbito em 100 dias, sendo sepse a principal causa. Em 45,7% dos pacientes foi diagnosticado ICS, 45,6% por bastonetes Gram-negativos, índice elevado em relação a países desenvolvidos, a antibioticoterapia empírica iniciada foi adequada na maioria das vezes (64,9%). Dos 34% dos pacientes diagnosticados com DECHa, 71,8% foi de grau II, sendo intestino o local mais acometido. Não foi encontrada associação entre ICS e DECHa na população estudada, o que pode ser justificado pelo tamanho da amostra analisada.

Palavras chave: Transplante de células tronco hematopoiéticas, transplante de medula óssea, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, infecção da corrente sanguínea.



## ABSTRACT

Despite the notable advances in the immunosuppressive regimens used in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the past few decades, acute graft-versus-host disease (aGVHD) is still a major complication of this procedure, with considerable associated morbidity and mortality. This was a retrospective study which aimed at analysing the possible causative factors underlying aGVHD and their relationship with blood stream infection (BSI) in adults undergoing allo-HSCT at a public university hospital in Minas Gerais, Brazil, between 2011 and 2016. A total of 94 patients were included, with a median age of 35.5 years (18-65) and a predominance of males (61.7%). Allo-HSCT from a related donor comprised 81.9% of all cases, and peripheral blood stem cells were the main source (81.9%). Among all patients, failure of neutrophil engraftment was observed in 11.7%, any grade mucositis in 91.4% (34% grade II), and death within 100 days post-transplant in 22.3%. The main cause of death was sepsis, and BSI was noted in 45.7% of cases, of which 45.6% were due to Gram-negative bacteria, a higher rate than that observed in developed countries. Empiric antimicrobial therapy was appropriate in most of the cases (64.9%). Approximately a third (34%) of all patients were diagnosed with aGVHD (71.8% grade II), with the most affected site being the gut. In this study, no association was found between BSI and aGVHD, which might be explained by the relatively small sample size of the population studied.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow transplantation, acute graft-versus-host disease, blood stream infection

## LISTA DE TABELAS

### **Tabela da revisão de literatura**

Tabela 1a: Estadiamento da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.....	33
Tabela 1b: Classificação da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.....	34
Tabela 2: Comparação de artigos que associam infecção da corrente sanguínea precoce e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.....	37

### **Tabelas dos Resultados**

Tabela 3: Características demográficas e clínicas basais de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da UFMG de 2011 a 2016.....	49
Tabela 4: Variáveis relacionadas aos transplantes e escore de risco de mortalidade de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da UFMG de 2011 a 2016.....	51
Tabela 5: Variáveis relacionadas à infecção da corrente sanguínea e microrganismos isolados na hemocultura de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da UFMG de 2011 a 2016.....	54
Tabela 6: Características da Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda do pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.....	56
Tabela 7: Avaliação da influência das variáveis no diagnóstico de Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda dos pacientes transplantados no hospital das clínicas de 2011 a 2016.....	57

Tabela 8: Avaliação da influência das variáveis no diagnóstico de Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda estratificada em graus, dos pacientes transplantados no hospital das clínicas de 2011 a 2016.....	59
Tabela 9: Análise da influência das variáveis de interesse no tempo até o diagnóstico da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda – análise de sobrevida univariada (curva de Kaplan-Meyer).....	60

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para DECHa considerando-se a ICS até o 10º dia, dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.....	61
Gráfico 2: Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para DECH considerando-se a ICS até o 30º dia, dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.....	62

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO A:</b> <i>Hematopoietic cell Transplantation – specific comorbidity index</i> <i>HCT-CI</i> .....	83
<b>ANEXO B:</b> <i>Sequential Organ Failure Assessment Score – SOFA</i> .....	85
<b>ANEXO C:</b> Classificação da gravidade de mucosite.....	86
<b>ANEXO D:</b> Carta de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.....	87

## LISTA DE APÊNDICES

<b>APÊNDICE A:</b> Formulário de coleta de dados.....	94
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AA:** Anemia aplásica

**Alo-TCTH:** Transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico

**ALT:** Alanina aminotransferase

**AST:** Aspartato aminotransferase

**Auto-TCTH:** Transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo

**APC:** Células apresentadoras de antígenos

**BGN:** Bacilo Gram negativo

**BNF:** Bacilo não fermentador

**BU:** Bussulfano

**CGN:** Cocos Gram negativos

**CGP:** Cocos Gram positivos

**CIBMTR:** *Center for International Blood and Marrow Transplantation Research*

(Centro de Pesquisa Internacional em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas)

**CMV:** Citomegalovirus

**CPSA:** Ciclosporina

**CTP:** Células tronco de sangue periférico

**DECH:** Doença do enxerto contra o hospedeiro

**DECHa:** Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

**DECHcr:** Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

**DLCO:** Capacidade de difusão de monóxido de carbono

**EUA:** Estados Unidos da América

**FIO2:** Frações inspiradas de oxigênio

**HC-UFMG:** Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

**HLA:** Antígeno leucocitário humano

**HMC:** Hemocultura

**HPN:** Hemoglobinúria paroxística noturna

**HR:** *Hazard Ratio*

**IC:** Intervalo de confiança

**ICS:** Infecção da corrente sanguínea

**IgG:** Imunoglobulina G

**IgM:** Imunoglobulina M

**IL1:** Interleucina 1

**IL6:** Interleucina 6

**LH:** Linfoma de Hodgkin

**LLA:** Leucemia linfóide aguda

**LMA:** Leucemia mieloide aguda

**LMC:** Leucemia mieloide crônica

**LNH:** Linfoma não Hodgkin

**MA:** Mieloablativo

**MEL:** Melfalano

**MHC:** Complexo principal de histocompatibilidade

**MO:** Medula óssea

**MR:** Multiresistente

**MS:** Multissensível

**MTX:** Metotrexate



**NHSN/CDC:** *National Health Surveillance Network of Centers for Disease Control and Prevention* (Rede Nacional de Vigilância Sanitária dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças)

**PAM:** Pressão arterial média

**PaO<sub>2</sub>:** Pressão arterial de oxigênio

**RIC:** Condicionamento de intensidade reduzido

**SMD:** Síndrome mielodisplásica

**SNC:** Sistema nervoso central

**SOFA:** *Sequential Organ Failure Assessment* (Avaliação sequencial de falência orgânica)

**SOS:** Síndrome de obstrução sinusoidal

**TCTH:** Transplante de células- tronco hematopoiéticas

**TGI:** Trato gastrointestinal

**TMO:** Transplante de medula óssea

**TNF alfa:** Fator de necrose tumoral alfa

**UTI:** Unidade de terapia intensiva

**VEF:** Volume expiratório forçado

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	19
2.1	Introdução ao transplante de medula óssea .....	19
2.2	Tipos de transplante de medula óssea.....	20
2.3	Regimes de condicionamento .....	22
2.4	Fontes de enxerto .....	23
2.5	Transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico .....	24
2.6	Escore de Comorbidades no alo-TCTH .....	25
2.7	Complicações do alo-TCTH .....	26
2.8	Escore SOFA .....	27
2.9	Infecções bacterianas no alo-TCTH.....	28
2.10	Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda .....	30
2.10.1	Fisiopatologia .....	30
2.10.2	Fatores de risco.....	31
2.10.3	Profilaxia da DECHa.....	31
2.10.4	Manifestações clínicas e diagnóstico .....	32
2.10.5	Tratamento .....	34
2.11	Relação entre ICS precoce e DECHa .....	35
2.12	Mortalidade relacionada ao transplante .....	38
3	OBJETIVOS .....	39
3.1	Objetivo geral .....	39
3.2	Objetivos específicos .....	39

4	METODOLOGIA .....	40
4.1	Desenho do Estudo:.....	40
4.2	Critérios de inclusão.....	40
4.3	Critérios de exclusão.....	40
4.4	Considerações éticas:.....	40
4.5	Variáveis analisadas .....	41
4.5.1	Dados descritivos do doador e receptor .....	41
4.5.2	Dados da doença de base.....	41
4.5.3	Dados do transplante.....	41
4.5.4	Dados de comorbidades.....	44
4.5.5	Dados da ICS .....	44
4.5.6	Dados da DECHa .....	46
4.5.7	Desfecho .....	46
4.6	Análise estatística: .....	46
5	RESULTADOS.....	48
6	DISCUSSÃO .....	63
7	LIMITAÇÕES .....	70
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	71
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
10	ANEXOS .....	82
11	APÊNDICES.....	93

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) é uma terapia utilizada para diversas condições médicas que resultam em falha da medula óssea e para doenças malignas hematológicas (BARRETTA et al., 2016).

O TCTH está associado a um grande comprometimento das barreiras de defesa imunológicas do indivíduo e da imunidade inata e adquirida. Esse comprometimento pode estar relacionado à doença de base do paciente, ao tratamento imunossupressor prévio, à quimioterapia para o transplante, bem como aos agentes imunossupressores para evitar doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). O grau de comprometimento imunológico varia de acordo com o tipo de transplante e ao longo do tempo (BARRETTA et al., 2016).

O receptor do TCTH alogênico (alo-TCTH) apresenta maior morbimortalidade por apresentar um risco elevado de infecção (inclusive reativação de citomegalovírus e infecção fúngica invasiva), risco de síndrome de obstrução sinusoidal e de DECH aguda (DECH-a) e crônica (DECH-c) (IMAD A. TABBARA, KATHY ZIMMERMAN, CONNIE MORGAN, 2002)

A DECH-a é um processo imuno-mediado, envolvendo os linfócitos T do doador em reposta a antígenos do receptor com desregulação da cascata inflamatória após o alo-TCTH. Manifesta-se, geralmente, nos primeiros 100 dias após o alo-TCTH e tem como órgãos-alvo a pele, os intestinos e o fígado. Para diminuir seu risco, a profilaxia com imunossupressores para depleção de linfócitos T pode ser intensificada, porém, com aumento do risco de infecção e sem o efeito enxerto contra a leucemia. Outra intervenção benéfica para diminuir o risco de DECH-a é a

supressão de citocinas inflamatórias que iniciam e mantêm os linfócitos T ativados. São reconhecidos atualmente como fatores de risco para DECHa: disparidades no antígeno leucocitário humano (HLA), idade avançada do doador ou receptor, disparidade de gênero entre doador e receptor, doador do sexo feminino múltipara e profilaxia de DECHa inefetiva. É descrito também maior incidência e gravidade da DECHa em pacientes transplantado com condicionamento mieloablativo (NASSEREDDINE et al., 2017).

Citocinas inflamatórias têm um importante papel na patogênese da DECH-a. A fisiopatologia demonstra que o fator iniciador na fase aferente é o processo inflamatório, logo, métodos para controle desse processo são importantes na tentativa de diminuição da incidência de DECHa e sua consequente mortalidade relacionada (FUJI; KAPP; EINSELE, 2014) (NASSEREDDINE et al., 2017).

Foi hipotetizado que infecção bacteriana pode induzir DECH-a, considerando-se a ativação de citocinas próinflamatórias sistêmicas. Em 2010 Poutsiaka e colaboradores e em 2013 Blennow e colaboradores identificaram infecção da corrente sanguínea (ICS) precoce (do início do condicionamento, até 10 dias após a infusão da fonte de células tronco) como fator de risco para DECHa grau II-IV em uma população de pacientes adultos. Em 2017, Sano e colaboradores comprovaram associação entre ICS precoce (definida do início do condicionamento, até 30 dias da infusão de células-tronco) e DECHa graus III-IV em uma população pediátrica (BLENNOW; MATTSSON; REMBERGER, 2013; POUTSIKA et al., 2011; SANO et al., 2017). Todos os três trabalhos foram realizados com populações de países desenvolvidos ( população americana nos trabalhos de Poutsiaka e Sano, e sueca no estudo do Blennow).

Levando-se em consideração a morbimortalidade da ICS e da DECHa nos pacientes submetidos ao TCTH, tais temas são de suma importância a serem estudados nessa população. Esse estudo teve como objetivo avaliar a relação entre ICS precoce (do início do condicionamento até 30 dias após o TCTH) com DECHa, em pacientes adultos, submetidos ao alo-TCTH em uma população de país em desenvolvimento, além de analisar a prevalência da ICS, os microrganismos envolvidos e o tratamento realizado e a prevalência da DECHa e seus fatores de risco, por um período de cinco anos.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Introdução ao transplante de medula óssea**

O conhecimento da biologia da hematopoese e a possibilidade de uso do TCTH, como uma forma de resgate após terapia de irradiação com consequente lesão medular, surgiram após a utilização de armas nucleares durante a Segunda Guerra Mundial. Lorenz e colaboradores demonstraram que ratos se recuperavam de doses sub-letais de radioterapia após infusão de medula óssea (LORENZ, E; UPHOFF, D; REID, TR; SHELTON, R; SHELTON, 1951). Experimentos similares foram realizados em humanos nos anos 60, porém não obtiveram sucesso por recidiva da doença de base ou por importante reação imunológica do hospedeiro (BORTIN, 1970). Nos anos seguintes o uso do transplante alogênico se limitou às síndromes de falência medular, congênitas ou adquiridas, e a leucemia refratária e avançada. Em 1977, Thomas e colaboradores publicaram seus resultados de 100 transplantes consecutivos em pacientes com leucemia aguda e demonstraram, pela primeira vez, que uma porcentagem dos pacientes poderia ser curada. Esse estudo também estabeleceu que pacientes transplantados com a doença inicial apresentavam melhores resultados que os com doença avançada (PRIZE; THOMAS, 2016).

Nos últimos 50 anos, foram realizados mais de um milhão de TCTH, termo preconizado atualmente em preferência ao termo transplante de medula óssea (TMO), visto que as células-tronco podem ser obtidas de outras fontes que não medula óssea, como células-tronco de sangue periférico e sangue de cordão umbilical. Durante esses anos, o TCTH evoluiu de uma técnica experimental para um procedimento especializado no tratamento de doenças malignas e benignas,

hematológicas e não hematológicas (SINGH; MCGUIRK, 2016),(TYNDALL; MILILKIAN, 1999).

O número anual de TCTH no mundo passou de 46.563 em 2006 para 68.146 em 2012, um aumento de 46% (NIEDERWIESER et al., 2016). Segundo dados do *Center for International Blood and Marrow Transplantation Research* - Centro de Pesquisa Internacional em Transplante de células tronco hematopoéticas (CIBMTR), desde 1980, o número de transplantes realizados nos EUA vem aumentando. Em 2016 foram realizados cerca de 14.000 auto-TCTH e 8.000 alo-TCTH nesse país (D'SOUZA A, 2017). Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, no período de 2011 a 2015, o Brasil realizou cerca de 1975 TCTH por ano, em 2017 foram realizados 2794 transplantes, sendo 1128 alo-TCTH e 1668 auto-TCTH. Minas Gerais encontra-se entre os cinco estados que mais realizam TCTH. Em 2017 ficou em segundo lugar, com 223 TCTH, dos quais 89 foram alo-TCTH. Dos transplantes realizados em Minas Gerais em 2017, o Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) realizou 17% (38 transplantes), dentre o quais 25 foram alo-TCTH (TRANSPLANTES, 2017).

## **2.2 Tipos de transplante de medula óssea**

Existem três tipos de transplantes: auto-TCTH, onde o paciente é o próprio doador, alo-TCTH, quando um indivíduo compatível é o doador, que poderá ser um membro da família, um voluntário ou células de cordão umbilical e, raramente, um irmão gêmeo idêntico, permitindo um transplante singênico (WINGARD; HSU; HIEMENZ, 2011).



Para a realização do TCTH, os pacientes são acompanhados ambulatorialmente, quando é avaliada a necessidade de realização do procedimento, e são solicitados os exames necessários para o paciente e o doador. Essa fase é chamada de “pré-transplante”, sendo instalado cateter venoso central de longa permanência (habitualmente o de Hickman) para coleta de sangue e infusão de medicamentos. Na sequência já com o paciente internado, ocorre o transplante propriamente dito, onde os mesmos são condicionados com quimioterapia em altas doses associada ou não à radioterapia. Nesta fase as células tronco hematopoiéticas são infundidas através do acesso central e encontram o seu caminho para a medula óssea num fenômeno conhecido como “*homing*”, onde se fixam ao estroma da medula e começam a proliferar e a se diferenciar para reconstituir os sistemas hematopoiético e imune. Os dias precedentes à infusão são nomeados como “D-“ e numerados regressivamente, o dia da infusão da fonte de células-tronco é nomeado “D0” e os dias subsequentes são nomeados de “D+” e numerados progressivamente (PATON; COUTINHO; VOLTARELLI, 2000).

A reconstituição da hematopoiese é denominada “pega”, que é a recuperação de granulócitos, a qual começa a se revelar no sangue periférico de duas a três semanas após a infusão das células-tronco, e definida como contagem de neutrófilos superior a  $500/\text{mm}^3$ , por três dias consecutivos (SANO et al., 2017).

Os pacientes recebem profilaxia antimicrobiana rotineira, como se segue: sulfametoxazol-trimetoprima para pneumocistose (*Pneumocystis jirovecii*); aciclovir (*Herpes virus*) e fluconazol (*Candida spp*). Em alguns serviços é utilizada fluorquinolona profilática no período de neutropenia grave, o que está associado à menor incidência de infecções invasivas, porém sem impacto na mortalidade global.

É uma rotina controversa, devido ao aumento de infecções por bactérias resistentes, e a maioria dos centros transplantadores estão abandonando essa prática ou a deixando reservada para pacientes de alto risco. O HC-UFMG não utiliza habitualmente quinolona profilática (ATILLA et al., 2017; OMRANI; ALMAGHRABI, 2017; TEIXEIRA et al., 2015).

### **2.3 Regimes de condicionamento**

A quimioterapia e/ou radioterapia utilizada antes do transplante é denominada “regime de condicionamento”. O regime clássico baseia-se na “mieloablação”, “criando espaço” na medula óssea, induzindo imunossupressão, tratamento da doença residual e possibilitando enxertia das células-tronco hematopoiéticas transplantadas, que são responsáveis pela reconstituição da hematopoiese (PATON; COUTINHO; VOLTARELLI, 2000) (SANO et al., 2017).

O alo-TCTH após condicionamento mieloblático (MA) permanece como opção terapêutica para curar diversas doenças, entretanto, atualmente, essa modalidade é reservada para pacientes jovens e sem comorbidades significativas. Esse tipo de condicionamento aumenta a chance de complicações graves como DECH, infecções bacterianas, fúngicas e virais, o que dificulta seu uso em pacientes idosos e debilitados (ANAGNOSTOPOULOS; GIRALT, 2002) (CARELLA; GIRALT; SLAVIN, 2000).

O regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) é um esquema de menor toxicidade, não mieloablático, mas imunossupressor o suficiente para prevenir rejeição e permitir enxertia. Trata-se de um modo racional de explorar o efeito *enxerto versus leucemia*, definido como o efeito imune anti-leucêmico pelas

células imunes de origem do doador (PÉREZ-SIMÓN et al., 2002). Pacientes com doenças hematológicas inelegíveis para altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia, devido à idade avançada ou condição clínica são candidatos a TCTH com regime de condicionamento de intensidade reduzida (ANAGNOSTOPOULOS; GIRALT, 2002)(BATTIWALLA; BARRETT, 2001).

A classificação dos regimes de condicionamento de acordo com as definições do CIBMTR é agrupada em:

- a) Condicionamento MA: quando a dose total de bussulfano (dose oral) é igual ou superior a 9mg/kg de peso corporal e/ou dose de melfalano igual ou superior a 140mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal;
- b) Condicionamento RIC: que inclui bussulfano – melfalano, bussulfano-fludarabina, ciclofosfamida e combinações entre ciclofosfamida–fludarabina, em doses inferiores às acima descritas para melfalano e bussulfano (TEIXEIRA; BITTENCOURT; MACEDO, 2015), (BACIGALUPO et al., 2009) (GIRALT et al., 2009).

## **2.4 Fontes de enxerto**

As células-tronco aspiradas diretamente da medula óssea eram a única fonte de enxerto disponível por mais de 20 anos. O final da década de 1980 marca o início do uso de fontes alternativas de enxerto, como células de cordão umbilical e células progenitoras de sangue periférico.

As células aspiradas diretamente da medula óssea são obtidas por múltiplas aspirações da crista ilíaca anterior ou posterior do doador. É realizada no bloco cirúrgico com anestesia regional ou geral (WEIDEN, 1983).

As células-tronco hematopoiéticas de sangue periférico são coletadas por aférese após mobilização com fatores de crescimento de colônia de granulócitos, mais comumente filgrastima em nosso meio (GOREN SAHIN; ARAT, 2017). Atualmente essa é a fonte de enxerto mais utilizada nos TCTH, pois, caracteriza-se por recuperação mais rápida da hematopoiese e reconstituição imune, além da maior facilidade logística do procedimento (BEELEN et al., 1997).

Durante o desenvolvimento fetal, há transição da hematopoiese do saco vitelino para o fígado e baço e, finalmente, para a medula óssea. Células-tronco hepáticas fetais foram usadas como fonte de enxerto para transplante, entretanto, foram abandonadas por insucesso. Foram, então, iniciadas novas pesquisas com a hipótese de que o cordão umbilical poderia ser um melhor provedor de células, devido à maior disponibilidade e maior número relativo de células-tronco. O primeiro receptor de transplante de sangue de cordão umbilical foi um paciente com anemia de Fanconi que recebeu uma unidade de sangue de cordão umbilical de seu irmão gêmeo idêntico em 1988, tendo sucesso no procedimento (MUNOZ, 2014).

## **2.5 Transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico**

O alo-TCTH pode ser usado como um tratamento efetivo com potencial de cura para pacientes portadores de neoplasias hematológicas, doenças hematológicas não malignas e doenças metabólicas. Seu potencial curativo era tradicionalmente atribuído ao poder “tumoricida” da quimioterapia, e o TCTH era necessário devido

aos efeitos mielotóxicos da quimioterapia e/ou da radioterapia, promovendo reconstituição da hematopoiese (ANAGNOSTOPOULOS; GIRALT, 2002).

As principais indicações de alo-TCTH incluem: leucemias agudas e crônicas, linfomas, anemia aplásica (AA), hemoglobinopatias, imunodeficiências primárias e doenças auto-imunes (MAJHAIL et al., 2015)(TYNDALL; MILILKIAN, 1999). As indicações de alo-TCTH, em 2016, nos EUA, país com elevada representatividade de transplantes no mundo, foram leucemia mieloide aguda (41%, LMA), síndrome mielodisplásica (17%, SMD) e leucemia linfóide aguda (14%, LLA), na Europa, continente com maior proporção mundial de transplantes, em 2014, foram 36% para LMA, 16% para LLA, 15% para SMD e 8% para linfoma não Hodgkin (LNH), (PASSWEG et al., 2016)(D'SOUZA A, 2017). As principais indicações de alo-TCTH em pacientes adultos no HC-UFMG de 2008 a 2013 foram 30,3% para LMA, 20,2% para AA, 12,1% para LLA, 10,1% para leucemia mieloide crônica (LMC), 8,1% para LNH e 7,1% para SMD (TEIXEIRA et al., 2015).

## **2.6 Escore de Comorbidades no alo-TCTH**

Comorbidade é definida como qualquer entidade clínica adicional, que já exista ou que venha a ocorrer durante o curso de uma doença primária. Nos pacientes com câncer, diversos estudos têm demonstrado a importância das comorbidades no prognóstico. Em 2005 Sorror e colaboradores, após investigarem a influência das comorbidades presentes antes do transplante em pacientes com neoplasias hematológicas submetidos ao alo-TCTH, criaram o *Hematopoietic cell Transplantation – specific comorbity index* - HCT-CI (ANEXO A).

No HCT-CI os escores de gravidades foram baseados nas seguintes variáveis: história mórbida pregressa, anormalidade em exames laboratoriais e definições de comorbidades cardíacas, hepáticas, pulmonares e renais. Este escore foi validado para predição de mortalidade relacionada ao transplante e sobrevida global (SORROR et al., 2005).

Baseia-se na soma das pontuações das comorbidades e é dividido em três grupos de risco:

- a) Baixo risco: somatório da pontuação HCT-CI igual a zero;
- b) Risco intermediário: soma da pontuação do escore HCT-CI de 1 ou 2;
- c) Alto risco: soma de pontuações maior ou igual a 3.

## **2.7 Complicações do alo-TCTH**

As complicações do alo-TCTH podem ser divididas de acordo com a fase do transplante. No período de aplasia sobressaem as infecções, os sangramentos e a anemia. Os pacientes são hospitalizados em isolamento e sob cuidados de uma equipe multidisciplinar especializada, com o objetivo de reduzir o risco de infecções e de outras complicações. Hemocomponentes e terapêutica antimicrobiana são utilizados até a recuperação hematológica.

As complicações subsequentes incluem os efeitos tóxicos extramedulares do regime de condicionamento, como a mucosite, a síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS), a rejeição do enxerto e o desenvolvimento de DECHa. As complicações tardias incluem DECHcr, a pneumonite intersticial, as infecções virais, como a reativação de infecção pelo citomegalovirus (CMV), as anormalidades endocrinológicas e a recidiva da doença de base.

## 2.8 Escore SOFA

O escore SOFA (ANEXO B) foi validado inicialmente para pacientes gravemente enfermos, internados em regime de terapia intensiva, para avaliação rápida de falência orgânica na presença de sepse. É um escore objetivo que avalia seis sistemas: 1) Respiratório: com base na razão entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>) e a fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) – PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; 2) Coagulação: com base na contagem periférica de plaquetas, 3) Hepático: com base na dosagem sérica de bilirrubinas, 4) Cardiovascular: com base na pressão arterial média (PAM) e/ou no uso de drogas vasoativas, 5) Renal com base no nível sérico de creatinina; e 6) Neurológico: pela escala de coma de Glasgow. A pontuação varia de 0 a 24; quanto maior a pontuação, maior a gravidade do transtorno agudo; se o escore de SOFA apresentar um aumento de dois ou mais pontos estabelece-se, com elevada acurácia, o diagnóstico de sepse (RAHMATINEJAD; REIHANI; TOHIDINEZHAD, 2018).

Em 2017, Orvain e colaboradores, avaliaram que, apesar da diminuição das complicações relacionadas ao alo-TCTH nos últimos anos, 9 a 20% dos pacientes ainda apresentam falhas orgânicas com necessidade de terapia intensiva. Após a admissão em UTI, a sobrevida desses pacientes variou de 25 a 32% com sobrevida de 1 ano de 15 a 22%, abaixo da sobrevida global de 53% em receptores de alo-TCTH que não necessitam de suporte intensivo. Esses autores utilizaram o escore de SOFA para avaliar dano orgânico nos pacientes encaminhados à UTI e, demonstraram que pacientes admitidos precocemente em terapia intensiva, logo que iniciaram sinais de falência orgânica, tiveram melhores resultados que aqueles encaminhados tardiamente (ORVAIN et al., 2018).

## 2.9 Infecções bacterianas no alo-TCTH

Vários fatores predisponentes, relacionados à doença de base, aos tipos e às complicações do TCTH influenciam o perfil das infecções que acometem os pacientes submetidos ao procedimento. De acordo com a patologia de base presente antes do transplante pode haver maior ou menor prevalência de determinada complicação, como exemplo, pacientes com AA já possuem neutropenia acentuada previamente ao transplante, e pacientes com LH apresentam comprometimento da imunidade celular antes do TCTH, mas não neutropenia.

O sistema imunológico geralmente é afetado pelo tratamento com quimioterapia ou radioterapia do condicionamento pré-TCTH. No alo-TCTH as células progenitoras infundidas de um doador, são imunologicamente competentes, e a transferência passiva de anticorpos é mais adequada, entretanto, a pega do enxerto costuma ser mais demorada com maior duração da neutropenia, podendo ocorrer rejeição do enxerto. São administradas precocemente drogas imunossupressoras para prevenção ou tratamento da DECH, o que aumenta sobremaneira o risco de infecções decorrentes da supressão da imunidade celular.

A infecção da corrente sanguínea (ICS) é mais freqüente no paciente submetido a alo-TCTH. É mais comum no período da neutropenia, que ocorre entre a quimioterapia e a recuperação de granulócitos. Dependendo do protocolo usado para o transplante e da duração da neutropenia, aproximadamente 13 a 60% dos pacientes desenvolveram ICS. Essa complicação pode aumentar o tempo de internação, aumentar o uso de antimicrobianos e os custos da internação hospitalar (BLENNOW et al., 2014)(GUDIOL et al., 2014) (YEMIŞEN et al., 2016). Os fatores de risco associados à ICS após o alo-TCTH são idade avançada, doador não



aparentado, disparidade no HLA, condicionamento mieloablativo, neutropenia prolongada e DECHa (CATCHPOOLE et al., 2018).

A demora em se iniciar antibioticoterapia para paciente com neutropenia febril está associada ao aumento na mortalidade. Pacientes com febre e neutropenia com manifestação clínica e/ou microbiologicamente documentada de infecção, devem ser tratados com antimicrobiano adequado. Entretanto, em 50% dos casos de pacientes neutropênicos febris, não há um sítio de infecção identificado, motivo pelo qual, antibioticoterapia deve ser iniciada empiricamente. Geralmente o tratamento empírico típico inclui um beta-lactâmico de amplo espectro com ação contra *Pseudomonas* (piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftazidima ou carbapenêmicos). Tratamentos baseados em aminoglicosídeos são associados à maior nefrotoxicidade sem aumento de eficácia, entretanto, acrescentar ao esquema padrão um aminoglicosídeo, fluoroquinolona ou polimixina pode ser considerado se há suspeita de infecção por germe Gram-negativo multirresistente. Glicopeptídeos não são devem ser incluídos de rotina no esquema empírico de antimicrobianos, a menos que haja suspeita de germe Gram-positivo resistente, ou uma indicação clínica que o justifique (infecção de pele ou de tecido subcutâneo, pneumonia ou infecção relacionada ao cateter) (OMRANI; ALMAGHRABI, 2017).

O perfil microbiológico das ICS tem se modificado ao longo dos anos. Segundo Yemisen e colaboradores, ICS por bactérias Gram negativas é mais frequente em paciente com neoplasias, entretanto, nos pacientes submetidos ao alo-TCTH infecções por bactérias Gram-positivas, predominantemente do *Grupo viridans*, *Streptococcus* e *Staphylococcus coagulase negativa*, têm aumentado nas últimas décadas (YEMIŞEN et al., 2016) (DANDOY et al., 2017). Segundo Kwon e

colaboradores, as ICS por bactérias Gram-positivas têm aumentado em frequência nos EUA e na Europa, na Ásia, entretanto, ainda tem sido reportado elevada incidência de ICS por Gram-negativos (KWON et al., 2013). Dandoy e colaboradores relataram em 2017 que há poucos estudos avaliando a etiologia e o perfil de resistência dos patógenos bacterianos relacionados à ICS nos pacientes submetidos à TCTH, sendo a maioria deles referentes ao período de 2010 a 2015. Com isso, o perfil etiológico da infecção nessa população pode ter se alterado, reflexo das diferentes formas de prevenção de infecção e de manejo e tratamento dessa complicação (DANDOY et al., 2017).

## **2.10 Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda**

A DECHa é um processo mediado pelo sistema imune, conduzindo a uma profunda desregulação desse sistema e à falência orgânica. Apesar de avanços na fisiopatologia e no tratamento a DECHa permanece como importante causa de morbidade e mortalidade no alo-TCTH (NASSEREDDINE et al., 2017) (MAGENAU; RUNAAS; REDDY, 2016).

### *2.10.1 Fisiopatologia*

A fisiopatologia da DECHa é assim dividida: fase aferente, fase eferente e fase efetora. Na fase aferente há uma resposta inflamatória “normal”, porém exagerada, que leva à ativação das células apresentadoras de antígenos (APC). O regime de condicionamento utilizado durante o alo-TCTH, mieloablativo ou de intensidade reduzida, causa dano aos tecidos. Essa destruição tissular, resulta em ativação de citocinas com produção excessiva de fator de necrose tumoral (TNF) alfa, interleucina 6 (IL6) e IL1, que regulam a expressão de antígenos do complexo maior

de histocompatibilidade (MHC) e de moléculas de adesão na superfície celular do hospedeiro. Dano ao epitélio intestinal causa translocação bacteriana e alteração da microbiota intestinal amplificando a resposta imune. As APC são provenientes das células hematopoiéticas do receptor (células dendríticas, células de Langerhans e linfócitos B), células não hematopoiéticas e células hematopoiéticas do doador. As APC apresentam aloantígenos que são reconhecidas pelos linfócitos T do doador. Essa fase inicial é seguida de expansão de linfócitos T, o que marca a fase eferente. Os linfócitos T infundidos do doador interagem com as APCs, o que ativa os linfócitos T, que então se proliferam e se diferenciam, secretando citocinas que amplificam a resposta imune, ativando, progressivamente, mais linfócitos T. Finalmente, na fase efetora, uma complexa cascata de múltiplos efetores celulares e inflamatórios, promove dano tecidual. Essa fase inicia-se quando os linfócitos T efetores do doador causam dano tecidual e amplificam a resposta imune, num ciclo vicioso (NASSEREDDINE et al., 2017) (TESHIMA; REDDY; ZEISER, 2016).

### *2.10.2 Fatores de risco*

É reconhecido atualmente como fatores de risco para DECHa: disparidades no HLA, idade avançada do doador ou do receptor, disparidade de gênero entre doador e receptor, doador do sexo feminino múltipara e profilaxia de DECHa inefetiva. É descrita também maior incidência e gravidade da DECHa em pacientes transplantados com condicionamento MA (NASSEREDDINE et al., 2017).

### *2.10.3 Profilaxia da DECHa*

Baseado em estudos clínicos em modelos caninos, metotrexato (MTX) foi a primeira droga utilizada na prevenção da DECHa, seguido da ciclosporina (CPSA). MTX e

CPSA diminuem a proliferação dos linfócitos T do doador interferindo na síntese de purinas e regulando a sinalização do receptor de células T dependente de cálcio, respectivamente. Tacrolimos possui um mecanismo de ação similar ao da ciclosporina. Seu uso clínico no TCTH iniciou na década de 1990 (HOLTAN; MARCELO; WEISDORF, 2014).

Atualmente os protocolos de prevenção de DECHa inclui duas drogas: um inibidor de calcineurina associado a MTX ou a micofenolato de mofetila. Corticoides geralmente não são utilizados na profilaxia. Métodos adicionais de prevenção de DECHa incluem: depleção de linfócitos T, através da infusão de timoglobulina ou alemtuzumab, e manipulação do enxerto.

#### *2.10.4 Manifestações clínicas e diagnóstico*

Manifestações clínicas de DECHa incluem acometimento cutâneo, hepático e do trato gastrointestinal, e ocasionalmente, de olhos e mucosa oral. Geralmente apresenta-se através por exantema maculopapular cutâneo, diarreia e/ou elevação de bilirrubina sérica e está associada a infecções (NASSEREDDINE et al., 2017).

O diagnóstico é eminentemente clínico e, sempre que possível, deve ser realizada confirmação histopatológica, para diagnóstico diferencial com outras complicações frequentes no TCTH. Há vários estudos objetivando validar um painel de biomarcadores plasmáticos para o diagnóstico laboratorial de DECHa; no entanto, a ausência de validação somada ao alto custo desses marcadores limitam sua aplicabilidade na prática clínica (PACZESNY et al., 2009).

A DECHa classicamente ocorre nos primeiros 100 dias após o TCTH, mas pode ocorrer após esse período, fenômeno observado com maior frequência quando se utiliza o RIC (KAMBHAM; HIGGINS; SUNDRAM, 2014).

A ampla variabilidade de intensidade dos sinais e sintomas resultou em procedimentos de estratificação da DECHa, como a proposta de Glucksberg em 1974 (GLUCKSBERG et al., 1974).

Tabela 1a- Estadiamento da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

Estágio	Sintomas cutâneos	Alterações hepáticas	Alterações intestinais
1	Exantema maculopapular em <25% da superfície corporal	Bilirrubinas $\geq$ 2-3mg/dL	Diarreia (500-1000 mL) persistente e náuseas
2	Exantema maculopapular em 25-50% da superfície corporal	Bilirrubinas 3-6 mg/dL	Diarreia (1000 - 1500mL)
3	Eritrodermia generalizada	Bilirrubinas 6-15mg/dL	Diarreia (> 1500mL)
4	Descamação e bolhas	Bilirrubinas >15 mg/dL	Dor com ou sem obstrução

Tabela 1b- Classificação da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

Grau/estágio	Pele	Fígado	Intestino
0 (nenhum)	0	0	0
I (leve)	1-2	0	0
II (moderado)	3	1	1
III (grave)	-	2-4	2-3
IV (com risco de morte)	4	-	4

### 2.10.5 Tratamento

O tratamento de primeira linha para pacientes necessitando de terapia sistêmica é feito com metilprednisolona na dose de 2 mg/kg/dia, (a dose de 1 mg/kg/dia pode ser usada em DECHa graus I e II). O tempo médio de resolução dos sintomas de DECHa é de 30 a 42 dias. Em pacientes que respondem à terapia inicial, tratamento de curta duração com prednisona com uma dose cumulativa de 2000 mg/m<sup>2</sup> é eficaz e minimiza as complicações relacionadas ao corticoide (HOLTAN; MARCELO; WEISDORF, 2014).

Terapias alternativas para os casos de refratariedade ao corticoide incluem, timoglobulina, ciclosporina isolada, micofenolato de mofetila, anti-receptor de IL2, imunotoxina anti-CD5 específica, etanercept, infliximabe, daclizumabe e pentostatina. Esses agentes podem ser usados de forma isolada ou em combinações. Não há dados comparando esses regimes de tratamento, e as evidências de benefício com essas alternativas são escassas (NASSEREDDINE et al., 2017).

## 2.11 Relação entre ICS precoce e DECHa

Citocinas inflamatórias têm um importante papel na patogênese da DECH-a. Sua fisiopatogenia demonstra que o fator iniciador da fase aferente é o processo inflamatório; logo, métodos para controle desse processo são importantes na tentativa de diminuição da incidência de DECHa e de sua consequente mortalidade relacionada (FUJI; KAPP; EINSELE, 2014).

Postulou-se que infecção bacteriana pode induzir DECH-a, considerando-se a ativação de citocinas proinflamatórias sistêmicas. Em 2010, Poutsiaka e colaboradores, e em 2013, Blennow e colaboradores, identificaram ICS precoce (do início do condicionamento, até 10 dias após a infusão da fonte de células-tronco) como fator de risco para DECHa graus II-IV em uma população de pacientes adultos. Em 2017 Sano e colaboradores comprovaram associação entre ICS precoce (definida do início do condicionamento, até 30 dias da infusão) e DECHa graus III-IV em uma população pediátrica. A Tabela 2 compara esse trabalhos (POUTSIAKA et al., 2011)(BLENNOW; MATTSSON; REMBERGER, 2013)(SANO et al., 2017).

Os três estudos publicados, que correlacionam ICS precoce e DECHa, são retrospectivos e unicêntricos, o tempo definido para ICS precoce foi igual para as duas primeiras publicações e maior no último estudo. Nos primeiros estudos houve correlação de ICS precoce com DECHa graus II-IV, enquanto no trabalho de Sano e colaboradores, a associação observada deu-se entre ICS precoce e DECHa graus III-IV. A população estudada por Poutsiaka e Blennow recebeu profilaxia antimicrobiana com quinolonas no período de neutropenia, ao passo que, no estudo de Sano, não foi utilizada.

Cumprir destacar que todos estes trabalhos foram realizados com populações de países desenvolvidos, população americana nos trabalhos de Poutsika e Sano e sueca no estudo do Blennow.



Tabela 2: Comparação de artigos que associam infecção da corrente sanguínea precoce e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

<b>Autor</b>	<b>Data da publicação</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Período do estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Definição de ICS precoce</b>	<b>DECHa</b>	<b>Idade média</b>	<b>Valor de p Análise univariada</b>	<b>Valor de p Análise multivariada</b>
Poutsiaka	2010	Retrospectivo	1 de janeiro 2000 a 31 dezembro de 2005	211	7 dias antes da infusão da medula até 10 dias depois	Graus II a IV	44 anos	-	HR = 2.17 95% IC 1.05–4.49, P=0.04,
Blennow	2013	Retrospectivo	2001 a 2008	501	Do início do condicionamento até 10 dias após a infusão da medula	Graus II a IV	37 anos	0.07	HR = 1.51, 95%IC 1.04–2.19, P= 0.03
Sano	2017	Retrospectivo	1 de janeiro 2005 a 31 dezembro de 2014	293	Primeira ICS até 30 dias após infusão da medula	Graus III a IV	9 anos	0.002	HR = 3.010, 95% IC: 1.520–5.970, P = 0.002

Legenda: ICS: Infecção da corrente sanguínea, DECHa: Doença do enxerto contra o hospedeiro, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confiança

## **2.12 Mortalidade relacionada ao transplante**

Segundo Nucci e Maiolino, a mortalidade relacionada ao transplante de medula óssea tem reduzido nos últimos anos. A mortalidade nos primeiros 100 dias após o transplante é de 10 a 40%, nos alo-TCTH, e menor que 5 a 20% no auto-TCTH. No auto-TCTH, a mortalidade é, na maioria das vezes, devido à atividade da doença de base e, nos alo-TCTH à complicações do próprio transplante. Nos dados do CIBMTR de 2014 a 2015, 27% das mortes nos primeiros 100 dias após o alo-TCTH aparentado são relacionadas à doença de base, 36% devido a processo infeccioso e falência orgânica e 8% a DECH-a. Nos dados de mortalidade do alo-TCTH não aparentado, 22% dos óbitos foram relacionados à doença de base, 20% à infecção e 10% à DECH-a (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a relação entre ICS precoce e DECH-a graus II a IV, em pacientes adultos submetidos ao alo-TCTH em um hospital público de Belo Horizonte de 2011 a 2016.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Avaliação da prevalência de DECH-a em pacientes adultos submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG.
- b) Avaliação dos fatores de risco para DECH-a em pacientes adultos submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG.
- c) Avaliar a prevalência de infecção da corrente sanguínea em adultos submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG.
- d) Identificar o perfil de microrganismos associados à infecção de corrente sanguínea em pacientes adultos submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG.
- e) Avaliar o tratamento antimicrobiano utilizado em pacientes com infecção da corrente sanguínea submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do Estudo:**

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva.

Os pacientes avaliados foram alocados em grupos de comparação; pacientes que tiveram diagnóstico de DECHa e paciente que não tiveram o diagnóstico de DECHa.

### **4.2 Critérios de inclusão**

Pacientes submetidos ao primeiro alo-TCTH no HC-UFMG no período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016.

Faixa etária acima de 18 anos de idade.

Pacientes submetidos ao primeiro alo-TCTH em que a fonte de células-tronco fosse medula óssea ou células-tronco periféricas.

### **4.3 Critérios de exclusão**

Pacientes submetidos a alo-TCTH no HC- UFMG no período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016 em que o respectivo prontuário não pudesse ser acessado.

### **4.4 Considerações éticas:**

Segundo o Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº466/2012, o presente estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, CAAE: 81363517.7.0000.5149. Por se tratar de estudo retrospectivo sem impacto na evolução clínica ou exposição de dados pessoais dos pacientes, foi solicitada e

aceita a dispensa de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos pacientes estudados.

#### **4.5 Variáveis analisadas**

As variáveis foram coletadas de forma retrospectiva por meio dos prontuários de internação no setor de TCTH, dos prontuários de acompanhamento ambulatorial dos pacientes após a alta, do sistema de prescrições do HC-UFMG e do sistema Matrix Net para os exames laboratoriais. Os dados foram coletados do início do acompanhamento pré-TCTH até o centésimo dia após o TCTH.

##### *4.5.1 Dados descritivos do doador e receptor*

Foi coletado gênero de doador e receptor, idade do receptor, sorologia para CMV do receptor prévia ao TCTH.

##### *4.5.2 Dados da doença de base*

- 1) Doenças malignas, LMA, LLA, LMC, mielofibrose primária, SMD, mieloma múltiplo e linfomas, avaliado tratamento prévio, número de ciclos de quimioterapia e se recebeu radioterapia,
- 2) Não malignas, AA, anemia de Fanconi e Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN);
- 3) Dados coletados através do formulário de encaminhamento para o serviço de transplante.

##### *4.5.3 Dados do transplante*

1. Tipo de Doador

- a) Aparentado, em que o doador é um familiar,
  - b) Não aparentado, em que o doador é um inscrito no Registro de Doadores, Nacional ou Internacional;
2. HLA com ou sem disparidade
- Os loci analisados na tipificação do HLA são: A, B, C, DR e DQ (para o TCTH aparentado não se usa comumente avaliar o locus C, no Brasil).
- a) HLA sem disparidade para o TCTH aparentado é configurado como “8/8”, os que não preenchem esses critérios apresentam disparidades.
  - b) HLA sem disparidade para o TCTH não aparentado é dito como “10/10”, os que não preenchem esses critérios apresentam disparidades.
3. Fonte de células-tronco hematopoiéticas
- a) Medula óssea;
  - b) Células-tronco hematopoiéticas periféricas;
4. Grau máximo de mucosite durante o transplante;
- a) Mucosite oral é uma complicação frequente em pacientes submetidos ao TCTH, - é associada à dor considerável o que impacta na qualidade de vida do paciente afetando a ingestão de alimentos, -mucosite gastrointestinal apresenta-se como lesão no restante do trato digestório e é mais comum no intestino delgado. A mucosite é avaliada por meio de sintomas clínicos em graus de 1 a 5, vide **ANEXO C** (SONIS et al., 2004)(ALDEN CALANTOG et al., 2013).
5. Regime de condicionamento utilizado
- a) Mieloablativo: dose total de BU  $\geq 9\text{mg/kg}$  e/ou dose de MEL  $\geq 140\text{mg/m}^2$ ;

- b) Regime de intensidade reduzida: incluem bussulfano-melfalano, busulfano-fludarabina, ciclofosfamida isolada e fludarabina-ciclofosfamida combinados.
  - c) O alemtuzumab e a timoglobulina são utilizados combinados ao regime de condicionamento para alo-TCTH não aparentados, pacientes com anemia aplásica politransfundidos e paciente com idade superior a 45 anos e SMD, leucemia aguda, LMC ou mielofibrose (TEIXEIRA; BITTENCOURT; MACEDO, 2015).
6. Profilaxia de DECH-a – imunossupressão utilizada:
- a) Ciclosporina ou tacrolimus associado ao metotrexato, utilizados nos regimes MA do TCTH aparentados e não aparentados (associados ao uso de alemtuzumab ou timoglobulina).
  - b) Ciclosporina ou tacrolimus isolado foi utilizado nos casos de TCTH aparentado que utilizou alemtuzumab ou timoglobulina associado ao regime de condicionamento.
  - c) Ciclosporina ou tacrolimus associado ao micofenolato de mofetila nos casos de RIC para linfomas e mieloma.
7. Medidas preventivas de infecção
- a) Uso de sulfametoxazol-trimetoprima, aciclovir e fluconazol;
  - b) Nos casos de infecção fúngica invasiva possível ou comprovada prévia ao transplante, administrou-se voriconazol, o qual foi mantido, de forma profilática, nos casos em que não ocorreu reativação da infecção fúngica invasiva durante a neutropenia grave.
8. Duração da neutropenia.

9. Tempo total de internação.

10. Óbito nos primeiros 100 dias de pós-TCTH e suas respectivas causas descritas no prontuário.

#### 4.5.4 *Dados de comorbidades*

1. Escore HCT – CI, coletado retrospectivamente por meio das informações de comorbidades e medicamentos em uso contidos no encaminhamento médico para o serviço transplantador, e das consultas e exames pré-TCTH, vide **ANEXO A**; baseado na soma das pontuações das comorbidades foi dividido em três grupos de risco:

- a) Baixo risco: somatório da pontuação HCT-CI igual a zero;
- b) Risco intermediário: soma da pontuação do escore HCT-CI de 1 ou 2;
- c) Alto risco: soma de pontuações maior ou igual a 3.

#### 4.5.5 *Dados da ICS*

1. Tempo entre a data do transplante e a data da ICS.

Seguindo-se os critérios do NSNH/CDC, ICS confirmada – foi definida como infecção de corrente sanguínea confirmada por laboratório: paciente deverá apresentar microrganismo reconhecido em uma ou mais hemoculturas, sendo que, esse microrganismo não poderá estar associado à infecção em outro sítio, para comensais comuns como *Corynebacterium*, *Bacillus* e *Streptococcus do grupo viridans*, serão necessárias duas ou mais hemoculturas, coletadas em diferentes ocasiões ou em sítios diferentes no mesmo momento (NHSN, 2018) (FREIFELD et al., 2011).



2. Foi considerado ICS precoce a HMC positiva com ocorrência entre a data do início do condicionamento até o trigésimo dia após o TCTH. Pacientes que não apresentaram HMC positiva até essa data foram considerados negativos pra ICS.
3. Microrganismo envolvido na ICS, perfil de resistência e avaliação da efetividade/adequabilidade do tratamento antimicrobiano empírico;
  - a) Caso o paciente apresentasse temperatura axilar igual ou superior à 37.8°C, eram coletadas HMC de sangue periférico das vias do cateter quando presente. O tratamento antimicrobiano padrão iniciado foi cefepime na dose de 2 gramas de 8 em 8 horas, associado ou não à vancomicina. Em casos de suspeita clínica de infecção por microrganismos multirresistentes outras classes de antimicrobianos poderiam ser utilizadas (carbapenêmicos, polimixinas, aminoglicosídeos).
  - b) Para o diagnóstico de ICS foram respeitados os critérios do NHSN/CDC, o perfil de resistência bacteriana e a efetividade do tratamento empírico, com base no resultado de antibiograma informado pelo laboratório de microbiologia do HC-UFMG.
4. Escore SOFA: data da internação e data da primeira ICS;
  - a) SOFA escore: resultados de creatinina, bilirrubinas e plaquetas foram coletados do sistema Matrix Net, a avaliação neurológica, respiratória e cardiovascular foi avaliada pelo sistema de prescrição e de prontuário. (RAHMATINEJAD; REIHANI; TOHIDINEZHAD, 2018) vide **ANEXO B**.

- b) A pontuação varia de 0 a 24, quanto maior a pontuação maior a gravidade do transtorno agudo, se o escore de SOFA apresentar um aumento de 2 ou mais pontos confirma-se o diagnóstico de sepse.

#### 4.5.6 *Dados da DECHa*

- a) Os prontuários da internação e de acompanhamento ambulatorial foram utilizados para o diagnóstico de DECHa. Foram avaliados a descrição do quadro clínico e o diagnóstico firmado para se definir a data de seu início e o local acometido.
- b) Para a classificação do grau da DECHa foi avaliado o prontuário, caso o grau da DECHa não estivesse definido pelo médico assistente, os critérios de Glucksberg foram aplicados pelo pesquisador nas descrições do quadro clínico descrito no prontuário.

#### 4.5.7 *Desfecho*

Presença de DECHa e de fatores associados a esse evento.

### **4.6 Análise estatística:**

Foi utilizado uma amostra por conveniência, todos os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e realizaram consecutivamente o alo-TCTH no HC-UFMG no período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016, um total de 94 pacientes.

Foram apresentadas as medidas descritivas de mínimo, máximo, mediana, média e desvio-padrão (d.p.), além de percentuais como medidas para descrever os resultados das variáveis estudadas.

O teste do qui-quadrado foi utilizado para se avaliar associação / relação entre duas variáveis do tipo categóricas, e o teste exato de Fisher, com propósito semelhante ao do anterior, foi aplicado para amostras pequenas.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre dois grupos independentes em relação à uma variável quantitativa de interesse.

Os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ( $p < 0,05$ ), tendo, portanto pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

Com o intuito de se avaliar os efeitos das variáveis de interesse no diagnóstico do desfecho avaliado, uma análise de regressão de Cox foi conduzida. Para essa análise, consideraram-se as variáveis que apresentaram probabilidade de significância inferior a 0,4 nas análises univariadas.

## 5 RESULTADOS

No período estudado, 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016, 96 pacientes adultos foram submetidos a alo-TCTH no HC-UFMG. Dois pacientes não foram incluídos por já terem sido submetidos a alo-TCTH previamente. Não houve exclusão por perda de prontuário e nenhum paciente foi transplantado com sangue de cordão umbilical no período do estudo. Portanto, participaram do estudo 94 pacientes.

A idade variou de 18 a 65 anos, com uma mediana de 35,5 anos, 48,9% tinham menos de 40 anos. Dos 94 pacientes 38,3% eram do sexo feminino e 61,7% do sexo masculino. A maioria dos doadores também foi do sexo masculino (58,5%).

Quase a totalidade dos pacientes (92,6%) apresentou sorologia positiva para CMV. Quanto ao diagnóstico hematológico primário dos pacientes, observou-se 33% casos de LMA, 16% de LLA, 12,7% de AA, 12,7% de LMC e outros diagnósticos em menos de 7% dos casos. Cerca de um quinto (19,2%) dos pacientes ainda não tinham sido submetidos a nenhuma sessão de quimioterapia (todos estes com doença benigna); 67% haviam sido submetidos a três linhas de tratamento quimioterápico, e 13,8% a mais de três linhas de tratamento pré-TCTH.

Tabela 3: Características demográficas e clínicas basais de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da UFMG de 2011 a 2016

<b>Característica</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
<b>Faixa etária paciente</b>	
Até 40 anos	46 (48,9%)
Acima de 40 anos	48 (51,1%)
<b>Sexo do paciente</b>	
Feminino	36 (38,3%)
Masculino	58 (61,7%)
<b>Sexo do doador</b>	
Feminino	39 (41,5%)
Masculino	55 (58,5%)
<b>Diagnóstico</b>	
Leucemia Mieloide Aguda	31 (33,0%)
Leucemia Linfoide Aguda	15 (16,0%)
Leucemia Mieloide Crônica	12 (12,7%)
Anemia Aplásica	12 (12,7%)
Linfoma Não Hodgkin	6 (6,4%)
Síndrome Mielodisplásica	6 (6,4%)
Outros	12 (12,8%)
<b>Quantidade de quimioterapias prévias</b>	
Nenhuma	18 (19,2%)
De 1 a 3	63 (67,0%)
Acima de 3	13 (13,8%)

Na maioria dos casos o transplante foi aparentado (81,9%) e células-tronco do sangue periférico foram à fonte do enxerto (81,9%). E 97,9% o exame de HLA não apresentava disparidades.

O tipo de condicionamento foi MA na maioria dos casos (71,3%). A profilaxia de DECHa mais utilizada foi o MTX associado a CPSA em 73 pacientes (77,7%) e 29,8% fizeram uso de timoglobulina ou de alemtuzumab no condicionamento. A profilaxia para infecção fúngica foi fluconazol em 87,2% dos pacientes, 11,7% utilizaram o voriconazol e 1,1% anfotericina B. Todos fizeram uso de profilaxias com sulfametoxazol-trimetoprim e aciclovir.

A mucosite foi observada na maioria dos pacientes (91,5%) sendo que 14,9% apresentaram manifestação de grau I, 34,5% grau II, 26,6% grau III e 16% grau IV. Em 88,3% foi observado recuperação de granulócitos, sendo que este fato foi observado em média 18,6 dias após o transplante.

A mediana de tempo de internação foi de 43 dias, com variação de 11 a 127 dias; 21 (22,3%) pacientes evoluíram para óbito em 100 dias pós-TCTH, com mediana de tempo entre o TCTH e o óbito foi de 24 dias. Várias foram às causas do óbito, sendo a sepse (42,9%) e a SOS (9,5%) às principais.

Tabela 4: Variáveis relacionadas aos transplantes e escore de risco de mortalidade de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da UFMG de 2011 a 2016.

<b>Característica</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
<b>Doador:</b>	
Aparentado	77 (81,9%)
Não aparentado	17(18,1%)
<b>Fonte de células</b>	
Células-tronco periféricas	77 (81,9%)
Medula óssea	17(18,1%)
<b>HLA</b>	
Sem disparidade	92 (97,9%)
Com disparidade	2 (2,1%)
<b>Grau da mucosite</b>	
0	8 (8,5%)
1	14 (14,9%)
2	32 (34%)
3	25 (26,2%)
4	15 (16%)
5	0
<b>Condicionamento</b>	
Mieloablativo	67 (71,3%)
Regime de intensidade reduzida	27 (28,7%)
<b>Profilaxia de DECHa</b>	
Metotrexato + Ciclosporina	73 (77,7%)
Ciclosporina	13 (13,8%)
Micofenolato de mofetila	1(1,1%)
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	7 (7,4%)
<b>Uso de imunossupressor no condicionamento</b>	

**Continuação tabela 4**

Nenhum	66 (70,2%)
Uso de timoglobulina ou alemtuzumab	28 (22,3%)
<b>Recuperação de granulócitos</b>	
Sim	83 (88,3%)
Não	11 (11,7%)
Tempo transcorrido (dias)	18,6 +/- 4,9 (11 a 35)
<b>Óbito em 100 dias</b>	
Não	73 (77,7%)
Sim	21 (22,3%)
<b>Causa de óbito em 100 dias</b>	
Sepse	9 (42,9%)
SOS	2 (9,5%)
DECHa	1 (4,8%)
Recidiva	1 (4,8%)
Outros	8 (38,1%)
<hr/>	
<b>Escore HCT-CI</b>	
Risco baixo (0)	43 (45,7%)
Risco intermediário (1 ou 2)	47 (39,4%)
Alto risco (3 ou mais)	14 (14,9%)

**Legenda:** SOS: síndrome obstrutiva sinusoidal, DECHa: doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, HCT-CI: *Hematopoietic cell Transplantation – specific comorbidity index*

Quanto ao escore HCT-CI observou-se que 45,7% apresentaram baixo risco de óbito em dois anos após o transplante, 39,4% apresentaram um risco intermediário (escore 1 ou 2) e 14,9% um risco alto (escore  $\geq 3$ ).

Considerando-se os fatores relacionados à infecção, somente um paciente não apresentou febre durante o TCTH e não foi necessária coleta de hemoculturas. Dos 93 pacientes que apresentaram febre, 54,3% apresentaram ICS precoce. A maioria



das infecções (38,6%) foi causada por CGP, seguido de 28% por BGN, 26,3% das infecções foram causadas por bactérias multirresistentes e em 26,3% das vezes o tratamento empírico iniciado não foi o adequado para cobrir o germe isolado. Dentre os pacientes que apresentaram ICS, sete tiveram hemocultura com mais de um microrganismo, 14 apresentaram HMC com *Staphylococcus epidermidis*, sete com *Escherichia coli*, seis com *Klebsiella pneumoniae*, quatro com *Pseudomonas aeruginosa*, três com *Staphylococcus haemolyticus* e 17 pacientes apresentam infecções por outros germes.

Nos pacientes que apresentaram ICS, em 63% foi iniciado cefepime como antimicrobiano empírico; em 28% associou-se ao cefepime outro antimicrobiano e, em 9%, a terapia antimicrobiana inicial foi baseada em meropenem, com ou sem associações. Em 64,9% o esquema empírico iniciado foi adequado.

O escore SOFA foi avaliado segundo os dados da admissão dos pacientes e os dados da primeira hemocultura coletada ou da primeira positiva. Mais da metade (56,4%) dos pacientes apresentaram aumento de dois pontos entre o SOFA da admissão e o da data da coleta da hemocultura. Dos 51 pacientes que apresentaram ICS precoce, 31 (60,7%) apresentaram aumento do SOFA e, nos 43 pacientes que não apresentaram ICS precoce, 22 (51,1%) tiveram elevação nesse escore.

Tabela 5: Variáveis relacionadas à infecção da corrente sanguínea e microrganismos isolados na hemocultura de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas no Hospital das Clínicas da UFMG de 2011 a 2016.

<b>Característica</b>	<b>Resultado</b>
<b>Resultado de Hemocultura</b>	
Não realizada	1 (1,1%)
Negativo	36 (38,3%)
Positivo	57 (60,6%)
<b>Infecção da Corrente Sanguínea precoce</b>	
Sim	51 (45,7%)
Não	43 (54,3%)
<b>Classe do microrganismo*</b>	
Bastonete Gram negativo	26 (45,6%)
Fermentador	17 (29,8%)
Não fermentador	9 (15,8%)
Cocos Gram negativos	2 (3,5%)
Cocos Gram positivos	24 (42,2%)
Fungos	2 (3,5%)
Sem Infecção da Corrente Sanguínea documentada	5 (8,8%)
<b>Microrganismo*</b>	
<i>Acinetobacter sp,</i>	1 (1,9%)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1,9%)
<i>Candida sp</i>	1 (1,9%)
<i>Corynebacterium sp</i>	1 (1,9%)
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1 (1,9%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (5,8%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1,9%)
<i>Escherichia coli</i>	7 (13,7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (11,7%)

**Continuação tabela 5**

<i>Oligella urelytica</i>	1 (1,9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (7,8%)
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (1,9%)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (3,9%)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1 (1,9%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14 (27,4%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (1,9%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,9%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3 (5,8%)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (1,9%)
<i>Staphylococcus warneri</i>	3 (5,8%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1,9%)
<i>Streptococcus mitis</i>	2 (3,9%)
<i>Streptococcus oralis</i>	2 (3,9%)
<i>Streptococcus SP</i>	1 (1,9%)
<b>Perfil</b>	
Multirresistente	17 (29,9%)
Multisensível	37 (65,0%)
Não se aplica	5 (8,7%)
<b>Tratamento empírico adequado</b>	
Sim	37 (64,9%)
Não	15 (26,3%)
Não se aplica	5 (8,8%)
<b>SOFA admissão e da primeira HMC com aumento &gt; 2 pontos</b>	
Sim	53 (56,4%)
Não	41 (43,6%)

**Base de dados:** 51 pacientes com ICS. \*Somam mais de 100%, HMC com mais de 1 microrganismo.

Legenda: SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, HMC: hemocultura. Não se aplica: pacientes

que apresentaram hemocultura positiva porém não preencheram os critérios para infecção da corrente sanguínea.

Dentre os pacientes analisados, 34% tiveram o diagnóstico da DECHa, sendo que a maioria dos casos (71,8%) apresentou DECHa grau II na classificação de Glucksberg. Em 46,9% a doença acometeu apenas o intestino, em 12,5% apenas o fígado e, em 12,5%, apenas a pele. O tempo transcorrido entre o transplante e o diagnóstico de DECHa foi, em média, 40,5 dias. Em 21,9% dos casos, o diagnóstico ocorreu até 20 dias após o transplante; em 37,5%, de 21 a 40 dias; em 18,7%, de 41 a 60 dias e, em 21,9%, o diagnóstico ocorreu após 60 dias.

Tabela 6: Características da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.

<b>Característica</b>	<b>Resultado</b>
<b>Grau</b>	
I	3 (9,4%)
II	23 (71,8%)
III	3 (9,4%)
IV	3 (9,4%)
<b>Local*</b>	
Intestino	18 (56,2%)
Fígado	8 (25,9%)
Pele	9 (28,1%)
TGI alto	2 (6,3%)

**Continuação tabela 6**

40,5 ± 23,6 (13 a 97)

**Tempo transcorrido entre o TCTH e a DECH-a  
(dias)**

Até 20 dias	7 (21,9%)
De 21 a 40 dias	12 (37,5%)
De 41 a 60 dias	6 (18,7%)
61 dias ou mais	7 (21,9%)

**Base de dados:** 32 pacientes \* Local de DECHa inclui pacientes que apresentavam DECHa em mais de 1 local.  
Legenda: TGI: trato gastrointestinal, TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas, DECHa: Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

Tabela 7: Avaliação da influência das variáveis no diagnóstico de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.

Variáveis	DECHa		P
	Não	Sim	
<b>Faixa etária do paciente</b>			
Até 40 anos	34 (73,9%)	12 (26,1%)	0,111*
Acima de 40 anos	28 (58,3%)	20 (41,7%)	
<b>Número de quimioterapia</b>			
Nenhuma	13 (72,2%)	5 (27,8%)	0,548**
De 1 a 3	39 (61,9%)	24 (38,1%)	
Acima de 3	10 (76,9%)	3 (23,1%)	
<b>Sexo do doador</b>			
Feminino	25 (64,1%)	14 (35,9%)	0,749*
Masculino	37 (67,3%)	18 (32,7%)	
<b>Fonte de célula</b>			
Célula tronco-periférica	49 (63,6%)	28 (36,4%)	0,312*
Medula óssea	13 (76,5%)	4 (23,5%)	

**Continuação tabela 7****Tipo de condicionamento**

Mieloablativo	44 (65,7%)	23 (34,3%)	0,927*
Regime de intensidade reduzida	18 (66,7%)	9 (33,3%)	

**Uso de imunossupressor**

Nenhum	42 (63,6%)	24 (36,4%)	0,174**
Uso de Timoglobulina	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
Uso de Alemtuzumab	17 (81%)	4 (19%)	

**Profilaxia da DECHa**

CPSA	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0,441**
CPSA + MMF	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
MMF	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
MTX + CPSA	48 (65,8%)	25 (34,2%)	

**Óbito nos primeiros 100 dias**

Não	44 (60,3%)	29 (39,7%)	<b>0,030*</b>
Sim	18 (85,7%)	3 (14,3%)	

**Grau da mucosite**

0	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,949**
I ou II	31 (67,4%)	15 (32,6%)	
III ou IV	26 (65,0%)	14 (35,0%)	

**SOFA**

Sem aumento	31 (75,6%)	10 (24,4%)	0,123**
Aumento de 2 pontos no SOFA	31 (58,4%)	22 (41,5%)	

**Recuperação de granulócitos**

Não	10 (90,9%)	1 (9,1%)	0,091**
Sim	52 (62,7%)	31 (37,3%)	

**Escore HCT – CI**

Baixo risco (0)	29 (67,4%)	14 (32,6%)	0,731**
Risco intermediário (1 ou 2)	25 (67,6%)	12 (32,4%)	
Alto risco (3 ou mais)	8 (57,1%)	6 (42,9%)	

### Continuação da tabela 7

#### ICS em 30 dias

Não	28 (65,1%)	15 (34,9%)	0,874*
Sim	34 (66,7%)	17 (33,3%)	

#### Resultado da Hemocultura

Negativo	22 (61,1%)	14 (38,9%)	0,470*
Positivo	39 (68,4%)	18 (31,6%)	

**Base de dados:** 94 pacientes, exceto: (1) 83

**Nota:** a probabilidade de significância refere-se ao teste do Qui-quadrado (\*), teste exato de Fisher (\*\*)

**Legenda:** DECHa: doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, CPsA: ciclosporina, MMF: micofenolato de mofetila, MTX: metotrexato, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*, Escore HCT-CI: *Hematopoietic cell Transplantation – specific comorbidity index*, ICS: *infecção da corrente sanguínea*

Tabela 8: Avaliação da influência das variáveis no diagnóstico de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda estratificada em graus, dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.

Variáveis	DECHa			P
	Não	I ou II	III ou IV	
<b>ICS</b>				
Não	27 (65,9%)	11 (26,8%)	3 (7,3%)	1,000
Sim	35 (66,0%)	15 (28,3%)	3 (5,7%)	

Variáveis	DECHa		P
	Não ou grau I	II a IV	
<b>ICS</b>			
Não	26 (61,9%)	16 (38,1%)	0,1861
Sim	39 (75%)	13 (25%)	

**Continuação tabela 8**

Variáveis	DECHa		P
	Não	Sim	
<b>ICS</b>			
Não	45 (62,5%)	27 (37,5%)	0,201
Sim (até 10 dias)	17 (77,3%)	5 (22,7%)	

**Base de dados:** 94 pacientes

**Nota:** a probabilidade de significância refere-se ao teste exato de Fisher e ao teste do Qui-quadrado

**Legenda:** ICS: infecção da corrente sanguínea, DECHa: doença do enxerto contra o hospedeiro

Tabela 9: Análise da influência das variáveis de interesse no tempo até o diagnóstico da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda – análise de sobrevivência univariada (curva de Kaplan-Meier), dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.

Variável	p
Sexo	0,617
Faixa etária	0,094
Fonte de célula	0,203
Tipo de doador	0,645
Sexo do doador	0,737
Tipo de condicionamento	0,876
Recuperação de granulócitos	0,102
Recuperação de plaquetas	0,671
ICS – 30 dias	0,858
ICS – 10 dias	0,256
Escore HCT-CI	0,758
Número de quimioterapias prévias	0,338



---

**Continuação tabela 9**

Resultado hemocultura	0,577
Uso de imunossupressor	0,132
SOFA na admissão	0,191

---

Legenda: ICS: infecção da corrente sanguínea, Escore HCT-CI: *Hematopoietic cell Transplantation – specific comorbity index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*.

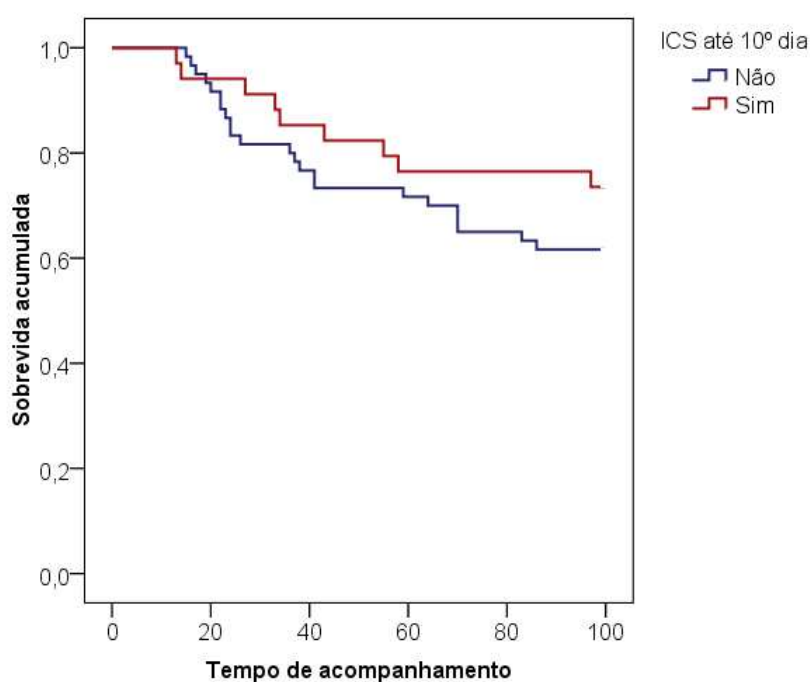


Gráfico 1: Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para DECHa considerando-se a ICS até o 10º dia, dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.

**BASE DE DADOS:** 94 casos (*Não* → 60 casos e *Sim* → 34 casos)

**Nota:** Teste de Log-Rank →  $\chi^2 = 1,289$  /  $p = 0,256$

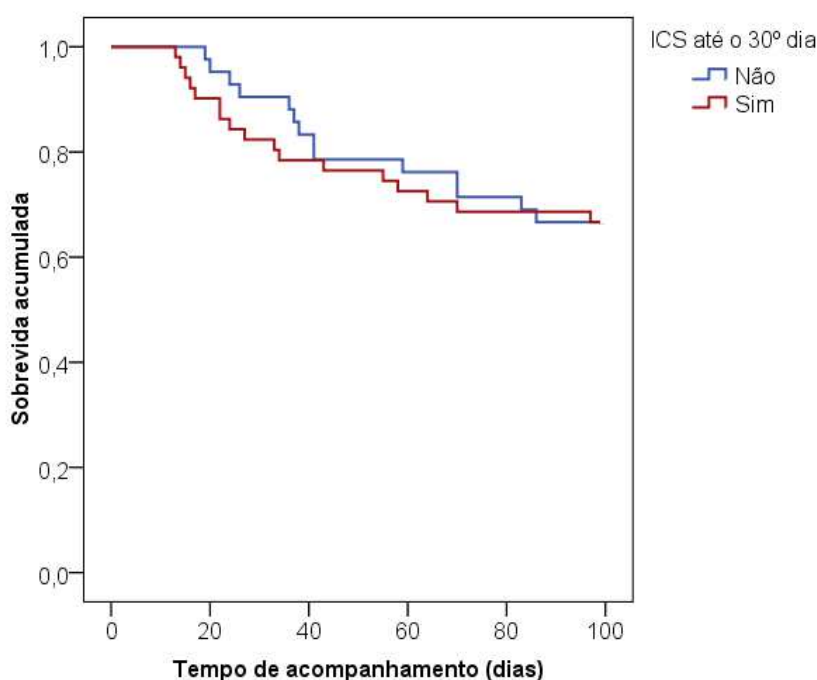


Gráfico 2: Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para DECH considerando-se a ICS até o 30º dia, dos pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de 2011 a 2016.

**BASE DE DADOS:** 94 casos (*Não* → 43 casos e *Sim* → 51 casos)

**Nota:** Teste de Log-Rank →  $\chi^2 = 0,032$  /  $p = 0,858$

Com o intuito de se avaliar conjuntamente o efeito das variáveis de interesse no diagnóstico da DECHa uma análise de regressão de Cox foi conduzida. Nessa análise foram consideradas as variáveis que apresentaram uma probabilidade de significância inferior a 0,40 nas análises univariadas realizadas com a curva de Kaplan-Meier (faixa etária, fonte de células, recuperação de neutrófilos, ICS em 10 dias, número de quimioterapias prévias, uso de imunossupressor e SOFA na admissão). No entanto o ajuste do modelo não se mostrou adequado.

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo não foi observado uma associação entre ICS até 30 dias de pós-TCTH e DECH-a. Os dados do nosso estudo foram comparados aos três artigos encontrados na literatura que avaliam a associação de ICS e DECH-a. (BLENNOW; MATTSSON; REMBERGER, 2013; POUTSIKA et al., 2011; SANO et al., 2017).

A população estudada pode ser comparada à dos estudos de Poutsiaka e Blennow, pois a maioria dos pacientes é composta por adultos jovens do sexo masculino. No estudo de Sano os pacientes também eram em sua maioria do gênero masculino, porém pediátricos. Em nenhum desses estudos, porém, está descrito o gênero do doador; em nossa avaliação, 58,5% dos doadores foram do sexo masculino.

Em nosso estudo 33% dos pacientes eram portadores de LMA, taxa comparável aos 30% observados na população estudada por Poutsiaka; 42% dos pacientes avaliados por Blennow apresentavam leucemia aguda. Na população estudada por Poutsiaka, 45,2% dos pacientes foram submetidos de 1 a 2 ciclos de quimioterapia previamente ao TCTH e 23,8% de 3 a 4 ciclos. No nosso estudo 67% dos pacientes foram submetidos de 1 a 3 ciclos prévios de quimioterapia.

Comparando-se as características do TCTH, no presente estudo 81,9% dos pacientes foram submetidos a TCTH aparentado com uso de CTP como fonte de células, sendo 97,9% sem disparidade no HLA. Na análise de Sano e Blennow, a maioria dos pacientes foi submetida a TCTH não aparentado, com CTP utilizadas como fonte de células e HLA sem disparidades.

Na presente análise, 71,3% dos pacientes utilizaram condicionamento MA, taxa superior àquela observada na população de Poutsiaka e Blennow (58% e 51%,

respectivamente). Sano utilizou regime MA em 79,5% dos pacientes, justificado pelo fato de a população ser pediátrica. Ciclosporina e metotrexato foi o esquema de profilaxia de DECHa mais utilizado em todos os estudos.

O grau de mucosite não foi avaliado pelos outros autores, o que Sano descreveu como uma das limitações de seu estudo, visto que a mucosite é uma das quebras das barreiras naturais do organismo, o que aumenta o risco de infecção nos pacientes submetidos ao TCTH. Na população estudada, 34% dos pacientes apresentaram mucosite grau 2. A elevada taxa de condicionamento MA também pode estar associada ao número alto de mucosite de graus mais elevados, considerando-se que 42,2% tiveram mucosite de graus 3 a 4.

Na análise de Blennow, apenas 3% dos pacientes não apresentaram recuperação de granulócitos. No presente estudo, em 88,3% dos pacientes houve recuperação de granulócitos, esta ocorrendo em uma média de 18,6 dias após o TCTH; os 11 pacientes que não apresentaram recuperação de granulócitos evoluíram para o óbito, sete (63,3%) dos quais por sepse, o que ilustra o risco elevado de infecções graves no período de neutropenia. Dos outros 10 pacientes que evoluíram para óbito e que tiveram recuperação de granulócitos, dois (20%) óbitos ocorreram por sepse, e os demais, por causas diversas, como pneumonite por CMV, colecistite e SOS.

Um total de 22,3% dos pacientes estudados evoluiu para óbito em 100 dias, de forma comparável aos 23% de óbito em 100 dias descritos por Poutsiaka.

Não foi avaliado o escore HCT-CI nos estudos de Poutsiaka, Blennow e Sano. Em 2015, Teixeira e colaboradores relataram que, nos pacientes submetidos a TCTH no HC-UFMG de 2008 a 2013, 62,6% apresentaram escore HCT-CI baixo, com escore igual a 0, comparável ao da população avaliada no presente estudo, de 2011 a

2016, em que 45,7% apresentaram escore de baixo risco. Houve, entretanto, um aumento na população considerada de alto risco, com escore  $\geq 3$ , em nosso estudo (14,9% versus 8,1% no estudo de Teixeira e colaboradores), o que demonstra que o HC-UFMG tem aumentado o número de transplantes em pacientes com maior número de comorbidades (TEIXEIRA et al., 2015).

Segundo Omrani e colaboradores, nem sempre é possível precisar-se o foco de infecção dos pacientes neutropênicos, razão pela qual se deve iniciar antibioticoterapia empírica em caso de febre e/ou de outro sinal clínico de infecção (OMRANI; ALMAGHRABI, 2017). Na população estudada, 93 pacientes apresentaram febre com necessidade de coleta de hemocultura, 36 (38,3%) das quais foram negativas e 57 (60,6%), positivas. Cinco pacientes apresentaram hemocultura positiva sem se considerar quadro de ICS, por não se atender aos critérios do NHSN/CDC. Um total de 51 pacientes (45,7%) desenvolveu ICS precoce na amostra estudada, taxa superior à do estudo de Poutsiaka (39%), Blennow (21%) e Sano (23,5%).

A antibioticoterapia empírica iniciada com maior frequência no nosso estudo foi o cefepime, ou cefepime associado a outro antimicrobiano, sendo que em 64,9% das vezes o esquema empírico iniciado foi adequado. As causas de cobertura inadequada de antimicrobianos foram: bactérias resistentes (maioria cocos Gram positivos resistentes a oxacilina) em que não foi iniciado glicopeptídeo e infecção fúngica. Dandoy e colaboradores relataram em 2017 que há poucos estudos avaliando a etiologia e o perfil de resistência dos patógenos bacterianos relacionados à ICS nos pacientes submetidos à TCTH. A maioria dos estudos disponíveis possui dados prévios ao período de 2010-2015 (DANDOY et al., 2017).

Os dados apurados na população submetida ao alo-TCTH no HC-UFMG no período de 2011 a 2016 demonstram que 29,9% das ICS foram causadas por bactérias multirresistentes. Os dados de antibioticoterapia não foram avaliados por Poutsiaka, Sano e Blennow.

Na população estudada, 45,6% apresentaram infecção por germes Gram-negativos e 42,2%, por germes Gram-positivos, índice este elevado em relação aos dos estudos de Blennow e Sano, em que 79% e 73% das infecções foram causadas por bactérias Gram-positivas e 13% e 34%, por bactérias Gram-negativas, respectivamente. Segundo Kwon e colaboradores, as ICS por bactérias Gram-positivas têm aumentado em frequência nos EUA e na Europa; por outro lado, na Ásia, ainda tem sido reportada incidência elevada de ICS por Gram-negativos (KWON et al., 2013).

Há poucos dados atuais sobre ICS em pacientes submetidos ao TCTH no Brasil. Em 2002, Naoum e colaboradores avaliaram o perfil microbiológico das infecções bacterianas nos primeiros 30 dias após TCTH na Santa Casa de São Paulo, de 1993 a 2001, e observaram que 64% das infecções foram causadas por germes Gram-positivos, 18% das quais pelo *Staphylococcus epidermidis* (NAOUM et al., 2002)

O presente estudo demonstra que a população estudada no HC-UFMG de 2011 a 2016 apresenta taxa elevada de infecção por germes Gram-negativos, indo de encontro aos dados dos países desenvolvidos.

O escore SOFA foi utilizado como critério de gravidade da infecção. Comparando-se o SOFA da admissão e o da data da primeira HMC positiva ou da primeira HMC coletada, nos pacientes com HMC negativa, 53 (56,4%) pacientes apresentaram aumento de dois pontos entre as avaliações. Apesar de ser um escore utilizado

amplamente por ser rápido e fácil, e de ter sido utilizado por Orvain e colaboradores para pacientes submetidos ao alo-TCTH, há inúmeros fatores de confusão para esses pacientes (ORVAIN et al., 2018). O SOFA tem pontuação que vai de 0 a 24, e quanto maior a pontuação maior a gravidade do transtorno agudo. O paciente submetido ao alo-TCTH pode ter o escore SOFA alterado por fatores relacionados ao procedimento, como exemplo: o condicionamento pode gerar plaquetopenia e a toxicidade pode cursar com piora da função renal e alteração de função hepática; pode também haver elevação das bilirrubinas por SOS e DECHa. Portanto, na população submetida ao TCTH, há vários fatores de confusão para os critérios desse escore, os quais podem superestimar a gravidade de um quadro de infecção ao produzir pontuações falsamente elevadas.

Poutsiaka relatou uma incidência de 23% de DECHa graus II-IV, Blennow relatou uma taxa de 33% em 100 dias de pós-transplante, e Sano encontrou 17,1% de DECHa graus III-V. No nosso estudo, 30,8% dos casos apresentaram DECHa graus II-IV, e 6,3% tiveram DECHa graus III-IV. A frequência menor de DECHa graus III-IV em relação à do trabalho de Sano pode ser explicado pelo fato de ter tido menos TCTH não aparentados em nosso estudo.

Sano descreveu que, dos 50 pacientes que desenvolveram DECHa graus III-IV, três tiveram DECH grau IV de pele, 47 apresentaram grau II-IV de intestino e 8, graus II-IV de fígado. Em nossa avaliação, 9, 18 e 8 pacientes apresentaram DECHa de pele, intestino e fígado, respectivamente.

Na análise univariada, foi avaliado a influência de variáveis de interesse no diagnóstico ou não de DECHa. Analisou-se a faixa etária do paciente ( $p=0,111$ ), o número prévio de quimioterapia ( $p=0,548$ ), o sexo do doador ( $p=0,749$ ), a fonte de

células ( $p=0,312$ ), o tipo de condicionamento ( $p= 0,927$ ), uso de imunossupressor ( $p= 0,174$ ), a profilaxia de DECHa ( $p=0,441$ ), o óbito nos primeiros 100 dias ( $p=0,030^{**}$ ), o grau de mucosite ( $p=0,949$ ), a recuperação de granulócitos ( $p=0,091$ ), o escore HCT-CI ( $p=0,731$ ), a ICS em 30 dias ( $p=0,874$ ) e o resultado da hemocultura ( $p= 0,470$ ).

Analisando-se os dados encontrados, óbito em 100 dias obteve um valor de  $p$  significativo ( $<0,05$ ). Observa-se que os pacientes que apresentaram DECHa tiveram menor chance de evoluírem para o óbito em relação aos que não tiveram essa condição, o que pode ser explicado pelo subgrupo de pacientes que não apresentaram recuperação de granulócitos e que foram a óbito precocemente (via de regra, pacientes que não recuperam granulócitos após o TCTH não apresentam DECHa).

O objetivo principal deste estudo foi o de se avaliar a associação entre ICS e o diagnóstico de DECHa, o que não foi observado. Estratificando-se os graus de DECHa para análise, o resultado foi não significativo entre ICS nos primeiros 30 dias e o diagnóstico de DECHa graus II-IV ( $p=0,1861$ ) e DECHa graus III-IV ( $p=1,000$ ). Analisou-se, também, a associação entre o diagnóstico de ICS nos primeiros 10 dias de pós-TCTH e o de DECHa, com resultado igualmente negativo ( $p=0,201$ ).

Foi realizada análise de regressão logística; no entanto, o ajuste do modelo não se mostrou adequado. Esses resultados sugerem que existam outras variáveis que não foram consideradas neste estudo que possa explicar o diagnóstico de DECHa ou, alternativamente, que a amostra não tenha sido adequada para se analisar esses eventos.



Poutsiaka e Blennow demonstraram associação entre ICS até 10 dias de pós-TCTH com DECHa graus II-IV e Sano demonstrou associação de ICS até 30 dias de pós-TCTH com DECHa graus III-IV, o que não foi demonstrado em nossas análises. Há que se questionar o motivo dos resultados conflitantes, pelo menor número de TCTH não aparentados, ou, possivelmente, pelo maior número de infecções por germes Gram-negativos, visto ser a presente população proveniente de um país em desenvolvimento.

Não foi possível a coleta de outras variáveis potencialmente relevantes para a presente análise, tais como infecção e uso de antibiótico prévio ao transplante, grupo ABO do receptor e do doador de células-tronco hematopoiéticas, sorologia de CMV do doador, visto que a coleta dos dados foi feita de forma retrospectiva.

Diante das análises, estamos frente a uma população submetida ao alo-TCTH no HC-UFMG de 2011 a 2016, com número elevado de ICS por germes Gram-negativos em relação ao da literatura, o que evidencia a necessidade de melhoria dos cuidados com infecção. Entretanto, os dados de óbito em 100 dias não foram superiores aos encontrados por Poutsiaka.

Não foi encontrada associação entre ICS e DECHa na população avaliada, o que realça a necessidade de novos estudos, preferencialmente prospectivo e multicêntricos.

## 7 LIMITAÇÕES

- Estudo retrospectivo, logo, não há controle sobre o experimento e grupo controle de difícil manuseio;
- Perda das informações;
- Confiabilidade das informações de prontuário;
- Estudo unicêntrico;
- Amostra limitada.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços em relação à imunossupressão no alo-TCTH, ainda há um índice elevado de DECHa, gerando morbimortalidade para o paciente transplantado. A ICS é uma realidade para esses pacientes, principalmente no período de neutropenia. Estudar a DECHa e suas possíveis causas, além de sua relação com ICS é importante para melhorar o manejo desses pacientes. No nosso estudo, não encontramos associação entre ICS e DECHa. Entretanto, tivemos um número elevado de infecções por germes Gram-negativos em relação ao de países desenvolvidos. É necessário, pois, que estudos prospectivos e multicêntricos sejam realizados na população de países em desenvolvimento como o Brasil para se comprovar, ou não, a associação entre tais complicações no contexto do alo-TCTH.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDEN CALANTOG, BS et al. A Prospective Study to Assess In Vivo Optical Coherence Tomography Imaging for Early Detection of Chemotherapy- Induced Oral Mucositis. **Gan No Rinsho**, v. 45, n. 4, p. 22–27, 2013. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L14748041%0Ahttp://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EMBASE&issn=00214949&id=doi:&atitle=Carcinoma+of+the+colon+associated+with+diffuse+metastatic+leptomeningeal+carcinomatosis+%28D>>.

ANAGNOSTOPOULOS, Athanasios; GIRALT, Segio. Critical review on non-myeloablative stem cell transplantation (NST). **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 44, n. 2, p. 175–190, 2002.

ATILLA, Erden et al. A review of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantations. **Infection**, v. 45, n. 4, p. 403–411, 2017.

BACIGALUPO, Andrea et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 15, n. 12, p. 1628–1633, 2009.

BARRETTA, Lidiane Miotto et al. Complications of central venous catheter in patients transplanted with hematopoietic stem cells in a specialized service. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692016000100331&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692016000100331&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>.

BATTIWALLA, Minoo; BARRETT, John. Allogeneic transplantation using non-myeloablative transplant regimens. **Best Practice and Research: Clinical Haematology**, v. 14, n. 4, p. 701–722, 2001.

BEELEN, D W et al. Transplantation of filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling or alternative family donors in patients with hematologic malignancies: a prospective comparison on clinical outcome, immune reconstitution, and hematopoietic c. **Blood**, v. 90, n. 12, p. 4725–4735, 1997.

BLENNOW, O. et al. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. **Transplant Infectious Disease**, 2014.

BLENNOW, O.; MATTSSON, J.; REMBERGER, M. **Pre-engraftment blood stream infection is a risk factor for acute GVHD grades II-IV. Bone Marrow Transplantation**. [S.l: s.n.], 2013

BORTIN, Mortimer M. **A compendium of reported human bone marrow transplants**. . [S.l.]: Transplantation. , 1970

CARELLA, Angelo M.; GIRALT, Sergio; SLAVIN, Shimon. Low intensity regimens with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment of hematologic neoplasia. **Haematologica**, v. 85, n. 3, p. 304–313, 2000.

CATCHPOOLE, Elizabeth M. et al. Early Blood Stream Infections after BMT are Associated with Cytokine Dysregulation and Poor Overall Survival. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 7, p. 1360–1366, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.025>>.

D'SOUZA A, Fretham C. **Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2017**. . [S.l.]: Available at: <http://www.cibmtr.org>. , 2017

DANDOY, C. E. et al. Bacterial bloodstream infections in the allogeneic hematopoietic cell transplant patient: New considerations for a persistent nemesis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 52, n. 8, p. 1091–1106, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2017.14>>.

FREIFELD, Alison G. et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 4, p. 427–431, 2011.

FUJI, Shigeo; KAPP, Markus; EINSELE, Hermann. Possible Implication of Bacterial Infection in Acute Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Frontiers in Oncology**, 2014.

GIRALT, Sergio et al. Reduced Intensity Conditioning Regimen Workshop - Defining

The Dose Spectrum: **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 27, n. 3, p. 417–428, 2009.

GLUCKSBERG, H. et al. Clinical Manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. **Transplantation**, v. 18, n. 4, 1974.

GOREN SAHIN, Deniz; ARAT, Mutlu. Peripheral blood stem cell collection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Practical implications after 200 consequent transplants. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 56, n. 6, p. 800–803, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2017.11.009>>.

GUDIOL, C et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 49, n. 6, p. 824–830, 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2014.37>>.

HOLTAN, Shernan G.; MARCELO, Pasquini; WEISDORF, Daniel J. **Acute graft-versus-host disease: A bench-to-bedside update**. **Blood**. [S.l: s.n.], 2014

IMAD A. TABBARA, KATHY ZIMMERMAN, CONNIE MORGAN, Zeina Nahleh. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **arch intern med**, v. 162, p. 1558–1566, 2002.

KAMBHAM, Neeraja; HIGGINS, John P; SUNDRAM, Uma. Hematopoietic Stem Cell

Transplantation : Graft Versus Host Disease and Pathology of Gastrointestinal Tract , Liver, and Lung. **Advances in anatomic pathology**, v. 21, n. 5, p. 301–320, 2014.

KWON, Jae Cheol et al. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections in hematology wards: One year experience at the catholic blood and marrow transplantation center. **Infection and Chemotherapy**, v. 45, n. 1, p. 51–61, 2013.

LORENZ, E; UPHOFF, D; REID, TR; SHELTON, R; SHELTON, E; Modification of Irradiation in- Jury in Mice and Guinea Pigs By Bone Marrow Injections. n. July, p. 1–3, 1951.

MAGENAU, John; RUNAAS, Lyndsey; REDDY, Pavan. **Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. British Journal of Haematology**. [S.l: s.n.]. , 2016

MAJHAIL, Navneet S et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation HHS Public Access. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 21, n. 11, p. 1863–1869, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830270/pdf/nihms-770692.pdf>>.

MUNOZ, J. Concise Review : Umbilical Cord Blood Transplantation : Past , Present , and Future. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 3, p. 1435–1443, 2014.



NAOUM, Flávio A. et al. Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, n. 2, p. 91–96, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842002000200005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000200005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

NASSEREDDINE, SAMAH et al. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. **Anticancer Research**, 2017.

NHSN. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual. n. January 2018, 2018. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf)>.

NIEDERWIESER, Dietger et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity Worldwide in 2012 and a SWOT Analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group (WBMT) including the global survey. v. 51, n. 6, p. 778–785, 2016.

NUCCI, Marcio; MAIOLINO, Angelo. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina**, p. 278–293, 2000.

OMRANI, Ali S.; ALMAGHRABI, Reem S. Complications of hematopoietic stem cell transplantation: Bacterial infections. **Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 10, n. 4, p. 228–232, 2017. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.018>>.

ORVAIN, Corentin et al. Allogeneic stem cell transplantation recipients requiring intensive care: time is of the essence. **Annals of Hematology**, v. 97, n. 9, p. 1601–1609, 2018.

PACZESNY, Sophie et al. A biomarker panel for acute graft-versus-host disease. **Blood**, v. 113, n. 2, p. 273–278, 2009.

PASSWEG, J. R. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. **Bone Marrow Transplantation**, 2016.

PATON, Eduardo Ja; COUTINHO, Marina A; VOLTARELLI, Júlio C. Diagnóstico e tratamento de complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoéticas. **Medicina, Ribeirão Preto**, p. 33: 264-277, 2000. Disponível em: <[http://revista.fmrp.usp.br/2000/vol33n3/diagnostico\\_tratamento.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2000/vol33n3/diagnostico_tratamento.pdf)>.

PÉREZ-SIMÓN, J. A. et al. Chimerism and minimal residual disease monitoring after reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic transplantation. **Leukemia**, v. 16, n. 8, p. 1423–1431, 2002.

POUTSIKA, D. D. et al. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. **Bone Marrow Transplantation**, 2011.

PRIZE, Nobel; THOMAS, Donnall. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511-533. **Blood**, v. 128, n. 20, p. 2373, 2016.

RAHMATINEJAD, Zahra; REIHANI, Hamidreza; TOHIDINEZHAD, Fariba. Predictive performance of the SOFA and mSOFA scoring systems for predicting in-hospital mortality in the emergency department. **American Journal of Emergency Medicine**, p. #pagerange#, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.011>>.

SANO, Hirozumi et al. Early blood stream infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a risk factor for acute grade III-IV GVHD in children and adolescents. **Pediatric Blood & Cancer**, p. e26821, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26821>>.

SINGH, Anurag K.; MCGUIRK, Joseph P. **Allogeneic stem cell transplantation: A historical and scientific overview. Cancer Research**. [S.l: s.n.], 2016

SONIS, Stephen T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. **Cancer**, v. 100, n. S9, p. 1995–2025, 2004. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20162>>.

SORROR, Mohamed L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. **Blood**,

2005.

TEIXEIRA, Gustavo Machado; BITTENCOURT, Henrique; MACEDO, Antonio Vaz De. Assessing the Influence of Different Comorbidities Indexes on the Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Developing Country. **Plos one**, p. 1–10, 2015.

TESHIMA, Takanori; REDDY, Pavan; ZEISER, Robert. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. 2016.

TRANSPLANTES, Registro Brasileiro De. Rbt (2010-2017). 2017. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>>.

TYNDALL, Alan Sam; MILILKIAN. Bone Marrow Transplantation. **Clinical Rheumatology**, v. 13, n. 4, p. 111–120, 1999.

WEIDEN, Paul L. Allogeneic bone marrow transplantation. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 19, n. 3, p. 173–186, 1983.

WINGARD, John R.; HSU, Jack; HIEMENZ, John W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 25, n. 1, p. 101–116, 2011.

YEMIŞEN, Mücahit et al. The Changing Epidemiology of Bloodstream Infections and Resistance in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. **Turkish Journal of Hematology**, v. 33, n. 3, p. 216–222, 2016. Disponível em: <[http://www.journalagent.com/z4/download\\_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-96462](http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-96462)>.

## 10 ANEXOS

**ANEXO A: Hematopoietic cell Transplantation – specific comorbidity index** (Índice de comorbidade específico para transplante de células hematopoiéticas)

COMORBIDADES	ESCORE
<b>Arritmia</b> Fibrilação atrial Flutter atrial Doença do nó sinusal Arritmias ventriculares	1
<b>Doenças cardiovasculares degenerativas</b> Doença coronariana com acometimento de um ou mais vasos e necessidade de tratamento stent ou bypass Infarto agudo do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Fração de ejeção ventricular igual ou inferior a 50%	1
<b>Doença valvar cardíaca*</b>	3
<b>Hipertensão arterial</b> Qualquer estágio	0
<b>Diabetes mellitus</b> Com necessidade de tratamento farmacológico ou com insulina	1
<b>Diabetes mellitus</b> Controlado com dieta	0
<b>Doença vascular cerebral</b> Acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico Ataque Isquêmico encefálico transitório	1
<b>Obesidade</b> Índice de massa corpórea maior que 35 kg/m <sup>2</sup>	1
<b>Sobrepeso</b> Índice de massa corpórea entre 25 e 35 kg/m <sup>2</sup>	0
<b>Doença pulmonar moderado</b> Volume expiratório forçado no primeiro segundo entre 66 a 80%; Capacidade de difusão de monóxido de carbono corrigido pela hemoglobina entre 66-80%	2
<b>Doença pulmonar grave</b> Volume expiratório forçado no primeiro segundo - 65% Capacidade de difusão de monóxido de carbono - 65%	3

<b>Doença inflamatória intestinal</b> Doença de Crohn Retocolite ulcerativa	1
<b>Doença hepática leve (g/dl)</b> Hepatite crônica Bilirrubina total sérica: 0,7 a 1,0 Aspartato aminotransferase 34 a 87 Alanina aminotransferase 28 a 70	1
<b>Doença hepática moderada/grave (g/dl)</b> Cirrose hepática Bilirrubinas total sérica maior que 1 Aspartato aminotransferase maior que 87 Alanina aminotransferase maior que 70	3
<b>Doença renal leve (mg/dl)</b> Creatinina sérica entre 1.3 a 2.0	0
<b>Doença renal (mg/dl)</b> Creatinina sérica superior a 2 Terapia dialítica Transplante renal prévio	2
<b>Doença reumatológica</b> Lupus eritematoso sistêmico Artrite reumatoide Doença mista do tecido conjuntivo Polimiosite Dermatopolimiosite Polimialgia reumática	2
<b>Tumores sólidos**</b> Tratamento prévio para tumores, em qualquer época, que requereu tratamento cirúrgico, quimioterapia e/ou radioterapia	3
<b>Infecção</b> Requerendo continuação do tratamento antimicrobiano antes, durante e após o regime de condicionamento	1
<b>Úlcera péptica</b> Confirmado por endoscopia e com necessidade de tratamento	2
<b>Distúrbios psiquiátricos</b> Depressão que necessitou de consulta médica e tratamento específico Ansiedade que necessitou de consulta médica e tratamento específico Esquizofrenia	1
<b>TOTAL</b>	

Fonte: (SORROR et al., 2005)

\* Todas as valvulopatias, exceto prolapso mitral assintomático.

\*\* Todos os tumores sólidos, exceto os carcinomas escamoso e basocelular de pele.

**ANEXO B: Sequential Organ Failure Assessment Score – SOFA** (Escore sequencial de falência orgânica)

SOFA Score	0	1	2	3	4
<b>Respiração</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>400	<400	<300	<200	<100
<b>Coagulação</b> Plaquetas (G/l)	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Fígado</b> Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
<b>Cardiovascular</b> Hipotensão	PAM > 70	PAM <70	Dopamina ≤5	Dopamina >5 ou norepinefrina ≤ 0.1	Dopamina >15 ou norepinefrina >0.1
<b>SNC</b> Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dl) ou débito urinário(ml/dia)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 ou <500	>5 ou <200

Fonte: (ORVAIN et al., 2018)

**Legenda:** SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*, PaO<sub>2</sub>: Pressão arterial de oxigênio, FiO<sub>2</sub>: Frações inspiradas de oxigênio, MmHg: milímetro de mercúrio, G/l: grama por litro, Mg/dl: miligrama por decilitro PAM: pressão arterial média SNC: sistema nervoso central



**ANEXO C:** Classificação da gravidade de mucosite

Grau da mucosite	Descrição
0 – Negativa	Sem alterações
1 – Leve	Eritema, irritação e dor
2 – Moderada	Eritema, úlceras, capaz de ingerir alimentos sólidos
3 - Severa	Úlceras, requer dieta líquida
4 – Risco de vida	Úlceras severas, requer dieta parenteral e/ou intubação orotraqueal
5 - Morte	Morte devido a toxicidade

Adaptado de: (ALDEN CALANTOG et al., 2013)

**ANEXO D: Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal De Minas Gerais.**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação da prevalência e da relação entre infecção da corrente sanguínea precoce e a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda grau II a IV em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas em um hospital universitário de Belo Horizonte de 2011 a 2016.

**Pesquisador:** Helena Duanli

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 81363517.7.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.510.458

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de estudo coorte retrospectiva que irá avaliar, por meio de caso-controle, se a infecção da corrente sanguínea precoce (ICS) é fator de risco (associado ao desenvolvimento de) para doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECH-a) grau II a IV em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH) em um hospital universitário de Belo Horizonte de 2011 a 2016. Para tal, os pesquisadores propõem comparar os casos (pacientes com DECH-a) com os controles (pacientes sem DECH-a) e avaliar a ICS precoce como variável associada (possível causal). Quatro grupos serão avaliados:

- Grupo 1: Pacientes adultos submetidos ao alo-TCTH no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG com infecção de corrente sanguínea precoce confirmada e com DECH-a II a IV.
- Grupo 2: Pacientes adultos submetidos ao alo-TCTH no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG com infecção de corrente sanguínea confirmada sem DECH-a grau II a IV.
- Grupo 3: Pacientes adultos submetidos ao alo-TCTH no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG sem infecção de corrente sanguínea confirmada e com DECH-a grau II a IV.
- Grupo 4: Pacientes adultos submetidos ao alo-TCTH no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG sem infecção de corrente sanguínea confirmada sem DECH-a grau II a IV.

Os dados serão adquiridos através dos prontuários, sistema de exames laboratoriais e de

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/N 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4562 **E-mail:** [cep@prop.ufmg.br](mailto:cep@prop.ufmg.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.810.455

prescrição, valorizando o período do início do condicionamento até o dia 100 pós alo-TCTH. Como a coleta de dados será retrospectiva, os pesquisadores dispensam o TCLE com a garantia de anonimização da coleta de dados.

Como critério de inclusão os pesquisadores elencam: pacientes submetidos ao primeiro alo-TCTH no hospital das Clínicas da UFMG de 2011 a 2016; faixa etária acima de 18 anos de idade; pacientes submetidos ao primeiro alo-TCTH em que a fonte de células tronco seja medula ou células tronco periféricas. E entre os critérios de exclusão estão: pacientes pediátricos submetidos a alo-TCTH no Hospital das Clínicas da UFMG de 2011 a 2016; pacientes submetidos a alo-TCTH no Hospital das Clínicas da UFMG no período de 2011 a 2016 que o prontuário não possa ser acessado; pacientes submetidos ao alo-TCTH no Hospital das Clínicas da UFMG que utilizaram como fonte de células tronco o sangue de cordão umbilical; pacientes submetidos a novo alo-TCTH no Hospital das Clínicas da UFMG.

Na metodologia de análise de dados, os pesquisadores informam que os formulários de coleta serão feitos exclusivamente para este estudo e os dados serão analisados em softwares de estatística sem quaisquer informações que identifique o paciente. Estes dados não serão utilizados em estudo posterior. E a hipótese a ser testada é: existe associação positiva entre a infecção de corrente sanguínea precoce e posterior aparecimento de DECHA em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco?

Como referencial teórico os pesquisadores informam que o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) é uma terapia utilizada para diversas condições médicas que resultam em falha da medula óssea e para doenças malignas hematológicas e ressaltam que existem três tipos de transplantes: autólogo (auto-TCTH), onde o paciente é o próprio doador, alogênico (alo-TCTH), quando um indivíduo compatível é o doador, que poderá ser um membro da família, um voluntário ou células de cordão umbilical e raramente, o paciente pode ter um irmão gêmeo idêntico permitindo um transplante singênico.

O TCTH, infelizmente, está associado a um grande comprometimento das barreiras de defesa imunológicas do indivíduo e da imunidade inata e adquirida, secundário à doença de base do paciente, ao tratamento imunossupressor prévio, à quimioterapia para o transplante e aos agentes imunossupressores para evitar doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). O grau de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2ª Ad 51.2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4502 E-mail: coep@orpq.ufmg.br

Continuação do Protocolo 3.510.450

comprometimento imunológico varia de acordo com o tipo de transplante e ao longo do tempo.

Por sua vez, a DECH-a é um processo imune-mediado, envolvendo os linfócitos T do doador em resposta a antígenos do receptor com desregulação da cascata inflamatória após o alo-TCTH e manifesta-se geralmente nos primeiros 100 dias após o alo-TCTH, tendo como órgãos alvo pele, intestino e fígado. Para diminuir seu risco, a profilaxia com imunossuppressores para depleção de linfócitos T pode ser intensificada, porém, é inevitável que isso eleve o risco de infecção e anule o efeito enxerto contra a leucemia. Infecção bacteriana pode induzir DECH-a considerando a ativação de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e pesquisadores identificaram infecção da corrente sanguínea (ICS) precoce (do início do condicionamento, até 10 dias após a infusão da fonte de células tronco) como fator de risco de DECH-a grau II-IV.

#### Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos descritos pelos autores são os seguintes.

##### Primário:

Avaliar a prevalência de DECH-a e se há relação entre a infecção da corrente sanguínea precoce e o desenvolvimento de DECH-a nos graus de II a IV, em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas no HC-UFMG em Belo Horizonte de 2011 a 2016.

##### Secundário:

1. Avaliar a prevalência de DECH-a em pacientes adultos submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG.
2. Avaliar os fatores de risco para DECH-a em pacientes adultos submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG.
3. Identificar o perfil de microrganismos associados à infecção de corrente sanguínea em pacientes adultos submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas no período de 2011 a 2016 no HC-UFMG.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios descritos no projeto pelos autores são os que se seguem.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Andar CEP: 31270-901  
 Bairro: Unidade Administrativa II  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (51)3409-4592 E-mail: cosp@orpq.ufmg.br



Continuação do Protocolo 2.510.458

#### Riscos

Exposição dos dados dos pacientes em planilhas e formulários. Para isso será realizada codificação dos pacientes com números específicos para o estudo. Em nenhum formulário será usado o nome do paciente de forma a manter o sigilo dos dados. Não serão usadas amostras de qualquer material biológico que tenham sido estocadas.

#### Benefícios

Conhecer a prevalência de ISC e DECHA deste grupo de pacientes que são atendidos no nosso serviço de forma a contribuir para melhorar o serviço e o atendimento de futuros pacientes.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, no qual será avaliado por meio de um caso-controle se ICS é fator de risco (associado ao desenvolvimento de) para DECH-a. O projeto de pesquisa está metodologicamente estruturado para cumprir, eticamente, os objetivos propostos.

Os pesquisadores solicitam dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido uma vez que os dados serão obtidos em prontuários, sistema de exames laboratoriais e de prescrição retrospectivamente, sem a identificação do paciente. Os dados extraídos destas fontes serão transcritos para formulário específico codificado.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e pela Unidade de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; por ambos o referido projeto foi considerado de relevância científica.

O cronograma apresentado prevê início de coleta de dados a partir de 01 de janeiro de 2018, uma vez que o trâmite para aprovação no Comitê de Ética foi previsto para o período de 16 de novembro a 31 de dezembro de 2017. O término da pesquisa está previsto 31 de dezembro de 2018.

Não há informação de patrocínio ou financiamento do projeto de pesquisa. Os autores informam que há custos de R\$200,00 (duzentos reais).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Andar 31205  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3400-4592 E-mail: cosp@proq.ufmg.br

Continuação do Parecer 2.510.450

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos apresentados estão dentro das normas.

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1035679.pdf

foihaderostoassinada.pdf

hc.pdf (diência da Gerência de Ensino e Pesquisa HCUFMG-30 de outubro de 2017)

tmo3.pdf; tmo2.pdf; tmo1.pdf (parecer da Unidade de Gerência de Atenção à Saúde Hematologia e Oncologia, assinada)

cim3.pdf; cim2.pdf; cim1.pdf (parecer do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, datada e assinada em outubro de 2017)

aprovacao2009.pdf (parecer do Comitê de Ética da UFMG, datada e assinada em 11 de novembro de 2009)

carta2.pdf; carta1.pdf (carta de apresentação ao departamento de Clínica Médica, datada e assinada em setembro de 2017)

anteprojetoGVHDA.doc

Foi solicitada a dispensa do TCLE como informado acima no item "Comentários e considerações sobre a pesquisa)

**Recomendações:**

Recomenda-se que o projeto seja aprovado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sou, S.M.J., favorável à aprovação do projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@orq.ufmg.br

Continuação do Parecer 2.510.455

emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1035679.pdf	28/11/2017 22:39:54		Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	28/11/2017 22:38:32	Helena Duani	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	hc.pdf	23/11/2017 07:12:13	Helena Duani	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	tmo3.pdf	23/11/2017 07:11:53	Helena Duani	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	tmo2.pdf	23/11/2017 07:11:40	Helena Duani	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	tmo1.pdf	23/11/2017 07:11:27	Helena Duani	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	clm3.pdf	23/11/2017 07:10:58	Helena Duani	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	clm2.pdf	23/11/2017 07:10:47	Helena Duani	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	clm1.pdf	23/11/2017 07:10:31	Helena Duani	Aceito
Parecer Anterior	aprovacao2009.pdf	23/11/2017 07:10:17	Helena Duani	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta2.pdf	23/11/2017 07:01:21	Helena Duani	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta1.pdf	23/11/2017 07:00:57	Helena Duani	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	anteprojetogvhdia.doc	23/11/2017 06:59:30	Helena Duani	Aceito
Outros	813635177aprovacaoassinada.pdf	23/02/2018 14:59:30	Vivian Resende	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/ 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (51)3400-4502 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.510.458

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 23 de Fevereiro de 2018

---

Assinado por:  
Vivian Resende  
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/ 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4502 E-mail: coep@prpq.ufmg.br



## 11 APÊNDICES

### APÊNDICE A: Formulário de coleta de dados

**Universidade Federal De Minas Gerais  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Clínica Médica  
Serviço de Infectologia e Medicina Tropical**

**Questionário de Coleta de Dados  
Versão: 18/06/2018.**

**Responsável pelo Preenchimento: \_\_\_\_\_  
Data de preenchimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_**

**Projeto: Avaliação da prevalência da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas e sua relação com infecção da corrente sanguínea precoce em um Hospital Universitário de Belo Horizonte - 2011 a 2016**

Identificação do Paciente:
Prontuário:
Gênero: ( ) masculino ( ) feminino
Data de nascimento:
Transplante prévio: sim ( ) não ( )
Tipo de transplante: medula ( ) CTP ( ) Cordão ( )
Sorologia CMV: ( ) IgM e IgG negativos ( ) IgG positivos
Diagnóstico: <input type="checkbox"/> 1 Mieloma múltiplo <input type="checkbox"/> 2 Linfoma de Hodgkin <input type="checkbox"/> 3 Linfoma não Hodgkin <input type="checkbox"/> 4 amiloidose <input type="checkbox"/> 5 LMA <input type="checkbox"/> 6 LLA <input type="checkbox"/> 7 LMC <input type="checkbox"/> 8 Aplasia de medula <input type="checkbox"/> 9 SMD <input type="checkbox"/> 10 Mielofibrose <input type="checkbox"/> 11 Anemia de Fanconi <input type="checkbox"/> 12 Falência medular (não aplasia) <input type="checkbox"/> 13 Outros

Nº de ciclos de quimioterapia antes do TMO: ( ) 1, ( ) 2, ( ) 3, ( ) 4, ( ) 5, ( ) 6
Radioterapia prévia: ( ) sim ( ) não
Data do diagnóstico da doença de base:
Data do TMO:
Condicionamento utilizado: _____ ( ) Bussulfano ( ) Ciclofosfamida ( ) Fludarabina ( ) Melfalano
( ) mieloablativo ( ) não mieloablativo ( ) intensidade reduzida
Doador: ( ) aparentado ( ) não aparentado
Gênero ( ) masc ( ) fem
HLA ( ) sem disparidade ( ) com disparidade
Profilaxia GVHD: _____ Ciclosporina ( ) Metotrexato ( ) Micofenolato mofetila ( ) Outro:
Mucosite grau: 0 - sem alterações ( ) 1 - eritema, irritação, dor ( ) 2 - eritema, úlceras, pode se alimentar com sólidos ( ) 3 - úlceras, requer somente dieta líquida ( ) 4 - impossível a alimentação ( )
Profilaxia antimicrobiana Fluconazol ( ) Micafungina ( ) Aciclovir ( ) Sulfametoxazol-trimetoprima ( ) Outro ( )
Data da pega de neutrófilos: > 500/mm <sup>3</sup>
Data da pega de plaquetas: > 20.000/mm <sup>3</sup> :
Data da admissão hospitalar:
Data da alta hospitalar:
<b>Escore HCT-CI – Exames pré-transplante</b>
Arritmia: ( ) sim ( ) não
Tipo de arritmia
Doença arterial coronariana: ( ) sim ( ) não,
Fração de ejeção do ECO:
Doença inflamatório intestinal: ( ) 1 sim ( ) 2 não
Diabetes com uso de insulina ou hipoglicemiante: ( ) 1 sim ( ) 2 não
Doença cérebro vascular: ( ) 1 sim ( ) 2 não
Doença psiquiátrica: ( ) 1 sim ( ) 2 não
Doença hepática: ( ) 1 sim ( ) 2 não
ALT:
AST:
Bilirrubinas total:

Cirrose: <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Obesidade: <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Peso:
Altura:
Febre de origem indeterminada: <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Imagem pulmonar sugestiva de fungo: <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Outra infecção vigente: <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Doenças reumatológicas: <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Úlcera péptica: <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Doença renal: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Creatinina >2 <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Em diálise? <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Transplante renal prévio? <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Doença pulmonar: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Grave: DLCO ou VEF < 65% ou dispneia em repouso ou uso de O <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Moderado: DLCO ou VEF = 66% - 80% ou dispneia em exercício <b>sem</b> uso de O <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Tumor sólido prévio: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não (excluir câncer de pele não melanoma)
Doença valvar: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
<b>Pós-Transplante</b>
Óbito em 100 dias: <input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não
Data do óbito
Causa da Morte:
Recidiva <input type="checkbox"/>
Infecção <input type="checkbox"/>
Disfunção orgânica não pulmonar <input type="checkbox"/>
DECH aguda <input type="checkbox"/>
DECH aguda <input type="checkbox"/>
Doença pulmonar <input type="checkbox"/>
Outros <input type="checkbox"/>
<b>Eventos Infeciosos</b>
HMC coletadas:
Data da 1ª se negativas:
Se positiva: Data da 1ª positiva
Microrganismo na HMC +:
Classificação: BGN <input type="checkbox"/> BNF <input type="checkbox"/> CGP <input type="checkbox"/> CGN <input type="checkbox"/> Fungo <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/>
Perfil: MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/>
Antibioticoterapia empírica: cefepime <input type="checkbox"/> vancomicina <input type="checkbox"/> meropenem <input type="checkbox"/> anfotericina B <input type="checkbox"/>
Adequado: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/>
<b>Exames no dia da cultura positiva e admissão - SOFA</b>
Creatinina sérica:
Contagem de plaquetas
Lactato:
ALT

AST  
GGT  
Fosfatase Alcalina  
Bilirrubinas

**DECH aguda**

DECHa: sim ( ) não ( )

Data da DECHa:

Grau da DECHa : I ( ) II ( ) III ( ) IV ( )

Local da DECHa: intestino ( ) fígado ( ) pele ( ) TGI alto ( )