

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA PRESENÇA DE COMORBIDADES  
NOS DESFECHOS DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS**

**Belo Horizonte**

**2014**

**Gustavo Machado Teixeira**

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA PRESENÇA DE COMORBIDADES  
NOS DESFECHOS DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS**

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

Orientadora: Suely Meireles Rezende

Co-Orientador: Henrique Neves da Silva Bittencourt

**Belo Horizonte**

**2014**

Teixeira, Gustavo Machado.  
T266a Avaliação do impacto da presença de comorbidades nos desfechos do Transplante Alogênico de células progenitoras hematopoéticas [manuscrito]. / Gustavo Machado Teixeira. -- Belo Horizonte: 2014. 116f.  
Orientador: Suely Meireles Rezende.  
Co-Orientador: Henrique Neves da Silva Bittencourt.  
Área de concentração: Ciências Clínicas.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Comorbidade. 2. Mortalidade. 3. Transplante Homólogo. 4. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Rezende, Suely Meireles. II. Bittencourt, Henrique Neves da Silva. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM : WO 660

## **Universidade Federal de Minas Gerais**

**Reitor:** Jaime Arturo Ramírez

**Vice-reitora:** Sandra Regina Goulart Almeida

**Pró-reitor de pós-graduação:** Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Adelina Martha dos Reis

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Humberto José Alves

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup> Sandhi Maria Barreto

**Sub-coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup> Ana Cristina Cortes

**Chefe do Departamento de Clínica Médica:** Prof. Ricardo de Menezes Macedo

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do**

**Adulto:** Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde do**

**Adulto:** Paulo Caramelli

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

Prof.<sup>a</sup> Teresa Cristina de Abreu Ferrari (Titular)

Prof. Paulo Caramelli (Titular)

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade (Titular)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Suplente)

Prof. Eduardo Garcia Vilela (Suplente)

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho (Titular)

Prof.<sup>a</sup> Flávia Vasques Bittencourt (Suplente)

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso (Titular)

Prof.<sup>a</sup> Sandhi Maria Barreto (Suplente)

Prof. Aloísio Sales da Cunha (Suplente)

Prof.<sup>a</sup> Valéria Maria Azeredo Passos (Titular)

Prof.<sup>a</sup> Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz (Suplente)

Prof.<sup>a</sup> Andréa de Lima Bastos (Discente titular)

Luísa Campos Caldeira Brant (Discente suplente)

Dedico este trabalho a minha família e meus amigos:  
a meus pais e irmãos, pela paciência e por terem dividido  
comigo este sonho;  
a meus amigos, pelo constante apoio

## AGRADECIMENTOS

*“O que a gentileza livremente oferece,  
agradecimentos não podem pagá-lo.”*

John Masefield, 1878-1967

Agradeço a Deus pela oportunidade de realizar este sonho, pela Sua presença viva em minha vida e pela renovação das forças a cada dia para finalizar este projeto.

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Suely Meireles Rezende, e meu co-orientador, Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt, pelo incentivo, pela paciência, pelo grande apoio, pela disponibilidade, pelo compromisso, pela dedicação e parceria que contribuíram para a construção deste trabalho e de meu crescimento profissional e pessoal.

Ao Prof. Enrico Antônio Colosimo pelos ensinamentos em estatística.

A todos os pacientes que possibilitaram a realização deste trabalho.

Quero agradecer a meus colegas da Unidade de Transplantes do HC/UFMG, que muito contribuíram, apoiaram, incentivaram. Sem vocês este trabalho não teria sido realizado.

Em especial quero agradecer a Gláucia Helena Martinho e ao Dr. Antonio Vaz de Macedo, pela colaboração, pelo incentivo, apoio, estímulo e pela disponibilidade que foi muito importante nesta caminhada.

Agradeço e peço desculpas a todos meus amigos pela falta de tempo neste período, mas vocês foram muito importantes me incentivando e apoiando para finalizar esta jornada. Preferi não citar nomes para não cometer injustiças. Obrigado a todos!

## RESUMO

O transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TACPH) é uma opção de tratamento potencialmente curativa para várias doenças hematológicas. Modificações nas terapias imunossupressoras, melhorias nos cuidados de suporte clínico e a introdução dos regimes de intensidade reduzida (RIC) permitiram a expansão das indicações de TACPH. O TACPH, no entanto, ainda apresenta elevada morbimortalidade, sendo a presença de comorbidades um dos fatores prognósticos. O “*Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*” (HCT-CI) proporcionou melhor previsão da mortalidade relacionada ao transplante (MRT) em relação às comorbidades. O presente estudo objetivou avaliar o HCT-CI e o “*Adult Comorbidity Evaluation*” (ACE-27) como preditores de desfechos clínicos após o TACPH. Foram incluídos, prospectivamente, adultos com doença maligna ou não maligna hematológica, que foram submetidos ao primeiro TACPH relacionado ou não relacionado, e que receberam células progenitoras hematopoéticas de aspirado de medula (CPHMO) ou de sangue periférico (CPHSP). As variáveis foram: HCT-CI, ACE-27 e ACE-27 modificado (excluída neoplasia hematológica), tipo de doença primária, tipo de fonte de enxerto, tipo de doador, tipo de regime de condicionamento e uso do alemtuzumabe associado ao regime de condicionamento. O índice de risco doença neoplásica/*status* doença (RD/SD) proposto por Armand foi avaliado exclusivamente na incidência de recidiva. Os desfechos clínicos compreenderam: incidência cumulativa de recuperação de granulócitos (RG) e de plaquetas (RP), síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS), doença do enxerto contra hospedeira (DECH) aguda e crônica, recidiva, mortalidade relacionada ao transplante (MRT), sobrevida livre de evento (SLE) e geral (SG). Um total de 99 pacientes foi avaliado, com mediana de idade de 38 anos (18-65 anos), 60,6% eram do sexo masculino. O HCT-CI  $\geq 3$  compreendeu 8% dos casos. As neoplasias equivaleram a 75,8% das indicações de TACPH. O HCT-CI, ACE-27 e ACE-27 modificado não se associaram com os desfechos do TACPH. Em conclusão, nenhum dos índices de comorbidades avaliados influenciou os diferentes desfechos pós-TACPH nessa população. Fatores relacionados ao pequeno tamanho da amostra podem ter contribuído para esses resultados.

**Palavras-Chave:** Índices comorbidade, mortalidade relacionada ao transplante, desfechos clínicos do transplante alogênico, *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*, *Adult Comorbidity Evaluation*.

## ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is a potentially curative treatment option for many different hematological diseases. Modifications in immunosuppressive therapies, improvements in clinical support care, and the introduction of reduced-intensity regimens (RIC), have led to increasing AHSCT recommendations. Nevertheless, AHSCT continues to have high morbimortality rates, the presence of comorbidities being one of the prognostic factors. The “Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index” (HCT-CI) provided better prediction of transplant related mortality (TRM) in relation to comorbidities. The present study set out to assess the HCT-CI and the “Adult Comorbidity Evaluation” (ACE-27) as predictors of clinical outcomes post-AHSCT. In the study, we prospectively included adults with malignant or non-malignant hematological diseases, who underwent the first related or unrelated AHSCT and who received hematopoietic stem cells from bone marrow aspiration or peripheral blood. The variables were: HCT-CI, ACE-27 and modified ACE-27 (excluding hematological malignancies), type of primary disease, donor, graft source, conditioning regimen and the use of alemtuzumab. Armand’s neoplastic disease/disease status index was exclusively assessed in the incidence of relapse. Clinical outcomes included: cumulative incidence of platelet (PR) and granulocyte recovery (GR), sinusoidal obstructive syndrome (SOS), acute and chronic graft versus host disease (GVHD), relapse, transplant-related mortality (TRM), event free survival (EFS) and overall survival (OS). A total 99 patients were assessed and the median age was 38 years (18-65 years), 60.6% were male. HCT-CI  $\geq 3$  corresponded to 8% of cases and hematological malignancies accounted for 75.8% of the recommendations for AHSCT. HCT-CI, ACE-27 and modified ACE-27 were not associated with the AHSCT outcomes. In conclusion, none of the comorbidity indexes assessed influenced the different post-AHSCT outcomes in this population. Factors related to the small sample size could have contributed to these results.

**Keywords:** Comorbidity indexes, transplant related mortality, allogeneic transplant clinical outcomes, Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index, Adult Comorbidity Evaluation.

## LISTA DE TABELAS

### Tabela da revisão de literatura

<b>Tabela 1</b>	Estudos prévios que avaliaram o HCT-CI como preditor de mortalidade relacionada ao transplante e sobrevida geral no transplante alogênico.....	31
-----------------	--	----

### Tabelas do artigo

<b>Tabela 1</b>	Características da população .....	59
<b>Tabela 2</b>	Resultado da análise multivariada .....	60

## LISTA DE APÊNDICES

<b>APÊNDICE A</b>	Termo de consentimento informado .....	77
<b>APÊNDICE B</b>	Formulário de coleta do índice <i>Adult Comorbidity Evaluation</i> .....	79
<b>APÊNDICE C</b>	Formulário de coleta segundo o <i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i> .....	84
<b>APÊNDICE D</b>	Formulário de coleta de dados .....	85
<b>APÊNDICE E</b>	Tabela da análise univariada dos desfechos clínicos após o transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas .....	93
<b>APÊNDICE F</b>	Tabela da análise multivariada dos desfechos clínicos após o transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas .....	95
<b>APÊNDICE G</b>	Tabela das características dos pacientes .....	96

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO A</b>	Estadiamento e graduação da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda de acordo com o local de acometimento .....	101
<b>ANEXO B</b>	Manifestações clínicas de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica .....	102
<b>ANEXO C</b>	<i>Charlson's Comorbidity Index</i> .....	104
<b>ANEXO D</b>	<i>Adult Comorbidity Evaluation</i> .....	106
<b>ANEXO E</b>	<i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)</i> .....	111
<b>ANEXO F</b>	Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais .....	113
<b>ANEXO G</b>	Índice de doença neoplásica/ <i>status</i> doença neoplásica .....	114
<b>ANEXO H</b>	Declaração de obtenção de título de mestre em Ciências da Saúde: Ciências aplicadas à saúde do adulto .....	115
<b>ANEXO I</b>	Ata da defesa da dissertação .....	116

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ABNT</b>	Associação Brasileira de Normas Técnicas
<b>ACE-27</b>	<i>Adult Comorbidity Evaluation</i>
<b>ACE-27mod</b>	<i>Adult Comorbidity Evaluation</i> modificado
<b>AgCMV</b>	Antigenemia citomegalovírus
<b>ALZ</b>	Alemtuzumabe
<b>AMA</b>	Risco doença neoplásica / <i>status</i> doença alto ou muito alto
<b>Auto-TCPH</b>	Transplante de células progenitoras hematopoéticas autólogo
<b>BI</b>	Risco doença neoplásica / <i>status</i> doença baixo ou intermediário
<b>BIREME</b>	Biblioteca regional de medicina
<b>CCI</b>	<i>Charlson's Comorbidity Index</i>
<b>CD4</b>	<i>Cluster of differentiation 4</i>
<b>CD34</b>	<i>Cluster of differentiation 34</i>
<b>CD52</b>	<i>Cluster of differentiation 52</i>
<b>CI</b>	Incidência cumulative
<b>CIBMTR</b>	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Reserch</i>
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>CPH</b>	Células progenitoras hematopoéticas
<b>CPHMO</b>	Células progenitoras hematopoéticas coletadas por aspiração de medula óssea
<b>CPHSCUP</b>	Células progenitoras hematopoéticas provenientes de sangue de cordão umbilical e placentário
<b>CPHSP</b>	Células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico
<b>D+100</b>	Centésimo dia pós-transplante
<b>DECH</b>	Doença do enxerto contra o hospedeiro
<b>DECHa</b>	Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda
<b>DECHcr</b>	Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica
<b>DLCO</b>	Capacidade de difusão de monóxido de carbono
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>EORTC</b>	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>

<b>F</b>	Feminino
<b>FEVE</b>	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>HC-UFMG</b>	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
<b>HIV +</b>	Vírus da imunodeficiência humana positivo
<b>HLA</b>	Antígenos leucocitários humanos
<b>ICC</b>	Insuficiência cardíaca congestiva
<b>ICT</b>	Irradiação corporal total
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IC95%</b>	Intervalo confiança 95%
<b>LH</b>	Linfoma Hodgkin
<b>LLA</b>	Leucemia linfóide aguda
<b>LMA</b>	Leucemia mieloide aguda
<b>LMC</b>	Leucemia mieloide crônica
<b>LNH</b>	Linfoma não Hodgkin
<b>MA</b>	Regime de condicionamento mieloablativo
<b>M</b>	Masculino
<b>MRT</b>	Mortalidade relacionada ao transplante
<b>N</b>	Não
<b>NA</b>	Não se aplica
<b>NMDP</b>	<i>National Marrow Donor Program</i>
<b>NR</b>	Doador não relacionado
<b>p</b>	Valor de p
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Pressão de dióxido de carbono arterial
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>pO<sub>2</sub></b>	Pressão de oxigênio arterial
<b>R</b>	Doador relacionado
<b>RIC</b>	Regime de condicionamento de intensidade reduzida
<b>RD/SD</b>	Índice de doença neoplásica/ <i>status</i> doença
<b>RG</b>	Recuperação de granulócitos
<b>RP</b>	Recuperação de plaquetas
<b>S</b>	Sim
<b>SG</b>	Sobrevida geral
<b>SIDA</b>	Síndrome da imunodeficiência adquirida

<b>SLE</b>	Sobrevida livre de eventos
<b>SMD</b>	Síndrome mielodisplásica
<b>SOS</b>	Síndrome obstrutiva sinusoidal
<b>t(9;22)</b>	Translocação (9;22)
<b>TACPH</b>	Transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas
<b>TCPH</b>	Transplante de células progenitoras hematopoéticas
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>UT</b>	Unidade de transplante
<b>VEF-1</b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	20
2.1	Transplante de células progenitoras hematopoéticas .....	20
2.2	Tipos de transplante .....	20
2.3.	Regimes de condicionamento .....	21
2.4	Fontes de enxerto .....	23
2.5	Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro .....	24
2.6	Outras complicações do transplante .....	26
2.6.1	<i>Complicações infecciosas</i> .....	26
2.6.2	<i>Síndrome obstrutiva sinusoidal</i> .....	26
2.6.3	<i>Cistite hemorrágica</i> .....	27
2.7	Comorbidades e transplante alogênico .....	27
3	JUSTIFICATIVA .....	33
4	OBJETIVOS .....	35
4.1	Objetivo principal .....	35
4.2	Objetivos específicos.....	35
5	MATERIAIS E MÉTODOS .....	37
5.1	Desenho do estudo .....	37
5.2	População .....	37
5.2.1	<i>Critérios de inclusão</i> .....	37
5.2.2	<i>Critérios de exclusão</i> .....	37
5.3	Local do estudo .....	37
5.4	Variáveis .....	38
5.4.1	<i>Doença primária</i> .....	38
5.4.2	<i>Tipo de doador</i> .....	38
5.4.3	<i>Fonte de enxerto</i> .....	39
5.4.4	<i>Regime de condicionamento</i> .....	39
5.4.5	<i>Comorbidades e índices de comorbidade</i> .....	39
5.5	Desfechos .....	40
5.5.1	<i>Recuperação da hematopoese</i> .....	40
5.5.2	<i>Síndrome obstrutiva sinusoidal</i> .....	41
5.5.3	<i>Doença do enxerto contra o hospedeiro</i> .....	41
5.5.4	<i>Recidiva</i> .....	41
5.5.5	<i>Mortalidade relacionada ao transplante</i> .....	42
5.5.6	<i>Sobrevida livre de eventos</i> .....	42
5.5.7	<i>Sobrevida geral</i> .....	42
5.6	Análise estatística .....	42
5.7	Terapias de suporte e de cuidado aos pacientes .....	43
5.7.1	<i>Medidas preventivas de infecções</i> .....	43
5.7.1.1	Prevenção de infecções bacterianas .....	43
5.7.1.2	Prevenção de <i>Pneumocytis jirovecii</i> .....	44
5.7.1.3	Prevenção antiviral .....	44
5.7.1.4	Prevenção de infecções fúngicas .....	44
5.7.1.5	Prevenção de reativação de citomegalovírus .....	45

5.7.2	<i>Prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda</i> .....	45
6	<b>ARTIGO</b> .....	47
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	65
	<b>APÊNDICES</b> .....	77
	<b>ANEXOS</b> .....	101

## **1. INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TACPH) é utilizado como uma terapia curativa para doenças neoplásicas hematológicas (leucemia mieloide aguda, leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide crônica, síndrome mielodisplásica, linfomas, etc.) ou não neoplásicas (anemia aplásica grave, anemia de Fanconi, anemia falciforme, talassemia, dentre outras), bem como doenças do sistema imunológico (imunodeficiência combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich) e doenças de depósito como a síndrome de Hurler e a adrenoleucodistrofia (HOROWITZ, 2009).

O TACPH, entretanto, está associado a uma série de complicações de gravidade variável, algumas potencialmente letais. Essas complicações advêm: (i) dos regimes de condicionamento para o transplante, em especial os que incluem altas doses de quimioterapia associada ou não a radioterapia, o chamado de regime mieloablativo (MA), que apresentam toxicidade a curto e longo prazo sobre diversos órgãos, principalmente fígado, intestinos, rins, coração e pulmões (DIACONESCU *et al.*, 2004; SORROR *et al.*, 2004); (ii) da imunossupressão prolongada e intensa decorrente da lenta reconstituição imunológica pós-transplante assim como da profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que predispõe ao aparecimento de diferentes tipos de infecções (BOECKH *et al.*, 2004; JUNGHANSS *et al.*, 2002); e (iii) do próprio enxerto, cujos linfócitos podem desencadear a DECH (SOCIÉ; BLAZAR, 2009).

O termo comorbidade refere-se a qualquer entidade clínica adicional existente ou que poderá ocorrer durante o curso clínico de um paciente com uma doença primária (FEINSTEIN, 1970). A presença de comorbidades pode afetar o planejamento e/ou o desfecho de terapias. Além disso, é um fator importante de exclusão de pacientes em ensaios clínicos (DJUNIC *et al.*, 2012a; DJUNIC *et al.*, 2012b).

O envelhecimento da população mundial é uma realidade e acarreta um aumento no número de doenças crônicas (GIJSEN *et al.*, 2001). Em 1990, na Europa ocidental, Japão, América do Norte e Austrália, a proporção de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos compreendia entre 11% e 18%. Para 2025, a expectativa de indivíduos nessa faixa etária é de

19% a 26% (U. S. BUREAU OF THE CENSUS, 1992). Os registros de câncer demonstram que a prevalência de comorbidades aumenta com o envelhecimento, ocorrendo em 12% dos pacientes com idade inferior a 45 anos e 60% nos maiores de 75 anos (COEBERGH *et al.*, 1999). Por muito tempo, a idade cronológica foi considerada como um fator prognóstico importante para o TACPH e valores arbitrários de idade foram estabelecidos como critérios para a realização do transplante e utilização de MA (BOLWELL, 2003). Estudos mais recentes confirmam essa afirmação (MCCLUNE *et al.*, 2010; WEDDING *et al.*, 2007a; WEDDING *et al.*, 2007b).

O envelhecimento biológico é, hipoteticamente, composto de três parâmetros: a idade cronológica, perda de funções físicas e desenvolvimento de comorbidades. Wedding *et al.* (2007a) relataram em 427 pacientes com câncer, dos quais mais de 50% apresentavam leucemia ou linfoma, que a idade cronológica, a incapacidade funcional e a presença de comorbidades eram fatores independentes para prever a sobrevida após o tratamento, e não apresentavam relação com o tipo de câncer. Outros estudos também demonstraram o papel relevante da presença de comorbidades em diferentes desfechos para pacientes com neoplasias hematológicas (EXTERMANN, 2000; EXTERMANN, 2007; NAQVI *et al.*, 2011). Meyerhardt *et al.* (2003) observaram, em pacientes com câncer de cólon, que a presença de diabetes mellitus determinava uma redução de 11% na sobrevida livre de doença.

No cenário do TACPH, a adequada função dos órgãos é importante para que o paciente suporte o regime de condicionamento para o transplante, especialmente o MA. Esse estado de “normalidade” é fundamental para o metabolismo dos diferentes medicamentos e grande volume de líquidos administrados, assim como para melhor tolerância às infecções e à DECH.

Até o final da década de 90, a maior parte das comorbidades era fator de contraindicação para a realização de transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH), sobretudo para o TACPH. Com o desenvolvimento de novos regimes de condicionamento, os chamados de regimes de intensidade reduzida (RIC) e o progresso das terapias de suporte e profilaxias, o transplante pode ser oferecido a pacientes mais velhos e/ou com presença de comorbidades (BACIGALUPO *et al.*, 2004; BACIGALUPO *et al.*, 2009; DIACONESCU *et al.*, 2004; EL KOURASHY *et al.*, 2011; LIM *et al.*, 2010; PULSIPHER *et al.*, 2009; SHAPIRA *et al.*, 2007; SORROR *et al.*, 2004). Atualmente, as comorbidades graves constituem contraindicações absolutas, sendo estas as cardiopatias com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

inferior a 45%, doenças pulmonares que cursam com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF-1) inferior a 60% e/ou com capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) inferior a 60%, cirrose hepática e/ou disfunção renal de moderada a grave (KARL; BLUME; KRANCE, 2009).

Diante disso, tornou-se relevante estudar, de forma abrangente, as comorbidades pré-transplante e seu impacto sobre os diferentes desfechos após o transplante, em particular devido ao já mencionado envelhecimento populacional, além do aumento do número e gravidade das comorbidades na população mais idosa, elevada mediana de idade (65-70 anos) no momento do diagnóstico da maioria das doenças neoplásicas hematológicas e o advento dos RIC.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão bibliográfica foi realizada em bancos de dados das bibliotecas eletrônicas *Pubmed* (MEDLINE), BIREME e LILACS, assim como mediante consulta das referências bibliográficas dos artigos selecionados e de livros texto, no período compreendido entre 1970 a junho de 2014. Foram selecionados artigos em português e inglês, e as seguintes palavras-chave foram pesquisadas: *comorbidity index, Charlson's Comorbidity Index, Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic transplantation, long-term survival after allogeneic hematopoietic transplantation, survival after bone marrow transplantation, reduced-intensity conditioning regimen, non-myeloablative allogeneic, non-myeloablative conditioning regimen, myeloablative conditioning regimen, myeloablative allogeneic, complications after bone marrow transplantation, complications after hematopoietic stem cell transplantation*. Foram prioritariamente selecionados os artigos com enfoque em complicações relacionadas ao TACPH. Todos os artigos obtidos que abordavam complicações associadas ao transplante de medula, mortalidade relacionada ao transplante e comorbidades prévias ao transplante alogênico foram incluídos nesta revisão. Na elaboração deste trabalho foram utilizadas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT, 2011 com algumas adaptações para tornar a leitura do texto mais agradável, facilitando assim sua compreensão (FRANÇA; VASCONCELOS, 1992).

### 2.1 Transplante de células progenitoras hematopoéticas

Define-se transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) como a terapia na qual se infundem células progenitoras hematopoéticas (CPH) após regimes MA ou RIC com o objetivo de reconstituir a imuno-hematopoese (VIJAYAKRISHNA *et al.*, 2009).

### 2.2 Tipos de transplante

Existem três diferentes tipos de TCPH: autólogo (auto-TCPH), alogênico (TACPH) e singênico. O auto-TCPH refere-se ao transplante no qual as CPH provêm do próprio paciente. É empregado como uma terapia de consolidação para algumas neoplasias hematológicas (por

exemplo, linfoma, mieloma múltiplo, etc.) e outras neoplasias não hematológicas (tumores de células germinativas, neuroblastoma e tumor de Ewing) e, mais recentemente, também para algumas doenças autoimunes. As células podem ser coletadas por citoférese de sangue periférico ou, mais raramente, por aspiração de medula óssea (CPHMO). No caso de coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico (CPHSP) é realizado um procedimento chamado de “mobilização” dessas células para a corrente sanguínea com subsequente coleta por aférese. Essa “mobilização” pode ser feita através do uso de fatores de crescimento de colônias, sendo a filgrastima o mais comumente utilizado, ou através do uso de quimioterapia associada a fatores de crescimento de colônias (PETIT *et al.*, 2002; RICHMAN; WEINER; YANKEE, 1976). Após coletado número suficiente de CPH (CD34 positivas), é realizado o regime de condicionamento que varia de acordo com a doença primária subjacente (PECORA *et al.*, 1998; SIENA *et al.*, 2000; TO; DYSON; JUTTNER, 1986).

O transplante singênico é um transplante no qual o doador é um irmão gemelar idêntico (univitelino) do receptor (HOROWITZ, 2009).

O TACPH refere-se ao procedimento cujo doador é um familiar (TACPH relacionado), um doador voluntário não familiar ou ainda uma unidade de sangue de cordão umbilical congelada (de um familiar ou não). Nos casos de doador não familiar, o transplante é denominado como TACPH não relacionado (HOROWITZ, 2009).

### **2.3 Regimes de condicionamento**

Os regimes de condicionamento referem-se à terapia realizada imediatamente antes do transplante. Consiste em quimioterapia isolada ou associada a radioterapia, que tem como objetivos principais reduzir a carga tumoral e suprimir o sistema imune do receptor para permitir a enxertia (ou “pega”) das CPH (VRIESENDORP, 2003). Em algumas raras situações, como na síndrome de imunodeficiência combinada grave, pode não ser necessária a realização de regime de condicionamento (GRUNEBAUM *et al.*, 2006).

O regime MA utiliza quimioterapia associada ou não a irradiação corporal total (ICT) em doses que causam pancitopenia dentro de uma a três semanas após sua administração e, geralmente, não permite uma recuperação hematológica autóloga. Os agentes quimioterápicos mais utilizados nesses regimes preparatórios incluem a ciclofosfamida e bussulfano (SANTOS *et al.*, 1983; THOMAS *et al.*, 1977). As combinações mais utilizadas incluem ICT-ciclofosfamida e bussulfano-ciclofosfamida. Outras drogas, como melfalano (HELENGLOSS *et al.*, 1988), tiotepa, etoposide (JAMIESON *et al.*, 2003) e treossulfano (DANYLESKO; SHIMONI; NAGLER, 2012; HOLOWIECKI *et al.*, 2008; KRÖGER *et al.*, 2006), foram incluídas aos regimes MA e, em diferentes combinações com ciclofosfamida ou ICT, usualmente com o objetivo de ampliar o efeito antitumoral ou de aumentar a imunoblação do receptor. A intensificação da dose dos regimes de condicionamento permitiu reduzir o risco de recidiva nas doenças oncológicas, mas não modificou a sobrevida, devido ao aumento da mortalidade relacionada ao transplante (CLIFT *et al.*, 1998).

Os regimes MA geralmente produzem rápida enxertia de células do doador. Estão associados, entretanto, com maiores toxicidades e altas taxas de MRT. O risco dessas complicações depende de variáveis, como idade do receptor, grau de compatibilidade HLA (*Human Leucocyte Antigen* - Antígenos leucocitários Humanos) entre o doador e o receptor, compatibilidade de sexo doador-receptor, fase da doença primária neoplásica (inicial ou avançada) e fonte de enxerto utilizada (BACIGALUPO *et al.*, 2009). O risco de MRT tem se reduzido ao longo do tempo, embora as razões exatas dessa melhoria não sejam claras. É provável que decorra da melhoria das tecnologias de determinação de compatibilidade do HLA e dos cuidados suportivos (BACIGALUPO *et al.*, 2004).

Visando a menor toxicidade relacionada ao regime de condicionamento, a partir do fim da década de 90, surgiram os RIC. Esses regimes, diferentemente do MA, utilizam doses de agentes alquilantes ou de ICT reduzidas em pelo menos 30%, associados ou não a substituição da ciclofosfamida por fludarabina, o que proporcionou menores taxas de toxicidade relacionada ao regime de condicionamento e da MRT. Podem, entretanto, possibilitar a reconstituição autóloga da hematopoese (BACIGALUPO *et al.*, 2009; GIRALT *et al.*, 2001; GIRALT *et al.*, 2009).

Para padronizar as definições das dosagens dos quimioterápicos e da irradiação que compõem os RIC, especialistas do *National Marrow Donor Program (NMDP)* e do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* identificaram como MA os esquemas que utilizam: (i) ICT em dose não fracionada superior a 500 cGY ou em dose fracionada superior a 800 cGY; (ii) bussulfano oral em dose superior a 9 mg/kg (ou dose equivalente endovenosa); (iii) melfalano em dose superior a 140 mg/m<sup>2</sup>; e/ou (iv) tiotepa superior que 10 mg/kg (GIRALT *et al.*, 2009).

## 2.4 Fontes de enxerto

Durante mais de 20 anos, as CPHMO constituíram a única fonte disponível de células e, até hoje, emprega-se o termo transplante de medula óssea como sinônimo de TCPH. O final da década de 80 e início da década de 90 são marcados pelo surgimento de novas fontes de CPH: CPHSP e células progenitoras hematopoéticas provenientes do sangue do cordão umbilical e placentário (CPHSCUP).

A obtenção das CPHMO para transplante é tipicamente realizada através de coleta por aspiração com agulha nas cristas ilíacas posteriores do doador sob anestesia geral ou regional. Depois de ultrapassar a cortical óssea, alíquotas de até 10 ml de aspirado de medula são coletadas por aspiração e transferidas para um recipiente com solução anticoagulante (THOMAS; STORB, 1970). No auto-TCPH, quando se utiliza as CPHMO, esta pode ser aspirada também da crista ilíaca anterior, principalmente nos casos em que o espaço posterior estiver comprometido por trauma, radiação ou outro insulto (BUCKNER *et al.*, 1984).

As CPHSP são coletadas por meio de citafereze após sua “mobilização” por fatores de crescimento hematopoiéticos; normalmente usa-se a filgrastima – *fator estimulador de colônias de granulócitos* (INGS *et al.*, 2006). Essa modalidade é atualmente a mais utilizada tanto no auto-TCPH como no TACPH. O transplante realizado com CPHSP caracteriza-se por uma recuperação da hematopoese mais rápida em relação ao transplante realizado a partir de CPHMO, entretanto existe um risco mais elevado de DECH aguda e crônica (ZHANG; CHEN; QUE, 2012).

As CPHSCUP são obtidas imediatamente após a “clampagem” do cordão umbilical quando se efetua a punção da veia umbilical e procede-se à coleta das células do sangue do cordão umbilical geralmente com a placenta intraútero. Após a dequitação placentária, punciona-se o restante do sangue de cordão umbilical e dos capilares placentários. É possível também coletar as CPHSCUP após a dequitação placentária, mas essa técnica apresenta menor rendimento celular quando comparado a coleta do sangue de cordão com a placenta ainda intraútero. Uma vez coletadas as células, ocorre o processamento, tipificação do HLA e criopreservação das células em um banco de células de sangue de cordão e placentário (MASSUMOTO *et al.*, 2011). A utilização das CPHSCUP apresenta como vantagens: (i) maior rapidez em encontrar uma unidade adequada para transplante quando comparado com doadores voluntários, pois a unidade de CPHSCUP já se encontra coletada e pronta para uso, e a data do transplante não precisa ser programada de acordo com as necessidades do doador. É, em média, 25-36 dias mais rápido do que utilizar um doador voluntário; (ii) melhor tolerância a disparidades entre HLA doador-receptor; (iii) menor taxa de incidência e de gravidade da DECH aguda; e (iv) risco inferior de transmissão de vírus latentes como citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr (EBV). Entretanto, quando comparado com as outras fontes de células, as CPHSCUP apresentam menor quantidade de CPH, o que leva a um risco maior de falha de enxertia e atraso na recuperação da hematopoese e da imunidade (EAPEN *et al.*, 2007; GLUCKMAN *et al.*, 1997; LAUGHLIN *et al.*, 2004; ROCHA *et al.*, 2000; ROCHA *et al.*, 2001; ROCHA *et al.*, 2004; ROCHA; LOCATELLI, 2008).

## **2.5 Doença do enxerto *versus* hospedeiro**

A DECH é uma reação promovida por células do sistema imunológico (linfócitos) do doador contra diferentes tecidos do receptor. Classicamente, a DECH é classificada em aguda e crônica conforme sua apresentação clínica e período de aparecimento após o transplante.

A DECH aguda é uma das principais causas de morbimortalidade após o TACPH. Trata-se de uma síndrome caracterizada por dermatite, hepatite e/ou enterite, que usualmente ocorre nos primeiros 100 dias do transplante. Entretanto, com a introdução dos RIC e o uso crescente de CPHSP, pode ocorrer o desenvolvimento tardio de DECH aguda, na qual as manifestações surgem após o 100º dia do TACPH (MARTIN *et al.*, 1990; MIELCAREK; STORB, 2005). A pele é comumente acometida pela DECH aguda, ocorrendo em até 75% dos pacientes e,

em até 44% dos casos, esta é a única manifestação de DECH (PRZEPIORKA *et al.*, 1999). A manifestação cutânea mais comum é um exantema máculo-papular, que pode ser pruriginoso ou doloroso, com coloração avermelhada ou violácea, envolvendo as regiões palmares e plantares e que pode se estender acometendo face, orelhas, pescoço e tronco. Nas formas graves há formação de eritema com bolhas e necrose epidérmica com descamação mimetizando a necrólise epidérmica tóxica (SALE *et al.*, 1985; SAURAT *et al.*, 1981).

O trato gastrointestinal é o segundo órgão mais comumente acometido pela DECH aguda, com mais de 50% dos pacientes acometidos de maneira isolada ou concomitante a outros órgãos (PRZEPIORKA *et al.*, 1999). Os sinais e sintomas do acometimento de intestino incluem profusa diarreia aquosa, geralmente esverdeada com muco, sangramento intestinal, cólicas abdominais e, nos casos mais graves, íleo paralítico. No acometimento do trato gastrointestinal superior, pode ocorrer anorexia, náuseas e dispepsia. Exames de imagens, como tomografia, são inespecíficos e revelam apenas edema difuso do trato gastrointestinal. Para a confirmação diagnóstica, é indicada a realização de endoscopia com biópsia. Os resultados das endoscopias podem ser desde normais chegando até a presença de um extenso edema e descamação da mucosa. As lesões podem ser mais proeminentes no ceco, íleo e cólon ascendente, mas podem envolver estômago, duodeno e reto (ROY *et al.*, 1991; WEISDORF *et al.*, 1990).

O acometimento hepático ocorre em menos de 20% dos pacientes com DECH aguda (PRZEPIORKA *et al.*, 1999). Icterícia colestática é a manifestação mais comum, mas elevações isoladas ou associadas de transaminases não são incomuns (MELIN-ALDANA *et al.*, 2007; MA *et al.*, 2004). Nas formas graves pode ocorrer insuficiência hepática com encefalopatia.

A graduação da DECH aguda (I-IV) é feita de acordo com o comprometimento em cada um dos três órgãos-alvo acima citados (ANEXO A). A DECH aguda graus III e IV normalmente são de pior prognóstico e de difícil controle (FLOWERS *et al.*, 2005; GLUCKSBERG *et al.*, 1974; PRZEPIORKA *et al.*, 1995; ROWLINGS *et al.*, 1997).

A DECH crônica é uma desordem aloimune e autoimune multissistêmica que geralmente ocorre tardiamente após o TACPH (GRAZE *et al.*, 1979; SHULMAN *et al.*, 1978). É caracterizada por imunossupressão, desregulação imune, diminuição da função orgânica, elevada morbidade e piora na sobrevida. Os sinais e os sintomas usualmente estão presentes entre três meses e dois anos após o transplante. Cerca de dois terços dos casos surgem no primeiro ano, e em 80% dos pacientes a DECH crônica é precedida pela DECH aguda. As manifestações podem ser restritas a um órgão ou tecido isoladamente, mas tipicamente dois ou três órgãos estão envolvidos. Dentre os órgãos mais envolvidos estão pele, cavidade oral, olhos, fígado, pulmões, trato gastrointestinal, sistema musculoesquelético e mucosa vaginal/peniana (MARTIN *et al.*, 2009).

## **2.6 Outras complicações do transplante**

### **2.6.1 Complicações infecciosas**

As complicações infecciosas são uma das principais, senão a principal, causa de morbidade e mortalidade nos pacientes transplantados. Vários fatores de risco para infecções estão presentes nesses pacientes, como o longo período de neutropenia, a toxicidade ligada ao regime de condicionamento, a utilização de cateteres de longa permanência e uma imunossupressão intensa e prolongada causada em parte pela profilaxia da DECH e em parte por uma reconstituição da imunidade muito lenta (PIRSCH; MAKI, 1986; RICHARDSON; KOKKI, 1998; SAYER *et al.*, 1994; YUEN *et al.*, 1998). A presença de DECH e o consequente aumento na imunossupressão são também fatores de risco importantes para infecções nos pacientes transplantados, como, por exemplo, infecções por bactérias encapsuladas, citomegalovírus, varicela-zoster (ENGELHARD *et al.*, 2002; KULKARNI *et al.*, 2000; STYCZUNSKI *et al.*, 2009).

### **2.6.2 Síndrome obstrutiva sinusoidal**

A síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS), também conhecida como doença veno-oclusiva hepática, é caracterizada por hepatomegalia, retenção de fluidos e ganho de peso, e elevação

dos níveis de bilirrubinas séricas, e geralmente ocorre nos primeiros 20 dias após o início do regime de condicionamento (DELEVE; SHULMAN; MCDONALD, 2002, DELEVE, 2008). É causada pela toxicidade de certos regimes de condicionamento, e sua incidência varia de acordo com a intensidade do regime utilizado (HOGAN *et al.*, 2004). Outros fatores que contribuem para a variabilidade da incidência são o polimorfismo genético do receptor nas enzimas responsáveis pelo metabolismo da ciclofosfamida (MCDONALD *et al.*, 2003; MCDONALD *et al.*, 2005; MCDONALD, 2010) ou bussulfano (ANSARI *et al.*, 2013), doenças hepáticas fibroinflamatórias subjacentes, como, por exemplo, as hepatites virais crônicas, esteato-hepatite não alcoólica, cirrose, fibrose sinusoidal relacionada à hematopoese extramedular (MCDONALD *et al.*, 1993; STRASSER; SHULMAN; MCDONALD, 1999).

### **2.6.3 Cistite hemorrágica**

A cistite hemorrágica é uma complicação relativamente comum e de grande morbidade no período pós-TACPH. As manifestações clínicas variam de hematúria microscópica a macroscópica, disúria, dor em flancos e/ou hipogástrio com ou sem disfunção renal. Alguns estudos classificam a cistite em precoce (nas primeiras 48 horas após o regime de condicionamento) e tardia (após 48 horas). As formas precoces geralmente ocorrem nos regimes que incluem a ciclofosfamida, cujo metabólito, a acroleína, é tóxico para o urotélio. Esse tipo de apresentação é raro nos dias de hoje. Já as formas tardias estão associadas a infecções virais, mais comumente pelos poliomavírus BK/JC e mais raramente pelo adenovírus e citomegalovírus (ERARD *et al.*, 2004; RUSSELL *et al.*, 1994; SENCER; HAAKE; WEISDORF, 1993; TSUBOI, *et al.*, 2003).

## **2.7. Comorbidades e transplante alogênico**

Sabe-se que o envelhecimento acarreta aumento na prevalência de doenças crônicas. Muitas dessas condições, no entanto, não são ameaças à vida dentro de um intervalo curto de tempo e, conseqüentemente, muitos indivíduos convivem com doenças crônicas. Além disso, a prevalência de doenças oncológicas aumenta com o avançar da idade. Interações entre câncer e comorbidades podem ter efeitos importantes, como aumento das hospitalizações,

incremento no risco de toxicidades relacionadas ao tratamento e alterações no tipo de terapia a ser instituída nas neoplasias malignas, elevação nos custos dos programas de saúde e, principalmente, uma piora na qualidade de vida e elevada mortalidade.

Apesar da importância dos efeitos da comorbidade no tratamento de pacientes com oncológicos, não há consenso sobre a definição de comorbidade e, sobretudo, qual a forma de mensuração. O impacto da comorbidade pode ser variável de doença para doença, como, por exemplo, o efeito da presença de uma comorbidade pode assumir impacto no tratamento de um portador de neoplasia, e essa mesma comorbidade pode determinar um efeito diferente em tratamentos de outras doenças primárias, como a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Além disso, o impacto da comorbidade pode ser distinto e variar com sua gravidade, como também nem todas as comorbidades têm o mesmo impacto sobre a mortalidade e a sobrevida. Em decorrência disso, foram criados índices nos quais as comorbidades foram ponderadas de acordo com o nível de gravidade e seu impacto na sobrevida dos pacientes.

Dentre esses índices destaca-se o “*Charlson’s Comorbidity Index*” (CCI), o qual é amplamente utilizado como preditor de mortalidade em várias condições médicas, incluindo neoplasias hematológicas e tumores sólidos (EXTERMANN, 2000). O CCI (ANEXO B) avalia a presença ou ausência de 19 comorbidades ponderadas de acordo com o poder de associação com a mortalidade (CHARLSON *et al.*, 1987; CHARLSON *et al.*, 1994).

Outro índice, utilizado em pacientes oncológicos, é o “*Adult Comorbidity Evaluation*” (ACE-27), que avalia 27 doenças que são graduadas em três níveis (leve, moderada e grave) de acordo com sua gravidade e grau de descompensação (ANEXO C). Esse índice, assim como o CCI, demonstrou ter valor na predição de mortalidade em pacientes com câncer (PICCIRILLO *et al.*, 2004a; PICCIRILLO *et al.*, 2004b; PICCIRILLO; COSTAS, 2004c).

No cenário de TACPH, Sorrow *et al.* (2004) investigaram a influência das comorbidades presentes antes do transplante em pacientes com neoplasias hematológicas submetidos ao TACPH não relacionado e comparou os resultados entre os regimes MA e RIC. Revisaram-se as condições clínicas pré-transplante, através do uso do CCI, e avaliaram-se a incidência e a

gravidade de toxicidades, da DECH e da MRT. Os resultados mostraram que a presença de comorbidades, utilizando o índice CCI, foi o único fator preditivo para toxicidades não hematológicas graves (grau IV) até o centésimo dia do transplante (D+100) e para a MRT no primeiro ano. Além disso, as pontuações do índice permitiam classificar os pacientes em baixo e alto risco para complicações pós transplante (SORROR *et al.*, 2004).

No TACH relacionado, Shahjahan *et al.* (2003) demonstraram que o CCI também é um importante preditor da MRT, porém com menor magnitude de associação quando comparado com o TACPH não relacionado.

A utilização do CCI em TACPH, entretanto, apresentou duas grandes limitações: (i) algumas das comorbidades descritas por Charlson *et al.* (1987) raramente são encontradas nos receptores de transplante devido aos critérios de exclusão para o TACPH. No estudo realizado por Sorror *et al.* (2004), as comorbidades foram descritas em 35% e 12% dos pacientes que receberam regime RIC e MA, respectivamente; (ii) o CCI não capturou as comorbidades mais frequentemente observadas em transplantados como infecções e distúrbios psiquiátricos (SORROR *et al.*, 2005).

Para padronizar e generalizar a avaliação das múltiplas comorbidades no cenário do TACPH, Sorror *et al.* (2005) modificaram o CCI, criando o *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index* (HCT-CI). O HCT-CI (ANEXO D) foi validado em um estudo retrospectivo que incluiu 1.055 pacientes submetidos ao TACPH relacionado e não relacionado e que receberam regimes MA ou RIC (SORROR *et al.*, 2005). As comorbidades foram analisadas conforme: (i) história pregressa do paciente (histórico de doença psiquiátrica, infecções, obesidade mórbida, etc.) e anormalidades dos valores de exames laboratoriais (função hepática, renal, etc.) presentes antes do início do regime de condicionamento; (ii) as definições de comorbidades cardíacas, hepáticas, pulmonares e renais foram refinadas, baseando-se principalmente em valores objetivos dos testes laboratoriais (elevações de bilirrubinas séricas, transaminases, creatinina séricas) e de função de órgão como a redução progressiva da FEVE, da DLCO/VEF1; (iii) pontuações diferenciadas de acordo com a associação com MRT e com a gravidade da comorbidade. O

HCT-CI mostrou ser mais sensível na detecção de comorbidades em pacientes transplantados, pois detectou comorbidades em 62% contra 12% detectados pelo escore CCI, qualificando-se como melhor preditor da MRT e da SG (SORROR *et al.*, 2005).

Desde a validação do HCT-CI, vários estudos foram realizados em diversos países (Tabela 1), sendo, em sua maioria, estudos de coorte retrospectiva. Apenas um grande estudo multicêntrico prospectivo validou o HCT-CI em centros italianos (RAIMONDI *et al.*, 2012). Grande parte dos estudos demonstrou o valor preditivo desse índice para a MRT e SG pós-TACPH (LIM *et al.*, 2010; MO *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2011; SORROR *et al.*, 2007; WOOD *et al.*, 2011).

No que se refere ao Brasil, pouco se sabe em relação à influência da presença de comorbidades nos desfechos do TACPH. Dois estudos apresentados em congressos investigaram a incidência de comorbidades no contexto do TACPH. Macedo *et al.* (2009) conduziram um estudo piloto, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, com 55 pacientes (incluindo adultos e crianças) submetidos ao auto-TCPH e TACPH entre março de 2008 e junho de 2009, e identificaram a presença de comorbidades em 18,2% dos pacientes utilizando o HCT-CI e 65,4% usando o ACE-27. Não houve, entretanto, a análise de desfechos clínicos pós-TACPH relativos à influência dos índices HCT-CI e ACE-27 em função do pequeno número de pacientes incluídos. Colella *et al.* (2011) realizaram estudo retrospectivo, na Universidade de Campinas, com 457 pacientes, com o objetivo de avaliar a associação entre HCT-CI com a sobrevida geral (SG) e com a MRT. Demonstrou-se que a presença de índice HCT-CI  $\geq 3$ , a presença de doença cardíaca valvar e de envolvimento hepático prévio ao transplante foram fatores associados com pior SG e maior MRT no grupo que recebeu MA.

**Tabela 1:** Estudos prévios que avaliaram o HCT-CI como preditor de mortalidade relacionada ao transplante e sobrevida geral no transplante alogênico

Autor	Ano	País	Desenho	N	Grupo etário	Diagnóstico	Sobrevida geral				Mortalidade relacionada ao transplante			
							B (%)	I (%)	A (%)	p	B (%)	I (%)	A (%)	p
Sorrer <i>et al.</i> *	2005	EUA	Retrospectivo	364	Adultos	Neoplasias e doenças benignas	71	60	34	<0,001	14	21	41	<0,001
Sorrer <i>et al.</i> *	2007	EUA	Retrospectivo	577	Adultos	LMA	80	48	33	<0,001	7	20	32	<0,001
Guilfoyle <i>et al.</i> *	2008	Canadá	Prospectivo	187	Adultos	Neoplasias e doenças benignas	45	55	42	0,76	36	26	30	0,60
Majhail <i>et al.</i>	2008	EUA	Retrospectivo	373	Adultos	Neoplasias e doenças benignas	72	59	48	<0,001	10	22	28	<0,001
Farina <i>et al.</i> *	2009	Itália	Retrospectivo	203	Adultos	Linfoma e mieloma	87	51	49	<0,001	6	24	27	0,03
Defor <i>et al.</i> *	2010	EUA	Retrospectivo	444	Adultos	Neoplasias e doenças benignas	62	58	50	0,08	18	23	27	0,12
Lim <i>et al.</i> **	2010	Reino Unido	Retrospectivo	128	Adultos	LMA e SMD	69	39	32	<0,001	16	24	42	<0,001
Barba <i>et al.</i> *	2010	Espanha	Retrospectivo	194	Adultos	Neoplasias e doenças benignas	54	59	49	0,43	15	18	31	0,55
Terwey <i>et al.</i> *	2010	Alemanha	Retrospectivo	151	Adultos e pediátricos	LLA	58	50	46	0,20	23	24	30	0,11
Kataoka <i>et al.</i> *	2010	Japão	Retrospectivo	187	Adultos e pediátricos	Neoplasias e doenças benignas	70	60	39	<0,001	10	21	28	0,03
Smith <i>et al.</i> *	2011	EUA	Retrospectivo	252	Pediatricos	Neoplasias e doenças benignas	88	67	62	<0,001	10	14	28	<0,001
Birninger <i>et al.</i> **	2011	Alemanha	Retrospectivo	370	Adultos e pediátricos	LMA	29	40	44	0,70	34	32	26	0,60
Raimondi <i>et al.</i>	2012	Itália	Prospectivo	1937	Adultos	Neoplasias e doenças benignas	56	51	39	0,009	15	21	27	<0,001
Mo <i>et al.</i> ***	2013	China	Retrospectivo	526	Adultos e pediátrico	Neoplasias hematológicas	78	-	54	<0,001	15	-	34	<0,001

**B** = Baixo (HCT=0) **I** = Intermediário (HCT-CI 1-2) **A** = Alto (HCT-CI ≥3) **LMA** = Leucemia mielóide aguda **LLA** = Leucemia Linfóide aguda **N** = Número de pacientes **EUA** = Estados Unidos da América **SMD** = Síndrome mielodisplásica; **p** = valor-p \* Analisou a sobrevida geral e mortalidade relacionada ao transplante em dois anos \*\* Analisou a sobrevida geral e mortalidade relacionada ao transplante em três anos \*\*\* Agrupou o HCT-CI baixo e intermediário para análise da sobrevida geral e mortalidade relacionada ao transplante em dois anos

### **3. JUSTIFICATIVA**

### 3 JUSTIFICATIVA

No contexto do TACPH, a avaliação do impacto da presença de comorbidades é um assunto atual e de exploração recente. Um dos motivos para isso, e provavelmente o principal, é o de que, até o final da década de 90, a maior parte das comorbidades eram contraindicações para a realização de transplante. O desenvolvimento de novas modalidades de condicionamento para o transplante, como os RIC, possibilitou que o transplante fosse ofertado a pacientes mais idosos e/ou com comorbidades. Ainda, o progresso nas diferentes terapias de suporte e profilaxias permitiu indicar o TACPH a um número maior de pacientes. Pouco se sabe, porém, a respeito do impacto prognóstico das comorbidades presentes no pré-transplante alogênico no Brasil.

Desde o desenvolvimento do índice HCT-CI e sua validação, diversos estudos clínicos, em sua maioria estudos retrospectivos em diferentes populações, têm pesquisado o impacto das comorbidades estratificadas pelo HCT-CI na predição da MRT e da SG (BARBA *et al.*, 2010; LIM *et al.*, 2010; MO *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2011; SORROR *et al.*, 2007; WOOD *et al.*, 2011). Somente um estudo prospectivo avaliou o impacto das comorbidades estratificadas pelo HCT-CI na predição da MRT (RAIMONDI *et al.*, 2012). O índice HCT-CI ainda não foi validado na população brasileira. Dessa maneira, o presente estudo propiciará maior conhecimento do perfil de comorbidades na população brasileira, assim como servirá como ferramenta para a avaliação do HCT-CI como preditor de MRT e outros desfechos clínicos pós-TACPH na população estudada.

## **4. OBJETIVOS**

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar o impacto da presença de comorbidades sobre os desfechos do TACPH.

### **4.2 Objetivos específicos**

- a) Avaliar o HCT-CI como preditor de mortalidade e de complicações relacionadas ao transplante.
- b) Comparar a predição dos índices HCT-CI, ACE-27 e ACE-27, modificados em relação à MRT.
- c) Avaliar a associação dos índices HCT-CI, ACE-27 e ACE-27, modificados sobre os demais desfechos do TACPH, como recidiva, incidência de DECH aguda e crônica, recuperação de granulócitos e de plaquetas, incidência de SOS, SG e SLE.
- d) Avaliar a associação entre as outras variáveis clínicas (tipo de doença primária, estadiamento da doença neoplásica no momento do transplante), modalidade de tratamento (fonte de enxerto, tipo de doador utilizado, tipo de regime de condicionamento, uso do alemtuzumabe associado ao regime de condicionamento) e as complicações relacionadas ao transplante.

## **5. MATERIAIS E MÉTODOS**

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte observacional prospectivo.

### **5.2 População**

Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes que se internaram na Unidade de transplante (UT) de medula óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil para a realização de TACPH entre 1º de março de 2008 e 31 de março de 2013.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFGM, parecer n.0437/06 (ANEXO E).

#### **5.2.1 Critérios de inclusão**

- a) Pacientes admitidos (hospitalizados) na UT para o primeiro TACPH relacionado ou não relacionado por doenças neoplásica ou não maligna hematológicas.
- b) Idade compreendendo entre 18 anos até 65 anos.

#### **5.2.2 Critérios de exclusão**

- a) Recusa de participar do estudo.
- b) Paciente submetido a transplante alogênico anteriormente.
- c) Uso de CPHSCUP como fonte de células.

### **5.3 Local do estudo**

O HC-UFGM é um hospital universitário, com aproximadamente 500 leitos ativos, e é referência estadual em Minas Gerais para o atendimento de pacientes com doenças hematológicas complexas e TACPH. O estudo foi conduzido nessa UT.

A UT conta com equipes médica e de enfermagem especializadas na assistência de pacientes transplantados e cumpre todas as exigências da Portaria 2.600, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009). A UT, inaugurada em 1995, realiza transplantes autólogos e TACPH relacionados e não relacionados. No período de 01/03/2008 a 31/03/2013 ocorreram 111 TACPH em pacientes com idade  $\geq 18$  anos; desse grupo, 12 pacientes não foram incluídos no estudo por não terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

## 5.4 Variáveis

### 5.4.1 Doença primária

As doenças primárias neste estudo foram divididas em neoplásicas e não neoplásicas:

a) Doenças neoplásicas: incluem as leucemias agudas, leucemia mieloide crônica, mieloma múltiplo, doenças mieloproferativas crônicas, síndrome mielodisplásica e os linfomas.

As doenças neoplásicas foram estratificadas por risco de acordo com a proposta de Armand *et al.*, (2012), que se baseia na estratificação de risco da doença neoplásica e *status* da doença no momento do transplante (ANEXO G). Nessa proposta, esses autores classificaram em baixo, intermediário, alto e muito alto risco de recidiva. No entanto, devido ao reduzido número de casos nas populações de baixo risco e muito alto risco, optou-se por reclassificar o índice de doença neoplásica/*status* de doença neoplásica (RD/SD) agrupando os pacientes em dois estratos:

- ✓ risco baixo/intermediário: refere-se às populações de baixo risco e risco intermediário de recidiva;
- ✓ risco alto: refere-se às populações de alto e muito alto risco de recidiva.

b) Doenças não malignas hematológicas: compreendem as falências medulares (anemia aplásica e anemia de Fanconi), hemoglobinúria paroxística noturna e hemoglobinopatias.

### 5.4.2 Tipo de doador

O tipo de doador foi definido como:

a) TACPH relacionado, em que o doador é um familiar;

- b) TACPH não-relacionado, em que o doador é um voluntário inscrito no Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea ou em um registro internacional.

#### **5.4.3 Fonte de enxerto**

As fontes de CPH utilizadas no TACPH neste estudo foram: CPHMO e CPHSP.

#### **5.4.4 Regime de condicionamento**

Os regimes de condicionamento foram classificados de acordo com as definições do NMDP e CIBMTR em:

- a) Regime MA: compreendeu os regimes que utilizaram doses de bussulfano (formulação oral)  $\geq 9$  mg/kg de peso e/ou melfalano em doses  $\geq 140$  mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea.
- b) Regime RIC: compreendeu os regimes que utilizaram formulação oral de bussulfano em dose  $< 9$  mg/kg de peso e/ou melfalano endovenoso em dose  $< 140$  mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, bem como os regimes que utilizaram ciclofosfamida isolada ou em associação a fludarabina.

Utilizou-se o alemtuzumabe (Campath®), que é um anticorpo monoclonal anti-CD52, associado ao regime de condicionamento MA ou RIC em todos os TACPH não relacionados. Além disso, essa medicação foi utilizada nos casos de TACPH relacionado de pacientes com síndrome mielodisplásica, leucemias agudas, leucemias mieloide crônica e mielofibrose com idade superior a 45 anos no qual se utilizou RIC, e nos casos de anemia aplásica em que o paciente recebeu mais de dez transfusões sanguíneas.

#### **5.4.5 Comorbidades e índices de comorbidade**

A avaliação da presença de comorbidades foi realizada após a internação do paciente na UT. As informações referentes às comorbidades foram coletadas dos exames de avaliação pré-transplante, da revisão da nota de admissão do paciente na unidade e através de entrevista com o paciente e/ou familiares. Consideraram-se para a análise apenas as comorbidades presentes antes da internação do paciente para o transplante. As comorbidades avaliadas foram as que constam no ACE-27 (ANEXO C) e no HCT-CI (ANEXO D).

Ambos os índices de comorbidades foram aplicados:

a) HCT-CI é um índice de comorbidade específico para pacientes submetidos ao transplante de células progenitoras hematopoéticas que atribui a uma série de pontuações para as comorbidades que variam de 0 a 3 (SORROR *et al.*, 2005). O escore global é baseado na soma das pontuações das comorbidades e é dividido em três grupos de risco (ANEXO D):

- ✓ baixo risco: somatório da pontuação HCT-CI igual a zero;
- ✓ risco intermediário: a soma da pontuação do escore HCT-CI de 1 ou 2;
- ✓ alto risco: apresenta soma de pontuações maior ou igual a 3.

b) ACE-27 é um índice de comorbidade específico para pacientes com câncer (PICCIRILLO *et al.*, 2004a). O ACE-27 agrupa comorbidades de acordo com sua gravidade ou descompensação em três níveis (ANEXO C):

- ✓ Grau 1 – leve;
- ✓ Grau 2 – moderado;
- ✓ Grau 3 – grave.

O escore global é baseado no maior escore presente em alguma das comorbidades avaliadas. Nos casos em que há presença de duas ou mais comorbidades de nível moderada (Grau 2), considera-se o paciente como de nível grave (Grau 3). Como o ACE-27 inclui, entre as comorbidades avaliadas, a presença de neoplasia hematológica, foram realizadas análises considerando a doença neoplásica hematológica (ACE-27) ou excluindo a doença neoplásica hematológica do escore ACE-27 (denominado de ACE-27 modificado).

## 5.5 Desfechos

### 5.5.1 Recuperação da hematopoese

Consideraram-se:

a) Recuperação de granulócitos: o primeiro de três dias consecutivos com contagens de neutrófilos nos hemogramas superiores a 500 células/mm<sup>3</sup>. Considerou-se para análise a incidência de recuperação de granulócitos nos primeiros trinta dias do transplante.

b) Recuperação plaquetária: o primeiro dia de sete dias consecutivos com contagem de plaquetas nos hemogramas superiores a 20.000/mm<sup>3</sup> e sem necessidade transfusional.

Considerou-se para análise a incidência de recuperação plaquetária nos 180 primeiros dias do transplante.

### **5.5.2 Síndrome de obstrução sinusoidal**

No diagnóstico da SOS foram adotados os critérios clínicos propostos pelo grupo de Seattle (MCDONALD *et al.*, 1984), que consistem na exclusão de insuficiência cardíaca congestiva, sepse, pancreatite, DECH hiperaguda e infecção fúngica hepática e no aparecimento, durante os primeiros 20 dias após o transplante, de pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:

- a) ganho ponderal abrupto e progressivo maior que 2% do peso basal;
- b) bilirrubina sérica total superior a 2 mg/dl;
- c) hepatomegalia dolorosa.

Devido à presença de plaquetopenia que ocorre nesse período, não foi realizada a biópsia hepática nos pacientes que apresentaram suspeita clínica de SOS. Analisou-se a incidência de SOS nos primeiros 30 dias do transplante.

### **5.5.3 Doença do enxerto contra hospedeiro**

O diagnóstico da DECH aguda foi baseado nos critérios propostos por Glucksberg *et al.*, (1974), enquanto, para a DECH crônica, o diagnóstico foi baseado nas manifestações clínicas propostas pelo *National Institutes of Health*. (FILIPOVICH *et al.*, 2005; FLOWERS *et al.*, 2011).

Analisou-se a incidência cumulativa de DECH aguda e DECH crônica, respectivamente, nos primeiros 100 dias e nos primeiros dois anos após o TACPH.

### **5.5.4 Recidiva**

Considerou-se recidiva em pacientes oncológicos que apresentaram:

- a) leucemias agudas: análise de aspirado de medula óssea por mielograma e/ou imunofenotipagem demonstrando > 5% de blastos após o transplante;
- b) linfomas: ressurgimento de linfonomegalias ou infiltração em órgão linfóide com biópsia demonstrando o mesmo perfil histológico do linfoma ao diagnóstico;

- c) mielofibrose: ressurgimento de hepato-esplenomegalia e biópsia de medula óssea demonstrando fibrose reticulínica;
- d) leucemia mieloide crônica:
  - molecular: reaparecimento da proteína *Bcr-Abl*, com níveis crescentes na quantificação do transcrito do gene *Bcr-Abl* por reação em cadeia polimerase (PCR);
  - citogenética: retorno da translocação 9;22 [t(9;22)] na avaliação citogenética de controle pós-transplante;

Analisou-se a incidência de recidiva nos primeiros dois anos do transplante.

#### ***5.5.5 Mortalidade relacionada ao transplante***

A mortalidade relacionada ao transplante (MRT) corresponde aos óbitos associados a complicações do transplante e não relacionadas à recidiva. Avaliou-se a incidência de mortalidade relacionada ao transplante nos primeiros dois anos após o TACPH.

#### ***5.5.6 Sobrevida livre de eventos***

A SLE corresponde à probabilidade de estar vivo após o transplante e sem desenvolvimento de eventos nos primeiros dois anos pós-transplante. Considerou-se evento: óbito e recidiva.

#### ***5.5.7 Sobrevida geral***

Define-se sobrevida geral em dois anos (SG) a probabilidade de estar vivo após dois anos do transplante.

### **5.6 Análise estatística**

Realizou-se o cálculo do tamanho amostral considerando a incidência de mortalidade relacionada ao transplante em 15% no grupo sem comorbidades e 40% no grupo com comorbidades, e com erro tipo alfa de 5% e poder estatístico de 80%. O resultado foi a inclusão de 114 pacientes.

A descrição das variáveis compreendeu a frequência (n) e porcentagem para variáveis categóricas ou a mediana e valor mínimo e máximo para variáveis contínuas. A MRT foi definida por óbito por causas não relacionadas à recidiva da neoplasia. A SLE foi definida como o intervalo de tempo entre o transplante e a recaída ou morte. A SG compreendeu o intervalo de tempo entre o transplante e o óbito. As probabilidades de SLE e SG foram calculadas por meio do método de Kaplan-Meier e teste log-rank para comparações entre os grupos na análise univariada. Os dados foram censurados no momento do óbito ou até a última data de atendimento nos registros médicos.

Utilizou-se o modelo de Gray nas análises das incidências de eventos competitivos, sendo considerado o óbito como evento competitivo nas análises da incidência de recuperação de granulócitos e de plaquetas, de desenvolvimento de SOS, incidências de DECH aguda (grau II-IV) e crônica, e recidiva das neoplasias, enquanto, na análise da incidência cumulativa da MRT, considerou-se a recidiva como evento concorrente. Nas estimativas de *hazard ratio* (HR), utilizou-se o intervalo de confiança de 95% e o valor de p de 0.05. A análise multivariada das SLE e SG utilizou o modelo de regressão de Cox, enquanto para as incidências de MRT, de recuperação de granulócitos e de plaquetas, de SOS, de DECH aguda e crônica, e de recidiva das neoplasias foi aplicada a análise estatística multivariada de eventos competitivos pelo método de Fine e Gray. As variáveis consideradas nas análises univariada foram: fonte de enxerto, tipo de regimes de condicionamento, tipo de doador, HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, tipo de doença primária e uso de alemtuzumabe associado ao regime de condicionamento. Na avaliação da recidiva foi utilizado o índice RD/SD (ARMAND *et al.*, 2012) modificado. Na análise multivariada foram incluídas as variáveis que, na análise univariada, apresentaram valor de  $p \leq 0,30$  e os índices de comorbidades (HCT-CI, ACE-27 e ACE-27 modificado). Todos os modelos estatísticos foram analisados por meio do *software* Easy R (KANANDA, 2013).

## **5.7 Terapias de suporte e de cuidado aos pacientes**

### ***5.7.1 Medidas preventivas de infecções***

Todos os pacientes foram internados em quarto privativo, sem filtragem de ar.

#### **5.7.1.1 Prevenção de infecções bacterianas**

Não se utilizaram antibióticos de modo preventivo. No episódio de neutropenia febril foi iniciada cobertura para bactérias gram-negativas, utilizando cefepime, com revisão da conduta de acordo com os resultados de hemoculturas. Nos pacientes com DECH crônica foi iniciada medida preventiva para bactérias encapsuladas utilizando como antimicrobiano a fenoximetil-penicilina (Pen-ve-oral<sup>R</sup>) na dose de 500mg duas vezes ao dia durante o período de imunossupressão da DECH crônica.

#### 5.7.1.2 Prevenção de *Pneumocytis jirovecii*

Para prevenção de *Pneumocytis jirovecii* foi utilizado sulfametoxazol/trimetoprimna em dose diária de 800 mg/160 mg, respectivamente, iniciado no primeiro dia de internação para o transplante e mantido até 48 horas antecedentes à infusão das CPH. Após a recuperação dos granulócitos foi reiniciada na dose diária de 800 mg/160 mg e mantido até três meses após o término dos imunossupressores.

#### 5.7.1.3 Prevenção antiviral

Para os pacientes com sorologia positiva para o vírus herpes simples imunoglobulina G (IgG) positiva ou para aqueles pacientes com *status* sorológico não conhecido utilizou-se o aciclovir na dose 200 mg por via oral, de 8 em 8 horas, ou endovenosa na dose 250 mg/m<sup>2</sup>/dose, em duas tomadas diárias. Iniciou-se essa medicação no primeiro dia do regime de condicionamento, sendo mantida até a recuperação dos granulócitos e a resolução da mucosite.

#### 5.7.1.4 Prevenção de infecções fúngicas

A prevenção a infecções fúngicas consistiu no uso de fluconazol a partir do dia da infusão das CPH, sendo mantido até a recuperação dos granulócitos e resolução da mucosite. Nos casos de infecção fúngica invasiva possível ou comprovada prévia ao transplante, administrou-se voriconazol, o qual foi mantido nos casos em que não ocorreu reativação de infecção fúngica invasiva durante o período de neutropenia grave (HOENIGL *et al.*, 2012).

Mediante suspeita clínica de infecção fúngica invasiva pelos critérios da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) após o transplante, foi efetuado o tratamento com voriconazol (HOENIGL *et al.*, 2012).

#### 5.7.1.5 Prevenção de reativação de citomegalovírus

Após a recuperação dos granulócitos foi realizada a antigenemia para CMV (AgCMV) semanalmente até o D+100 pós-transplante. Na presença de AgCMV com qualquer número de células nucleadas positivas nos primeiros 100 dias foi iniciado o tratamento preemptivo com ganciclovir na dose de 10 mg/kg/dia, divididos em duas administrações diariamente, mantidos até a negatificação da AgCMV. Nos casos em que ocorreram mais de duas reativações no período de 100 dias do transplante, procedeu-se a terapia de manutenção com ganciclovir na dose de 7 mg/kg durante cinco dias na semana até completar 100 dias de transplante. Nos pacientes que tiveram reativação nos primeiros 100 dias de transplante, a monitorização da AgCMV foi continuada com intervalos entre 10-14 dias até a suspensão da imunossupressão e utilizou-se, como ponto de corte, o número superior a cinco células positivas para o início do tratamento preemptivo. Em caso de doença por CMV confirmada por biópsia, independente da AgCMV, iniciou-se o tratamento com ganciclovir.

#### 5.7.2 Prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro aguda

Foram utilizadas as seguintes medidas preventivas contra DECH aguda:

- a) *Ciclosporina ou tacrolimus associado ao metotrexato*, utilizado nos regimes MA do TACPH relacionados e não associados ao uso anticorpos monoclonais (alemtuzumabe) ou timoglobulina, bem como nos TACPH não relacionados.
- b) *Ciclosporina ou tacrolimus isolado* foi utilizado nos casos de TACPH relacionado que utilizou anticorpo monoclonal (alemtuzumabe) associado ao regime de condicionamento.
- c) *Ciclosporina ou tacrolimus associado ao micofenolato de mofetil* nos casos de regimes RIC para linfomas e mieloma.

## **6. ARTIGO**

## 6 ARTIGO

### **Avaliação do impacto da presença de comorbidades nos desfechos do transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas**

G.M. Teixeira<sup>1</sup>; H. Bittencourt<sup>2</sup>; A.V. Macedo<sup>1</sup>; G.H. Martinho<sup>1</sup>; E.A. Colosimo<sup>4</sup>; S.M. Rezende<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil; <sup>2</sup>Serviço de Hematologia e Oncologia, Centro Hospitalar Universitário Sainte-Justine, Universidade de Montreal, Canadá; <sup>3</sup>Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil; <sup>4</sup>Departamento de Estatística, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

#### **Correspondência:**

Gustavo Machado Teixeira.

Unidade de transplante de medula óssea

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Professor Alfredo Balena, 110

Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

CEP: 30130-100

Telephone: 5531-3409-9490

Fax: 5531-3409-9192

Email: [gustmteixeira@yahoo.com.br](mailto:gustmteixeira@yahoo.com.br)

## RESUMO

A utilização do *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* (HCT-CI) proporcionou uma melhor previsão da mortalidade relacionada ao transplante em transplantes alogênicos (TACPH), em estudos prévios. Esse estudo avaliou, prospectivamente, o HCT-CI, o *Adult Comorbidity Evaluation* (ACE-27) e ACE-27 modificado como preditores de complicações pós-transplante em adultos submetidos ao primeiro TACPH relacionado ou não relacionado. Excluíram-se os TACPH que utilizaram o sangue de cordão umbilical como fonte de enxerto. Analisou-se a incidência de recuperação de granulócitos e de plaquetas, da síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS), da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crônica, da recidiva e da MRT, e as sobrevidas livre de evento (SLE) e geral (SG). Um total de 99 pacientes foi avaliado, a mediana de idade foi 38 anos (18-65 anos); HCT-CI  $\geq 3$  correspondeu a 8 (8%) casos; as neoplasias equivaleram a 75.8% das indicações de TACPH. O HCT-CI, o ACE-27 e ACE-27 modificado não demonstraram associação com recuperação de granulócitos e plaquetas, incidência de SOS, DECH aguda e crônica, MRT, recidiva, SLE e SG. Em conclusão: nenhum dos índices de comorbidades avaliados influenciou os diferentes desfechos após o TACPH. Fatores relacionados ao pequeno tamanho da amostra podem ter contribuído para esses resultados.

**Palavras-Chave:** Índices comorbidades, mortalidade relacionada ao transplante, desfechos clínicos transplante alogênico, *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*, *Adult Comorbidity Evaluation*.

## INTRODUÇÃO

O transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas (TACPH) é uma opção terapêutica potencialmente curativa para diversas neoplasias hematológicas e algumas doenças não malignas hematológicas.<sup>1</sup> Modificações nas terapias imunossupressoras, melhorias nos cuidados de suporte clínico, e a introdução dos regimes de intensidade reduzida, permitiram a expansão da indicação de transplante a pacientes que outrora não eram elegíveis ao TACPH com regime de condicionamento mieloablativo como, por exemplo, os idosos.<sup>2</sup> No entanto, o TACPH permanece com elevada morbimortalidade.<sup>3</sup>

Três fatores principais influenciam mortalidade e a sobrevida após o TACPH: a doença primária, o tipo de doador, e fatores relacionados ao paciente como as comorbidades.<sup>2</sup>

Índices de comorbidades têm sido desenvolvidos para a avaliação do impacto das comorbidades em diferentes desfechos clínicos pós-TACPH.<sup>4-7</sup> O *Charlson's Comorbidity Index* (CCI) e o *Adult Comorbidity Evaluation* (ACE-27) demonstram valor na predição de mortalidade em pacientes oncológicos.<sup>4,6</sup> Entretanto, no TACPH, o CCI apresentou baixa sensibilidade.<sup>7,8</sup>

Na tentativa de melhorar a avaliação do perfil de risco das comorbidades em pacientes candidatos ao TACPH, foi criado o *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* (HCT-CI), que incluiu um número maior de comorbidades pré-transplante comparado ao CCI, e proporcionou uma melhor avaliação da mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e da sobrevida geral (SG).<sup>7,9</sup> Esse índice foi validado em diversos países como preditor de MRT e SG.<sup>9-15</sup> No entanto, alguns estudos não demonstraram esse valor preditor para a MRT.<sup>16-18</sup>

Na população brasileira é escasso o conhecimento a respeito do impacto de comorbidades nos resultados do TAPCH. Apenas dois resumos apresentados em congressos, investigaram a incidência de comorbidades<sup>19,20</sup> e seus efeitos na predição da mortalidade.<sup>20</sup> O presente estudo teve como objetivo avaliar o HCT-CI e ACE-27 como preditores de complicações pós-TACPH em um centro brasileiro de transplante.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Estudo

Um estudo de coorte prospectivo conduzido na Unidade de transplante de medula óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil. Período de inclusão: 01/03/2008 a 31/03/2013. O estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética da UFMG. Todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento informado.

### Pacientes

Foram elegíveis os pacientes portadores de neoplasias ou doenças não malignas hematológicas, com idade  $\geq 18$  anos, e submetidos a um primeiro TACPH relacionado ou não relacionado. Excluíram-se os TACPH que utilizaram o sangue de cordão umbilical (CPHSCUP) como fonte de enxerto.

### Variáveis

As doenças primárias compreenderam neoplasias hematológicas (leucemia aguda, leucemia mieloide crônica, mieloma múltiplo, mielofibrose, linfomas, síndrome mielodisplásica e doenças mieloproliferativas não-especificadas) e doenças não malignas (anemia aplásica, hemoglobinúria paroxística noturna, anemia de Fanconi, disceratose congênita). Utilizou-se, nas neoplasias, a modificação do índice de risco doença neoplásica/*status* doença (RD/SD) que agrupou as neoplasias em duas categorias: baixo/intermediário e alto/muito alto.<sup>21</sup>

Informações relacionadas às comorbidades foram coletadas por meio dos registros médicos, entrevistas com o paciente e/ou familiares, e consulta aos exames laboratoriais, radiológicos, ecocardiograma, eletrocardiograma e provas de função pulmonar que compõem a avaliação pré-transplante. Todos os pacientes foram estratificados de acordo com a pontuação do HCT-CI<sup>7</sup>, ACE-27<sup>6</sup> e ACE-27 modificado que excluiu a neoplasia hematológica dos critérios do ACE-27.

Definiu-se TACPH relacionado quando o doador foi um membro da família, e TACPH não relacionado quando o doador foi um voluntário inscrito nos registros nacional ou internacional.

A fonte de enxerto compreendeu: células progenitoras hematopoiéticas de aspirado de medula (CPHMO) ou de sangue periférico (CPHSP).

Os regimes de condicionamento foram classificados de acordo com as definições do *National Marrow Donor Program*, e *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*<sup>22,23</sup> e agrupados em:

- Regimes mieloablativos (MA) utilizaram dose total de bussulfano (formulação oral)  $\geq 9$  mg / kg de peso, e/ou melfalano intravenoso  $\geq 140$  mg/m<sup>2</sup>.
- Regime de intensidade reduzida (RIC) usaram dose total de bussulfano oral  $< 9$  mg/kg de peso e/ou melfalano endovenoso em dose  $< 140$  mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida isolada ou associada a fludarabina.

O alemtuzumabe, associado ao regime de condicionamento, foi utilizado em todos os TACPH não relacionados e em TACPH relacionados para anemia aplásica multitransfundidas ( $\geq 10$  transfusões sanguíneas) e para pacientes com idade  $\geq 45$  anos portadores de mielodisplasia, leucemias agudas, leucemia mieloide crônica ou mielofibrose.

### **Desfechos**

Os desfechos considerados em relação à recuperação da hematopoese foram a recuperação de granulócitos (RG) e de plaquetas (RP), sendo o primeiro de três dias, com contagens de neutrófilos superiores a 500 células/mm<sup>3</sup> e o primeiro de sete dias sem necessidade de transfusão de plaquetas e com contagens de plaquetas  $\geq 20.000$ /mm<sup>3</sup> mantidas, respectivamente.

O diagnóstico de síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) baseou-se nos critérios clínicos propostos pelo grupo de Seattle.<sup>24</sup>

O diagnóstico e a classificação da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda foram baseados nos critérios propostos por Glucksberg *et al.*<sup>25</sup> Para análise, considerou-se apenas DECH aguda II a IV.<sup>25</sup> Para DECH crônica, o diagnóstico foi baseado nas manifestações clínicas propostas pelo *National Institutes of Health*.<sup>26</sup>

A recidiva foi considerada nas seguintes situações: (i) leucemias agudas, se presença de  $> 5$  % de blastos na análise de aspirado de medula óssea e /ou imunofenotipagem; (ii) linfomas, se ressurgimento de linfadenomegalia e/ou infiltração de órgão linfoide, com biópsia

demonstrando o mesmo perfil histológico do diagnóstico; (iii) mielofibrose, se ressurgimento de hepatoesplenomegalia e biópsia de medula óssea revelando fibrose, e (iv) leucemia mieloide crônica, nos casos de recidiva molecular, mediante reaparecimento em níveis crescentes do gene de fusão *BCR-ABL* por quantificação através de PCR em tempo real. A recidiva citogenética foi determinada pelo reaparecimento da t(9;22) nas avaliações citogenéticas pós-transplante.

A MRT foi definida como a incidência cumulativa (CI) de óbito cuja causa foi associada a complicações do TACPH e não relacionada à recidiva da neoplasia ocorrida nos primeiros dois anos pós-TACPH; sobrevida livre de eventos (SLE) como a probabilidade de estar vivo após o transplante e sem recidiva nos primeiros dois anos pós-transplante; e SG como a probabilidade de estar vivo nos primeiros dois anos após o transplante.

### **Análise estatística**

A descrição das variáveis compreendeu a frequência (n) e porcentagem para variáveis categóricas ou a mediana e valor mínimo e máximo para variáveis contínuas. As probabilidades de SLE e SG foram calculadas através do método de Kaplan-Meier e teste log-rank para comparações entre os grupos na análise univariada. Os dados foram censurados no momento do óbito ou até a última data de atendimento nos registros médicos.

Utilizamos o modelo de Gray nas análises das incidências de eventos competitivos, sendo considerado o óbito como evento competitivo nas análises de recuperação de granulócitos e de plaquetas, de desenvolvimento de SOS, incidências de DECH aguda (grau II-IV) e crônica e recidiva das neoplasias. Enquanto que na análise da incidência cumulativa da MRT, considerou-se a recidiva como evento concorrente. As estimativas de *hazard ratio* (HR) utilizou-se o intervalo de confiança de 95% e o valor de p de 0.05. A análise multivariada das SLE e SG utilizou o modelo de regressão de Cox, enquanto que para MRT, recuperação de granulócitos e plaquetas, SOS, DECH aguda e crônica, e recidiva foi aplicada a análise multivariada de eventos competitivos pelo método de Fine e Gray. As variáveis consideradas na análise univariada foram: HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, doença primária, tipo de doador, fonte de enxerto, regime de condicionamento e o uso de alemtuzumabe. Na avaliação da recidiva foi utilizado também o RD/SD. Para as análises multivariadas foram incluídos os índices HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado e as variáveis que na análise univariada apresentaram valor de  $p \leq 0,3$ . Todos os modelos estatísticos foram analisados através do *software* Easy R.<sup>27</sup>

## **RESULTADOS**

### **Pacientes**

Um total de 111 pacientes foi submetido a um TACPH durante o período de recrutamento do estudo. Destes, 12 pacientes (10,8%) não concordaram em participar do estudo, sendo, assim incluídos 99 pacientes (89,2%). O sexo masculino compreendeu 60 (60,6%) dos casos. A mediana de idade ao transplante foi de 38 anos (variação 18-65 anos). Os pacientes com idade  $\geq$  50 anos representaram 23 (22,3%) do total. As doenças neoplásicas hematológicas corresponderam a 75 (75,8%) dos casos. As demais características da população são demonstradas na Tabela 1.

### **Recuperação da hematopoese**

A incidência cumulativa (CI) de recuperação de granulócitos (RG) em 30 dias foi de 84,8%, com mediana de tempo de 19 dias (variação 9-35 dias). A CI de recuperação plaquetária (RP) foi de 80,8% em 180 dias, com mediana de tempo de 20 dias (variação 9-110 dias). O HCT-CI, ACE-27 e ACE-27 modificado não influenciaram a RG e RP (Tabela 2).

### **Síndrome obstrutiva sinusoidal**

A CI de SOS em 30 dias foi de 18,2%, com a mediana de tempo de 10,5 dias (variação 0-17 dias). Na análise univariada somente a presença de neoplasia (22,7% versus 4,2%;  $p = 0,04$ ) e o MA (25,5% versus 9,1%;  $p = 0,04$ ) associaram-se a um aumento na incidência de SOS (Tabela 2). A análise multivariada não confirmou a influência do diagnóstico de neoplasia ou do regime MA na incidência de SOS. O HCT-CI, ACE-27 e o ACE-27 modificado também não influenciaram a incidência de SOS (Tabela 2).

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

A CI de DECH aguda II-IV em 100 dias foi de 28,3%, com mediana de tempo de 23 dias (variação 12-100 dias). Na análise univariada somente as neoplasias (34,7% versus 8,3%;  $p = 0,01$ ) e ACE-27 (7,6%, 5,0%, 36,8% e 39,5%;  $p = 0,02$ ) demonstraram associação com a incidência de DECH aguda. Na análise multivariada o HCT-CI, o ACE-27, o ACE-27 modificado, neoplasias hematológicas, o uso de alemtuzumabe, e o TACPH não relacionado não demonstraram ser fatores de risco para o desenvolvimento de DECH aguda (Tabela 2).

A CI de DECH crônica em dois anos foi de 31,4% nos 70 pacientes sobreviveram além dos 100 dias após o TACPH, com mediana de tempo de 179 dias (variação 59-351 dias). Na análise univariada o ACE-27 ( $p = 0,004$ ), fonte de enxerto ( $p = 0,05$ ), doença primária ( $p = 0,01$ ) e regime de condicionamento ( $p < 0,001$ ) apresentaram associação com DECH crônica. O HCT-CI e o ACE-27 não demonstrou associação com a incidência de DECH crônica na análise uni- ou multivariada. A utilização de RIC foi a única variável que apresentou associação com a incidência de DECH crônica, com HR de 0,17 (0,05-0,53;  $p = 0,002$ ).

### **Recidiva**

A CI de recidiva em dois anos foi de 37,9%, com mediana de tempo de 0,4 anos (variação 0,1-1,9 anos). Na análise univariada somente o RD/SD alto/muito alto (50,1% versus 30,4 %;  $p = 0,02$ ) associou com incidência de recidiva (Tabela 2). No modelo multivariado, o RD/SD alto/muito alto confirmou sua associação com o aumento do risco de recidiva HR de 2,18 (1,06-4,48;  $p = 0,03$ ). Os diferentes índices de comorbidades também não influenciaram a taxa de recidiva na análise multivariada (Tabela 2).

### **Mortalidade relacionada ao transplante**

A CI de MRT em dois anos foi de 37,4%, com mediana de 219 dias (variação 0- 720 dias). As causas de óbito foram infecção ( $n = 23$ ), recidiva ( $n = 21$ ), SOS ( $n = 6$ ) e DECH aguda ( $n = 7$ ). Pela análise univariada somente o ACE-27 associou-se com a MRT, onde os escores 0, 1, 2 e 3 apresentaram com incidências de 29,4%, 30,0%, 15,5% e 48,8%, respectivamente ( $p = 0,04$ ). No modelo de análise multivariado, nenhuma variável apresentou valor preditivo para MRT (Tabela 2).

### **Sobrevida livre de eventos**

A SLE em dois anos foi de 43,2%, com mediana de tempo de 0,6 anos. Na análise univariada somente o tipo de doença primária (33,0% para neoplasias versus 75,0% nas doenças não malignas;  $p < 0,001$ ), a fonte de enxerto (37,1% para CPHSP versus 59,3% para CPHMO;  $p = 0,03$ ), o tipo de regime de condicionamento (34,0% para regimes MA versus 50,0% para regimes RIC;  $p = 0,02$ ) e o ACE-27 (escores 0, 1, 2 e 3 de 64,7%, 65,0%, 52,6% e 20,3%, respectivamente;  $p < 0,001$ ) influenciaram a SLE. Na análise multivariada somente a presença de neoplasia foi preditor para SLE, com HR de 3,68 (1,43-9,47;  $p = 0,006$ ). Nenhum dos índices de comorbidade influenciou a SLE na análise multivariada (Tabela 2).

## Sobrevida geral

A SG em dois anos foi de 41.3% com mediana de 0,9 anos (0,5-5,5 anos). Na análise univariada, a doença primária ( $p = 0.001$ ) e o ACE-27 ( $p < 0.001$ ) influenciaram a SG. A análise multivariada não confirmou a influência da doença primária ou do ACE-27 sobre a SG (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a presença e relevância das comorbidades como preditores de complicações relacionadas ao TACPH através dos índices HCT-CI, ACE-27 e ACE-27 modificado. Não demonstramos a associação entre os índices de comorbidades avaliados e os diferentes desfechos clínicos pós-transpante.

Sorrer, *et al*<sup>7</sup> em um estudo retrospectivo com 1055 pacientes norte-americanos e Raimondi *et al*<sup>13</sup> em um estudo multicêntrico prospectivo com 1937 pacientes italianos confirmaram o valor preditivo do HCT-CI sobre a MRT e SG. Ambos estudos incluíram pacientes portadores de doenças neoplásicas e não malignas hematológicas, submetidos ao TACPH relacionado ou não relacionado, excluindo as CPHSCUP como fonte de enxerto. Diferentemente desses estudos, não confirmamos esse valor preditivo para a MRT e SG. No entanto, há diferenças entre as populações do estudo em questão e aquelas dos estudos citados acima, tais como: (i) uma população mais jovem em nosso estudo (mediana de idade de 38 anos), enquanto que o estudo de Sorrer *et al* e o de Raimondi *et al* as medianas de idade corresponderam, respectivamente, a 44,8 anos e a 47 anos; (ii) menor proporção de pacientes classificados como  $HCT-CI \geq 3$  em nosso estudo (8%) comparados 28% do estudo de Sorrer *et al* e aos 19% do estudo de Raimondi *et al*; (iii) maior proporção de doença não maligna hematológica em nosso estudo (24,0% versus 3,0% no estudo de Sorrer e 4,9% no estudo de Raimondi); (iv) menor proporção de TACPH não relacionado em nosso estudo (11%), enquanto que nos estudos de Sorrer *et al* e de Raimondi *et al* compreenderam a 42% e a 50,5%, respectivamente.<sup>7,13</sup>

Birninger *et al* em estudo unicêntrico retrospectivo com 340 pacientes alemães (adultos e pediátricos) portadores de leucemia mieloide aguda, não reportou a influência do HCT-CI sobre a MRT e SG.<sup>16</sup> Analisando as populações desse estudo e o presente estudo verificamos que existem diferenças, sobretudo referente à doença primária transplantada (doença

neoplásica versus doenças não neoplásica e neoplasias hematológicas), idade (mediana de 53 versus 38 anos) e a proporção de HCT-CI  $\geq 3$  (74% versus 8%).

Em estudo prospectivo unicêntrico com 187 pacientes canadenses submetidos ao TACPH relacionado ou não relacionado para doenças não malignas e neoplasias hematológicas, e que excluiu as CPHSCUP como fonte de enxerto, também não confirmou o valor preditivo do HCT-CI na MRT e SG.<sup>18</sup> A população desse estudo era jovem (mediana de idade de 39 anos) e predomínio de neoplasias hematológicas (79%) o que se assemelha ao presente estudo. Entretanto, houve maior utilização de CPHMO (72% versus 27.3%) e uma maior proporção de pacientes HCT-CI  $\geq 3$  (55% versus 8%) no estudo de Guilfoyle *et al* quando comparado a esse estudo.<sup>18</sup>

No que refere aos outros desfechos, um estudo retrospectivo com 2985 pacientes submetidos ao TACPH (relacionado ou não relacionado) demonstrou o HCT-CI como fator de risco independente para o desenvolvimento de DECH aguda, sobretudo das formas graves (grau III-IV).<sup>28</sup> Não encontramos essa associação do HCT-CI com a incidência de DECH aguda (II-IV), porém há diferenças entre as populações dos estudos: menor proporção de pacientes com idade  $\geq 50$  anos (22,3% versus 38%), menor proporção de TACPH não relacionado (11% versus 45%) e menor proporção de pacientes classificados como HCT-CI  $\geq 3$  (8% versus 37%) em nosso estudo. No entanto, não avaliamos a associação entre o HCT-CI e a gravidade da DECH aguda devido ao número reduzido de pacientes que desenvolveram formas graves (n = 7). O uso de alemtuzumabe em um número importante de pacientes pode ter contribuído para a baixa incidência das formas graves.

O ACE-27 não mostrou ser um bom preditor de complicações relacionadas ao transplante por incluir entre seus critérios a presença de neoplasias hematológicas. Até mesmo o ACE-27 modificado não demonstrou ser interessante para o uso em TACPH por contemplar comorbidades que raramente são encontradas em pacientes candidatos ao TACPH, tais como síndrome da imunodeficiência adquirida, insuficiência cardíaca congestiva e demências graves.

A utilização de RIC levou a uma redução significativa da incidência de DECH crônica. Acreditamos que essa diferença possa ser decorrente de um maior número de pacientes com doenças não malignas (50% versus 3,6%), maior utilização do alemtuzumabe (75% versus 30,9%) e maior utilização de CPHMO como fonte de enxerto no grupo RIC (43,2% versus 14,6%). Potter *et al* e Marsh *et al* reportaram que o uso de alemtuzumabe associado ao RIC

apresentou uma baixa incidência de DECH crônica (19% e 4%, respectivamente).<sup>29,30</sup> Estudos de metanálise apontam a utilização de CPHSP como fator de risco para desenvolvimento de DECH crônica.<sup>31,32</sup>

O RD/SD associou-se com a incidência de recidiva, onde os pacientes classificados como alto/muito alto risco apresentaram uma elevada incidência de recidiva. Armand *et al* reportou que as neoplasias estratificada como alto e muito alto apresentavam um HR de 2,0 e 2,5 de recidiva em relação ao intermediário.<sup>21</sup>

Este estudo apresenta como limitações o fato de ser unicêntrico, incluir pacientes por conveniência em intervalo de tempo pré-estabelecido, e apresentar um número pequeno de pacientes classificados como  $HCT-CI \geq 3$ . Essa menor proporção de pacientes estratificados como  $HCT-CI \geq 3$  pode refletir uma característica própria da população brasileira e/ou ser decorrente de uma seleção mais rigorosa da indicação de transplante por parte da equipe médica assistente.

## CONCLUSÕES

Trata-se do primeiro estudo prospectivo que avaliou a influência dos índices HCT-CI, ACE-27 e o ACE-27 modificado na predição de complicações pós-TACPH em um centro de transplante brasileiro.

Demonstramos que o ACE-27 e sua modificação não são bons índices para uso em TACPH, sobretudo por incluir as neoplasias hematológicas e por englobarem, em seus critérios, comorbidades que raramente são vistas em candidatos ao transplante.

Não confirmamos o valor preditivo do HCT-CI para complicações relacionadas ao TACPH, como MRT, SOS, DECH (aguda e crônica) e recidiva, e de SLE e SG. Esses achados necessitam ser melhor esclarecidos através de um estudo multicêntrico com um maior tamanho amostral.

A utilização do índice de risco doença neoplásica/*status* doença no momento do transplante apresentou valor preditivo para recidiva após transplante.

**CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

**Tabela 1.** Características da população estudada

Caraterísticas	Dados	
Sexo masculino, n (%)	60	(60,6)
Idade ao transplante, mediana em anos (variação)	38	(18-65)
Neoplasia hematológica, n (%)	75	(75,8)
<b>Diagnóstico, n (%)</b>		
Leucemia mieloide aguda	30	(30,3)
Anemia aplásica	20	(20,2)
Leucemia linfoide aguda	12	(12,1)
Leucemia mieloide crônica	10	(10,1)
Linfomas não-Hodgkin	8	(8,1)
Síndrome mielodisplásica	7	(7,1)
Outros*	12	(12,1)
<b>Índice de risco doença/status doença** n (%)</b>		
Baixo/intermediário	46	(61,3)
Alto/muito alto	29	(38,7)
<b>Tipo de doador, n (%)</b>		
Relacionado / Não relacionado	88/11	(88,9/11,1)
<b>Regime de condicionamento, n (%)</b>		
Mieloblatoivo / Regime de intensidade reduzida	55/44	(55,6/44,4)
<b>Alemtuzumabe , n (%)</b>	49	(49,5)
<b>Fonte de enxerto, n (%)</b>		
Medula óssea / Sangue periférico	27/72	(27,3/72,7)
<b>HCT-CI , n (%)</b>		
HCT-CI: 0	62	(62,6)
HCT-CI: 1-2	29	(29,3)
HCT-CI: ≥3	8	(8,1)
<b>ACE-27, n (%)</b>		
ACE-27 = 0	17	(17,2)
ACE-27 = 1	20	(20,2)
ACE-27 = 2	19	(19,2)
ACE-27 = 3	43	(43,4)
<b>ACE-27 modificado ***, n (%)</b>		
ACE-27 modificado = 0	53	(53,5)
ACE-27 modificado = 1	35	(35,4)
ACE-27 modificado = 2	9	(9,1)
ACE-27 modificado = 3	2	(2,0)

ACE-27 = *Adult Comorbidity Evaluation*<sup>6</sup> HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index<sup>7</sup> \*Outros = anemia de Fanconi, disceratose congênita, hemoglobínúria paroxística noturna, linfoma Hodgkin, mieloma múltiplo \*\* ARMAND *et al* adaptado<sup>21</sup>\*\*\* Excluídas as neoplasias hematológicas do ACE-27.

**Tabela 2.** Resultado da Análise Multivariada

<b>Desfecho</b>	<b>Variáveis incluídas no modelo</b>	<b>Variáveis significativas</b>
<b>Rec. granulócitos</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado e fonte de enxerto	Nenhuma
<b>Rec. plaquetas</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado e tipo de doador	Nenhuma
<b>SOS</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, doença primária e regime de condicionamento	Nenhuma
<b>DECH aguda</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, doença primária, regime de condicionamento e alemtuzumabe	Nenhuma
<b>DECH crônica</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, doença primária, regime de condicionamento, alemtuzumabe e tipo de doador	RIC: HR=0,17 (0,05-0,53; p=0,002)
<b>Recidiva</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, fonte de enxerto, RD/SD e tipo de doador	RD/SD alto/muito alto: HR = 2,18 (1,06-4,48; p=0,03)
<b>MRT</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, doença primária e tipo de doador	Nenhuma
<b>SLE</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, doença primária, fonte de enxerto, regime de condicionamento e alemtuzumabe	Neoplasia: HR=3,68 (1,43-9,47; p=0,006)
<b>SG</b>	HCT-CI, ACE-27, ACE-27 modificado, doença primária, fonte de enxerto, regime de condicionamento e alemtuzumabe	Nenhuma

**ACE-27** = *Adult Comorbidity Evaluation* <sup>6</sup> **DECH** = doença do enxerto contra o hospedeiro  
**HCT-CI** = *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* <sup>7</sup> **HR** = *Hazard ratio*  
**MRT** = mortalidade relacionada ao transplante **p** = valor de p **Rec. Granulócitos** = recuperação de granulócitos **Rec. Plaquetas** = recuperação de plaquetas **RIC** = regime de condicionamento de intensidade reduzida **RD/SD** = índice de risco doença neoplásica/*status* doença **SG** = sobrevida geral **SLE** = sobrevida livre de eventos **SOS** = síndrome obstrutiva sinusoidal

## REFERÊNCIAS

1. Horowitz MM. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 4<sup>a</sup> ed. Edn. Blackwell Publishing Ltd: Malden, MA, USA, 2009, pp 15-21.

---

2. Xhaard A, Porcher R, Chien JW, Latour RP, Robin M, Ribaud P *et al*. Impact of comorbidity indexes on non-relapse mortality. *Leukemia*, 2008; **22**(11): 2062-9.
3. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M *et al*. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*, 2010; **363**(22): 2091-101.
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**(5): 373-83.
5. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**(11): 1245-51.
6. Piccirillo JF, Spitznagel EL Jr, Vermani N, Costas I, Schnitzler M. Comparison of comorbidity indexes for patients with head and neck cancer. *Med Care* 2004; **42**(5): 482-6.
7. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG *et al*. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005; **106**(8): 2912-9.
8. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, Maloney DG *et al*. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplant comorbidities. *Blood* 2004; **104**(4): 961-8.
9. Sorrow ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG *et al*. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007; **110**(13): 4606-13.
10. Barba P, Piñana JL, Martino R, Valcárcel D, Amorós A, Sureda A *et al*. Comparison of two pre transplant predictive models and a flexible HCT-CI using different cut off points to determine low-, intermediate-, and high-risk groups: the flexible HCT-CI Is the best predictor of NRM and OS in a population of patients undergoing allo-RIC. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**: 413-20.
11. Lim ZY, Ingram W, Brand R, Ho A, Kenyon M, Devereux S *et al*. Impact of pretransplant comorbidities on alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning

- allogeneic hematopoietic SCT for patients with high-risk myelodysplastic syndrome and AML. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**(4): 633-9.
12. Mo XD, Xu LP, Liu DH, Zhang XH, Chen H, Chen YH *et al.* The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) is an outcome predictor for partially matched related donor transplantation. *Am J Hematol* 2013; **88**(6): 497-502.
  13. Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, Cavazzina R, Rodeghiero F, Bacigalupo A *et al.* Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood* 2012; **120**(6): 1327-33.
  14. Smith AR, Majhail NS, MacMillan ML, DeFor TE, Jodele S, Lehmann LE *et al.* Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplantation outcomes in pediatric patients. *Blood* 2011; **117**(9): 2728-34.
  15. Wood W, Deal A, Whitley J, Sharf A, Serody J, Gabriel D, Shea T. Usefulness of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) in predicting outcomes for adolescents and young adults with hematologic malignancies undergoing allogeneic stem cell transplant. *Pediatr blood cancer* 2011; **57**(3): 499-505.
  16. Birninger N, Bornhäuser M, Schaich M, Ehninger G, Schetelig J. The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation-investigation of potential limitations of the index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**(12): 1822-32.
  17. Bokhari SW, Watson L, Nagra S, Cook M, Byrne JL, Craddock C *et al.* Role of HCT-comorbidity index, age and disease status at transplantation in predicting survival and non-relapse mortality in patients with myelodysplasia and leukemia undergoing reduced-intensity-conditioning hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; **47**(4): 528-534.
  18. Guilfoyle R, Demers A, Bredeson C, Richardson E, Rubinger M, Szwajcer D *et al.* Performance status, but not the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplant* 2009; **43**(2): 133-139.
  19. Macedo AV, Teixeira GM, Ferreira GGP, Amaral LC, Soares PA, Vieira MDB *et al.* Avaliação de comorbidades e do nível sócio-econômico em transplante de células-tronco hematopoéticas - Dados Preliminares. *Rev Bras Hematol e Hemoter* 2009; **31** (suppl 3) S87 (abstract 166).
  20. Colella MP, Miranda ECM, Aranha FJP, Fernandes-Junior VCA, Medina SM, De Souza CA *et al.* Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) as a tool to predict non relapse mortality after allogeneic high dose conditioning hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011; **33** (suppl 1) S84 (abstract 174).
  21. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP *et al.* A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; **120**(4): 905-13.

22. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V *et al.* Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(12): 1628-33.
23. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, *et al.* Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**(3): 367-69.
24. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984; **4**(1): 116-22.
25. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; **18**: 295-304.
26. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; **11**: 945-56.
27. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**: 452-8.
28. Sorrow ML, Martin PJ, Storb RF, Bhatia S, Maziarz RT, Pulsipher MA *et al.* Pre-transplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood* 2014; In press.
29. Potter VT, Krishnamurthy P, Barber LD, Lim Z, Kenyon M, Ireland RM *et al.* Long-term outcomes of alemtuzumab-based reduced-intensity conditioned hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia secondary to myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; **20**: 111-7.
30. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, Ho AY, Ireland RM, Hayden J *et al.* Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood* 2011; **118**: 2351-57.
31. Chang YJ, Weng CL, Sun LX, Zhao YT. Allogeneic bone marrow transplantation compared to peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of hematologic malignancies: a meta-analysis based on time-to-event data from randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2012; **91**: 427-37.
32. Zhang H, Chen J, Que W. Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Leuk Res* 2012; **36**: 431-37.

## **REFERÊNCIAS**

## REFERÊNCIAS

- ANSARI, M. *et al.* Glutathione S-transferase gene variations influence BU pharmacokinetics and outcome of hematopoietic SCT in pediatric patients. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 48, n. 7, p. 939-946, Jul. 2013.
- ARMAND, P. *et al.* A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, New York, v. 120, n. 4, p. 905-13, Jul. 2012.
- BACIGALUPO, A. *et al.* Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, Pavia, v. 89, n. 10, p. 1.238-47, Oct. 2004.
- BACIGALUPO, A. *et al.* Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 15, n. 12, p. 1.628-33, Dec. 2009.
- BARBA, P. *et al.* Comparison of two pre transplant predictive models and a flexible HCT-CI using different cut off points to determine low-, intermediate-, and high-risk groups: the flexible HCT-CI Is the best predictor of NRM and OS in a population of patients undergoing allo-RIC. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 16, n. 3, p. 413-20, Mar. 2010.
- BIRNINGER, N. *et al.* The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation-investigation of potential limitations of the index. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 17, n. 12, p. 1822-32, Dec. 2011.
- BOECKH, M. *et al.* Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 347, n. 20, p. 1.625-6, Nov. 2002.
- BOKHARI, S.W. *et al.* Role of HCT-comorbidity index, age and disease status at transplantation in predicting survival and non-relapse mortality in patients with myelodysplasia and leukemia undergoing reduced-intensity-conditioning hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 47, n. 4, p. 528-534, Apr. 2012.
- BOLWELL, B. J. Are predictive factors clinically useful in bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 32, n. 9, p. 853-61, Nov. 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 2.600, 21 de outubro de 2009. Regulamento técnico do sistema nacional de transplantes. 2009. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, DF, de 30 de outubro de 2009. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)>. Acesso em: 31 out. 2013.
- BUCKNER, C. D. *et al.* Marrow harvesting from normal donors. *Blood*, New York, v. 64, n.3, p. 630-34, Sept. 1984.

CHANG, Y. J. *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation compared to peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of hematologic malignancies: a meta-analysis based on time-to-event data from randomized controlled trials. *Annals of hematology*, Berlin, v. 91, n. 3, p. 427-37, Mar. 2012.

CHARLSON, M. E. *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Disease*, Saint Louis, v. 40, n. 5, p. 373-83, 1987.

CHARLSON, M. E. *et al.* Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology*, New York, v. 47, n. 11, p. 1.245-51, Nov. 1994.

CLIFT, R. A. *et al.* Long-term follow-Up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood*, New York, v. 92, n. 4, p. 1.455-6, Aug. 1998.

COEBERGH, J. W. *et al.* Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993-1996. *Journal of Clinical Epidemiology*, New York, v. 52, n. 12, p. 1.131-6, Dec. 1999.

COLELLA M. P. *et al.* Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) as a tool to predict non relapse mortality after allogeneic high dose conditioning hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v.33 (suppl 1) p. 84-85, 2011.

DANYLESKO, I.; SHIMONI, A.; NAGLER, A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 47, n. 1, p. 5-14, Jan. 2012.

DEFOR, T.E *et al.* A modified comorbidity index for hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 45, n. 5, p. 933-938, May. 2010.

DELEVE, L. D.; SHULMAN, H. M.; MCDONALD, G. B. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Seminars in Liver Disease*, New York, v. 22, n. 1, p. 27-42, Feb. 2002.

DELEVE, L. D. Sinusoidal obstruction syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*, New York, v. 4, n. 2, p. 101-3, Fev. 2008.

DIACONESCU, R. *et al.* Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood*, New York, v. 104, n. 5, p. 1.550-8, Sept. 2004.

DJUNIC, I. *et al.* Comorbidity as a risk factor for overall survival and decision criteria for intensity of chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Medical Oncology*, Northwood, v. 29, n. 2, p. 1.077-81, Jun. 2012b.

DJUNIC, I. *et al.* Pretreatment risk factors and importance of comorbidity for overall survival, complete remission, and early death in patients with acute myeloid leukemia. *Hematology*, Amsterdam, v. 17, n. 2, p. 53-8, Mar. 2012a.

- EAPEN, M. *et al.* Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*, London, v. 369, n. 9.577, p. 1.947-54, Jun. 2007.
- EL KOURASHY, S. *et al.* Influence of comorbidities on transplant outcomes in patients aged 50 years or more after myeloablative conditioning incorporating fludarabine, BU and ATG. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 46, n. 8, p. 1.077-83, Aug. 2011.
- ENGELHARD, D. *et al.* Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *British Journal of Haematology*, Oxford, v. 117, n. 2, p. 444-50, May, 2002.
- ERARD, V. *et al.* BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with post engraftment hemorrhagic cystitis. *Clinical Infectious Disease*, Chicago, v. 39, n. 12, p. 1.861-5, Dec. 2004.
- EXTERMANN, M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical Reviews Oncology Hematology*, Boca Raton, v. 35, n. 3, p. 181-200, Sept. 2000.
- EXTERMANN, M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control*, Tampa, v. 14, n. 1, p. 13-22, Jan. 2007.
- FARINA, L. *et al.* The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, Baltimore, v. 23, n. 6, p. 1131-1138, Jun. 2009.
- FEINSTEIN, A. R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, Saint Louis, v. 23, n. 7, p. 455-68, Dec. 1970.
- FILIPOVICH, A.H. *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 11, n. 12, p. 945-56, Dec. 2005.
- FLOWERS, M. E. *et al.* Serious graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 35, n. 3, p. 277-82, Fev. 2005.
- FLOWERS, M. E. *et al.* Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*, New York, v. 117, n. 11, p. 3.214-9, Mar. 2011.
- FRANÇA, L. J.; VASCONCELOS, A. C. *Manual para normalização de publicações técnico-científicas*. 9. ed, Belo Horizonte: Editora UFMG, 2013. 263p.
- GIJSEN, R. *et al.* Causes and consequences of comorbidity: a review. *Journal of Clinical Epidemiology*, New York, v. 54, n. 7, p. 661-74, Jul. 2001.

GIRALT, S. *et al.* Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood*, New York, v. 97, n. 3, p. 631-7, Feb. 2001.

GIRALT, S. *et al.* Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 15, n. 3, p. 367-9, Mar. 2009.

GLUCKSBERG, H. *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, Baltimore, v. 18, n. 4, p. 295-304, Oct. 1974.

GLUCKMAN, E. *et al.* Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 337, n. 6, p. 373-81, Aug. 1997.

GOOLEY, T. A. *et al.* Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 363, n. 22, p. 2091-101, Nov. 2010.

GRAZE, P.R. *et al.* Chronic graft versus host disease: a syndrome of disordered immunity. *American Journal of Medicine*, New York, v. 66, n. 4, p. 611-20, Apr. 1979.

GRUNEBAUM, E. *et al.* Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA*, Chicago, v. 295, n. 5, p. 508-18, Feb. 2006.

GUILFOYLE, R. *et al.* Performance status, but not the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 43, n. 2 p. 133-139, Jan. 2009.

HELENGLASS, G. *et al.* Melphalan and total body irradiation (TBI) versus cyclophosphamide and TBI as conditioning for allogeneic matched sibling bone marrow transplants for acute myeloblastic leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 3, n. 1, p. 21-9, Jan. 1988.

HOENIGL, M. *et al.* European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 67, n. 8, p. 2029-33, Aug. 2012.

HOGAN, W. J. *et al.* Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood*, New York, v. 103, n. 1, p. 78-84, Jan. 2004.

HOLLOWIECKI, J. *et al.* Treosulfan and fludarabine low-toxicity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, Oxford, v. 142, n. 2, p. 284-92, Jun. 2008.

HOROWITZ, M. M. Uses and Growth of Hematopoietic Cell Transplantation. In: APPELBAUM, F.R. *et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2009. Cap. 3, p. 15-21.

INGS, S. J. *et al.* Peripheral blood stem cell yield in 400 normal donors mobilised with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): impact of age, sex, donor weight and type of G-CSF used. *British Journal of Haematology*, Oxford, v. 134, n. 5, p. 517-25, Sept. 2006.

JAMIESON, C. H. *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Experimental Hematology*, Copenhagen, v. 31, n. 10, p. 981-6, Oct. 2003.

JUNGHANSS, C. *et al.* Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 8, n. 9, p. 512-20, 2002.

KANDA, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software "EZ" for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 48, n. 3, p. 452-8, Mar. 2013. Disponível em: <[www.nature.com/bmt](http://www.nature.com/bmt)>. Acesso em: 01 Nov. 2013.

KARL, G.; BLUME, C.; KRANCE, R. A. The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. In: APPELBAUM, F. R. *et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2009. Cap. 30, p. 445-60.

KATAOKA, K. *et al.* Differential prognostic impact of pretransplant comorbidity on transplant outcomes by disease status and time from transplant: a single Japanese transplant centre study. *Bone Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 45, n. 3, p. 513-520, Mar. 2010.

KRÖGER, N. *et al.* Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 37, n. 4, p. 339-44, Feb. 2006.

KULKARNI, S. *et al.* Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood*, New York, v. 95, n. 12, p. 3683-6, Jun. 2000.

LAUGHLIN, M. J. *et al.* Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 351, n. 22, p. 2265-75, Nov. 2004.

LIM, Z.Y. *et al.* Impact of pretransplant comorbidities on alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients with high-risk myelodysplastic syndrome and AML. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 45, n. 4, p. 633-9, 2010.

- MA, S.Y. *et al.* Hepatitis graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: clinicopathologic features and prognostic implication. *Transplantation*, Baltimore, v. 77, n. 8, p. 1.252-9, Apr. 2004.
- MACEDO, A. V. *et al.* Avaliação de comorbidades e do nível sócio-econômico em transplante de células-tronco hematopoéticas - Dados Preliminares. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v.31 (suppl 3), p. 87-88, 2009.
- MAJHAIL, N. S. *et al.* Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index predict transplant outcomes? A validation study in a large cohort of umbilical cord blood and matched related donor transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 14, n. 9, p. 985-992, Sep. 2008.
- MARSH, J. C. *et al.* Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood*, New York, v. 118, n. 8, p. 2351-7, Ago. 2011.
- MARTIN, P. J. *et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*, New York, v. 76, n. 8, p. 1.464-72, Oct. 1990.
- MARTIN, P. J. *et al.* Biology and management of chronic graft-versus-host disease. *Cancer Treatment and Research*, The Hague, v. 144, p. 277-98, 2009.
- MASSUMOTO, C. *et al.* Coleta de Células-Tronco Hematopoéticas de sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP). In: MASSUMOTO, C.; AYOUB, C. A. *Celulas-Tronco como coletar, processar e criopreservar*. São Paulo: Atheneu. 2011. Cap.18, p.108-111.
- MCCLUNE, B.L. *et al.* Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 28, n. 11, p. 1.878-87, Apr. 2010.
- MCDONALD, G. B. *et al.* Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*, Baltimore, v. 4, n. 1, p. 116-22, Jan.-Feb. 1984.
- MCDONALD, G. B. *et al.* Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 118, n. 4, p. 255-67, Feb. 1993.
- MCDONALD, G. B. *et al.* Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, New York, v. 101, n. 5, p. 2.043-8, Mar. 2003.
- MCDONALD, G. B. *et al.* Metabolism-based cyclophosphamide dosing for hematopoietic cell transplant. *Clinical pharmacology and therapeutics*, Saint Louis, v. 78, n. 3, p. 298-308, Sept. 2005.
- MCDONALD, G. B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*, Baltimore, v. 51, n. 4, p. 1.450-60, Apr. 2010.

- MELÍN-ALDANA, H. *et al.* Hepatic pattern of graft versus host disease in children. *Pediatric Blood & Cancer*, Hoboken, v. 49, n. 5, p. 727-30, Oct. 2007.
- MEYERHARDT, J. A. *et al.* Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer*, New York, v. 98, n. 3, p. 484-9, Aug. 2003.
- MIELCAREK, M.; STORB, R. Graft-vs-host disease after non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, New York, v. 46, n. 9, p. 1.251-6, Sept. 2005.
- MO, X. D. *et al.* The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) is an outcome predictor for partially matched related donor transplantation. *American Journal of Hematology*, New York, v. 88, n. 6, p. 497-502, Jun. 2013.
- NAQVI, K. *et al.* Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 29, n. 16, p. 2.240-6, Jun. 2011.
- PECORA, A. L. *et al.* CD34+CD33- cells influence days to engraftment and transfusion requirements in autologous blood stem-cell recipients. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 16, n. 6, p. 2.093-104, Jun.1998.
- PETIT, I. *et al.* G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nature Immunology*, New York, v. 3, n. 7, p. 687-94, Jul. 2002
- PICCIRILLO, J. F. *et al.* Comparison of comorbidity indexes for patients with head and neck cancer. *Medical Care*, Philadelphia, v. 42, n. 5, p. 482-6, May 2004a.
- PICCIRILLO, J. F. *et al.* Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*, Chicago, v. 291, n. 20, p. 2.441-7, May 2004b.
- PICCIRILLO, J. F.; COSTAS, I. The impact of comorbidity on outcomes. *ORL; Journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, Basel, v. 66, n. 4, p. 180-5, Jul.-Aug. 2004c.
- PIRSCH, J. D. MAKI, D. G. Infectious complications in adults with bone marrow transplantation and T-cell depletion of donor marrow. Increased susceptibility to fungal infections. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 104, n. 5, p. 619-31, May 1986.
- POTTER, V.T. *et al.* Long-term outcomes of alemtuzumab-based reduced-intensity conditioned hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia secondary to myelodysplastic syndrome. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, Charlottesville, v. 20, n. 1, p. 111-7, 2014.
- PRZEPIORKA, D. *et al.* Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 15, n. 6, p. 825-8, Jun. 1995.
- PRZEPIORKA, D. *et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*, New York, v. 94, n. 4, p. 1.465-70, Aug. 1999.

PULSIPHER, M. A. *et al.* Reduced-intensity allogeneic transplantation in pediatric patients ineligible for myeloablative therapy: results of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study ONC0313. *Blood*, New York, v. 114, n. 7, p. 1429-36, Aug. 2009.

RAIMONDI, R. *et al.* Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood*, New York, v. 120, n. 6, p. 1327-33, Aug. 2012.

RICHARDSON, M.D.; KOKKI, M. H. Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromized patient. *Blood Reviews*, Edinburgh, v. 12, n. 4, p. 241-54, Dec. 1998.

RICHMAN, C. M.; WEINER, R. S.; YANKEE, R. A. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood*, New York, v. 47, n. 6, p. 1.031-9, Jun. 1976.

ROCHA, V. *et al.* Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 342, n. 25, p. 1.846-54, Jun. 2000.

ROCHA, V. *et al.* Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood*, New York, v. 97, n. 10, p. 2.962-71, May 2001.

ROCHA, V. *et al.* Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 351, n. 22, p. 2.276-85, Nov. 2004.

ROCHA, V.; LOCATELLI, F. Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 41, n. 2, p. 207-14, 2008.

ROWLINGS, P. A. *et al.* IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *British Journal of Haematology*, Oxford, v. 97, n. 4, p. 855-64, Jun. 1997.

ROY, J. *et al.* Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation*, Baltimore, v. 51, n. 3, p. 642-6, Mar. 1991.

RUSSELL, S. J. *et al.* Haemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: an association with infective agents, GVHD and prior cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 13, n. 5, p. 533-9, May, 1994.

SALE, G. E. *et al.* Young rete ridge keratinocytes are preferred targets in cutaneous graft-versus-host disease. *The American Journal of Pathology*, Philadelphia, v. 118, n. 2, p. 278-87, Feb. 1985.

SANTOS, G. W. *et al.* Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 309, n. 22, p. 1.347-53, Dec. 1983.

SAURAT, J. H. Cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Internal Journal of Dermatology*, Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 249-56, May 1981.

SAYER, H. G. *et al.* Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methyl prednisolone for graft-versus-host disease prevention. *Blood*, New York, v. 84, n. 4, p. 1328-32, Aug. 1994.

SENCER, S. F.; HAAKE, R.J.; WEISDORF, D. J. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation risk factors and complications. *Transplantation*, Baltimore, v. 56, n. 4, p. 875-9, Oct. 1993.

SHAHJAHAN, M. *et al.* Impact of comorbidity on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in AML/MDS patients. ANNUAL MEETING OF AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 45, 2003, San Diego.

SHAPIRA, M.Y. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. *Critical reviews in oncology/hematology*, Boca Raton, v. 64, n. 1, p. 49-63, Oct. 2007.

SHULMAN, H. M. *et al.* Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. *The American Journal of Pathology*, Philadelphia, v. 91, n. 3, p. 545-70, Jun. 1978.

SIENA, S. *et al.* Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 18, n. 6, p. 1.360-77, Mar. 2000.

SMITH, A. R. *et al.* Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplantation outcomes in pediatric patients. *Blood*, New York, v. 117, n. 9, p. 2.728-34, Mar. 2011.

SOCIÉ, G.; BLAZAR, B. R. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*, New York, v. 114, n. 20, p. 4.327-36, Nov. 2009.

SORROR, M. L. *et al.* Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplant comorbidities. *Blood*, New York, v. 104, n. 4, p. 961-8, Aug. 2004.

SORROR, M. L. *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, New York, v. 106, n. 8, p. 2.912-9, Oct. 2005.

SORROR, M. L. *et al.* Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*, New York, v. 110, n. 13, p. 4.606-13, Dec. 2007.

SORROR, M. L. *et al.* Pre-transplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood*, New York, v. 124, n. 2, p. 287-95, Jul. 2014.

STRASSER, S. I.; SHULMAN, H. M.; MCDONALD, G. B. Cholestasis after hematopoietic cell transplantation. *Clinics in Liver Disease*, Philadelphia, v. 3, n. 3, p. 651-68, Aug. 1999.

STYCZYNSKI, J. *et al.* Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*, Basingstoke, v. 43, n. 10, p. 757-70, May 2009.

TERWEY, T.H. *et al.* A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. Pavia, v. 95, n. 5, p. 810-818, May 2010

THOMAS, E. D. *et al.* One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*, New York, v. 49, n. 4, p. 511-33, Apr. 1977.

THOMAS, E. D.; STORB, R. Technique for human marrow grafting. *Blood*, New York, v. 36, n. 4, p. 507-15, Oct. 1970.

TO, L. B.; DYSON, P. G.; JUTTNER, C. A. Cell-dose effect in circulating stem-cell autografting. *Lancet*, London, v. 2, n. 8.503, p. 404-5, Aug. 1986.

TSUBOI, K. *et al.* Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, Basingstoke, v. 32, n. 9, p. 903-7, Nov. 2003.

U. S. BUREAU OF THE CENSUS. *International population report P95, 92-3. An Aging World II*, Washington, DC: US Government Printing Office, 1992. p. 98-99. Disponível em: <[books.google.com.br/books?isbn=0160416795](http://books.google.com.br/books?isbn=0160416795)>. Acesso em: 01 Nov. 2013.

VIJAYAKRISHNA, K. *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: GREER, P. J. *et al.* *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Cap. 24, v. 1, p. 722-39.

VRIESENDORP, H. M. Aims of conditioning. *Experimental Hematology*, Copenhagen, v. 31, n. 10, p. 844-54, Oct. 2003.

WEDDING, U. *et al.* Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*, Berlin, v. 133, n. 12, p. 945-50, Dec. 2007a.

WEDDING, U. *et al.* Comorbidity and functional deficits independently contribute to quality of life before chemotherapy in elderly cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, Berlin, v. 15, n. 9, p. 1097-104, Sept. 2007b.

WEISDORF, D. J. *et al.* Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood*, New York, v. 76, n. 3, p. 624-9, Aug. 1990.

WOOD, W. *et al.* Usefulness of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) in predicting outcomes for adolescents and young adults with hematologic malignancies undergoing allogeneic stem cell transplant. *Pediatric blood & cancer*, Hoboken, v. 57, n. 3, p. 499-505, Sept. 2011.

XHAARD, A. *et al.* Impact of comorbidity indexes on non-relapse mortality. *Leukemia*, Baltimore, v. 22, n. 11, p. 2062-9, Nov. 2008.

YUEN, K.Y. *et al.* Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, New York, v. 30, n. 2, p. 75-81, Feb. 1998.

ZHANG, H.; CHEN, J.; QUE, W. Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Leukemia Research*, Oxford, v. 36, n. 4, p. 431-7, Apr. 2012.

**APÊNDICES**

## APÊNDICE A: Termo de consentimento informado

### Termo de consentimento informado

Estamos convidando você a participar do estudo que visa avaliar o impacto da presença de comorbidades no transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.

Este consentimento tem a finalidade de informar você sobre este estudo. Seus médicos acham que você tem condições de entrar neste estudo. Para o estudo ser iniciado, porém, este consentimento deve ser assinado. Nenhum dado será coletado antes desta assinatura. Antes de você assinar, os seus médicos discutirão com você detalhadamente o protocolo e tirarão todas as suas dúvidas a respeito dele. Antes de assinar, leia cuidadosamente todo o consentimento e pergunte todas as suas dúvidas aos seus médicos. Sinta-se a vontade em pedir a presença de um familiar para ajudá-lo na leitura ou para tirar as dúvidas.

Se você, após tirar suas dúvidas, você não se achar em condições de participar do estudo, não será incluído no mesmo.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Nome do Protocolo:

### **AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NOS DESFECHOS DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Prezado(a) Paciente,

Comorbidade é qualquer outra doença que não seja relacionada diretamente à doença que o está levando a fazer um transplante. Por exemplo, se você tem hipertensão ou diabetes, isto é considerado uma comorbidade.

No passado algumas comorbidades contraindicavam a realização de um transplante. Hoje muitas delas já não são mais contraindicações. Não se sabe, porém, se elas ainda não podem interferir em longo prazo nos resultados do transplante. Existe apenas um estudo publicado na literatura médica a respeito deste assunto, que foi realizado nos Estados Unidos.

Nossa proposta é avaliar, aqui no Brasil, se a presença de alguma comorbidade influencia o resultado dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas. Só serão avaliadas as comorbidades que não caracterizem uma contraindicação para a realização do transplante.

Após você aceitar de participar neste estudo, Você será questionado sobre a presença de alguma comorbidade. Existem dois questionários a ser aplicado, cada um com duração de 5 minutos. Seu prontuário e os exames pré-transplantes também serão revisados com vistas a localizar possíveis comorbidades. Após este contato inicial, todas as outras informações necessárias serão coletadas do seu prontuário.

O seu cuidado durante a sua internação não será modificado se você participe ou não neste estudo. Você é livre para entrar ou para não entrar neste estudo. Você pode sair do estudo em qualquer momento. Nenhum direito seu será retirado pelo fato de se recusar a entrar no estudo. Sempre que desejar, você pode conversar sobre o estudo para tirar dúvidas que apareçam.

Você poderá ser retirado do estudo (com ou sem o seu consentimento) nas seguintes situações:

- Você não preenche os critérios para entrar no estudo.
- O estudo for cancelado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Todo o tratamento feito durante a internação bem como as consultas no ambulatório estão cobertas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os dados deste estudo poderão ser apresentados em congressos científicos e publicados em revistas especializadas. Nenhuma referência a você será feita nem nas apresentações nem nas publicações. Se você não quiser que as informações deste estudo sejam divulgadas, você não poderá participar deste estudo e você será tratado sem qualquer prejuízo.

Eu: \_\_\_\_\_ declaro que fui informado pelo Dr(a): \_\_\_\_\_ sobre o estudo sobre a presença de comorbidades influenciando os desfechos do transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Compreendi os riscos e concordo em entrar neste estudo, aceitando os riscos de complicações secundários ao transplante de medula, os quais me foram relatados. Será garantido o meu anonimato e a confidencialidade dos dados durante todo este estudo. Em caso de recusa em participar não sofrerei qualquer represália e seguirei meu tratamento tradicional empregado em situações semelhantes a minha.

No caso de qualquer dúvida ou necessidade você poderá entrar em contato com:

Dr<sup>a</sup> Suely Meireles Rezende (telefone: (31) 3409-9746 e Dr Gustavo Machado Teixeira telefones: (31) 3409-9490 ou 3409-9192).

Pedimos que caso você concorde em participar desse estudo, assine este consentimento de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, de outubro de 1996, que assegura a proteção dos pacientes envolvidos em pesquisa biomédica.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. (telefone 31 3499-4592 /3499-4516).

Belo Horizonte: \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

.....  
Paciente ou responsável

.....  
Médico

.....

Testemunha  
.....

**APÊNDICE B: Formulário de coleta do índice *Adult Comorbidity Evaluation***

**Escala de comorbidade – ACE-27**

<b>Comorbidade</b>	<b>Grau 3 descompensação grave</b>	<b>Grau 2 descompensação moderada</b>	<b>Grau 1 descompensação leve</b>
<b>Cardiovascular</b>			
Infarto agudo miocárdio	≤ 6 meses	> 6 meses	Infarto antigo pelo ECG, momento não definido
Doença coronariana	Angina instável	Angina crônica ao exercício ou, revascularização / angioplastia ≤ 6 meses ou, colocação de <i>Stent</i> ≤ 6 meses	ECG ou teste esforço ou cateterismo cardíaco com evidência de doença coronariana assintomática ou, angina estável sem hospitalização ou, revascularização / angioplastia > 6 meses ou, colocação de <i>Stent</i> > 6 meses
Insuficiência cardíaca congestiva	Hospitalização por ICC nos últimos seis meses ou, fração de ejeção < 20%	Hospitalização por ICC a mais de seis meses ou, ICC com dispneia limitando atividades	ICC com dispneia que respondeu ao tratamento ou, dispneia aos esforços ou, dispneia paroxística noturna
Arritmias	Arritmia ventricular ≤ 6 meses	Arritmia ventricular ≤ 6 meses ou, fibrilação atrial ou flutter crônico ou, marcapasso	Doença do nó sinusal
Hipertensão	Pressão diastólica ≥ 130 mm Hg ou, papiledema maligno ou outra alteração ocular ou, Encefalopatia	Pressão diastólica entre 115 e 129 mmHg ou, pressão diastólica entre 90 e 114 mmHg em uso de medicação ou, sintomas cardiovasculares secundários (vertigem, epistaxe, cefaleia)	Pressão diastólica entre 90 e 114 mmHg sem o uso de medicação ou, pressão diastólica < 90 mmHg em uso de medicação ou, hipertensão sem outra informação

ECG = Eletrocardiograma; ICC = insuficiência cardíaca congestiva

Doença vascular venosa	Embolia pulmonar recente ( $\leq 6$ meses) Uso de filtro de veia cava por embolia pulmonar	Trombose venosa profunda controlada com warfarina ou heparina Embolia pulmonar antiga ( $> 6$ meses)	Trombose venosa profunda antiga já sem tratamento com anticoagulante (warfarina ou heparina)
Doença vascular arterial	<i>Bypass</i> ou amputação por gangrena ou insuficiência arterial $< 6$ meses ou, aneurisma torácico ou abdominal não tratado ( $\geq 6$ cm)	<i>Bypass</i> ou amputação por gangrena ou insuficiência arterial $> 6$ meses ou, insuficiência crônica	Claudicação intermitente ou, aneurisma torácico ou abdominal não tratado ( $< 6$ cm) ou, aneurisma torácico ou abdominal operado
<b>Respiratório</b>			
	Insuficiência respiratória grave ou, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença restritiva pulmonar com dispneia ao repouso mesmo em tratamento ou, suplementação crônica de oxigênio ou, retenção de $\text{CO}_2$ ( $\text{pCO}_2 > 50$ torr) ou, $\text{pO}_2$ basal $< 50$ torr ou, volume expiratório forçado no primeiro segundo $< 50\%$	Doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença restritiva pulmonar com dispneia que limita atividades diárias ou, volume expiratório forçado no primeiro segundo entre $51\%$ e $65\%$	Doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença restritiva pulmonar com dispneia que respondeu ao tratamento ou, volume expiratório forçado no primeiro segundo entre $66\%$ e $80\%$
<b>Gastrointestinal</b>			
Hepática	Hipertensão portal e/ou sangramento esofágico $\leq 6$ meses ou, encefalopatia, ascite e icterícia com bilirrubinas totais $> 2$ mg/(dL)	Hepatite crônica, cirrose, hipertensão portal com sintomas moderados (insuficiência hepática compensada)	Cirrose ou hepatite crônica sem hipertensão portal ou, hepatite aguda sem cirrose ou, doença hepática crônica comprovada com biópsia ou com bilirrubina total persistentemente elevada ( $> 3$ mg/dL)

$\text{CO}_2$  = dióxido de carbono;  $\text{pCO}_2$ = pressão de dióxido de carbono arterial;  $\text{pO}_2$  = pressão de oxigênio arterial

Estômago /intestino	Úlcera recente $\leq 6$ meses requerendo $\geq 6$ unidades de concentrado de hemácias	Úlcera requerendo cirurgia ou $< 6$ unidades de concentrado de hemácias	Diagnóstico de úlcera tratada com medicação ou, síndrome malabsortiva crônica ou, doença inflamatória intestinal necessitando medicação ou com história de complicações ou cirurgia prévia
Pâncreas	Pancreatite aguda ou crônica com complicação importante (abscesso, pseudocisto)	Pancreatite aguda não complicada ou, pancreatite crônica com complicações leves (mal-absorção, intolerância a glicose, sangramento do trato gastrointestinal)	Pancreatite crônica sem complicações
<b>Renal</b>			
Insuficiência renal terminal	Creatinina $> 3$ mg/dL com falência orgânica múltipla, choque ou sepse ou, diálise aguda	Insuficiência renal crônica com creatinina $> 3$ mg/dL ou, diálise crônica	Insuficiência renal crônica com creatinina entre 2-3 mg/dL
<b>Endocrinológico</b>			
Diabete Mellitus	Hospitalização por cetoacidose diabética $\leq 6$ meses ou, diabete mellitus acompanhada de retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença coronariana ou doença vascular periférica	Diabete mellitus dependente de insulina sem complicações ou, diabete mellitus em tratamento com hipoglicemiante oral sem controle adequado	Diabete mellitus adequadamente controlado apenas com hipoglicemiante oral
<b>Neurológico</b>			
Acidente vascular cerebral	Acidente vascular cerebral agudo com déficit neurológico significativo	Acidente vascular cerebral antigo com déficit neurológico residual	Acidente vascular cerebral sem sequelas ou, acidente isquêmico transitório passado ou recente
Paralisia	Paraplegia ou hemiplegia requerendo auxílio contínuo para as atividades diárias	Paraplegia ou hemiplegia requerendo cadeira de rodas, capaz de realizar autocuidado para algumas atividades	Paraplegia ou hemiplegia com capacidade de executar quase todas as atividades diárias

Neuromuscular	Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia gravis, ou outra doença neuromuscular crônica que necessite auxílio contínuo para as atividades diárias	Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia gravis, ou outra doença neuromuscular crônica capaz de realizar algumas atividades diárias	Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia gravis, ou outra doença neuromuscular crônica capaz de realizar quase todas as atividades diárias
<b>Psiquiátrico</b>			
	Tentativa recente de suicídio ou esquizofrenia ativa	Depressão maior ou doença bipolar não controlada ou esquizofrenia controlada com medicamentos	Depressão maior ou doença bipolar controlada com medicamentos
<b>Reumatológico</b>			
	Doença tecido conectivo com falência orgânica secundária (rins, coração, sistema nervoso central)	Doença tecido conectivo em uso de corticoides ou outra imunossupressão	Doença tecido conectivo em uso de anti-inflamatórios não esteroides ou sem tratamento
<b>Imunológico</b>	Síndrome da imunodeficiência adquirida não deve ser considerada comorbidade para Sarcoma de Kaposi ou Linfoma não-Hodgkin		
Síndrome da imunodeficiência adquirida	SIDA fulminante com sarcoma de Kaposi, micobacteriose atípica, pneumocitose ou outra doença definidora de SIDA	HIV + sem doença definidora de SIDA e CD4+ < 200/microL	HIV + com ou sem história de doença definidora e CD4+ > 200/microL
<b>Malignidade</b>	Excluir Carcinoma basocelular ou espinocelular cutâneo, carcinoma in situ ou neoplasia intraepitelial		
Tumor sólido, incluindo melanoma	Câncer não controlado, diagnóstico recente, mas não tratado ou tumor sólido metastático	Qualquer tumor sólido controlado sem documentação de metástase, mas diagnosticado e tratado nos últimos cinco anos	Qualquer tumor sólido controlado sem documentação de metástase, mas diagnosticado e tratado a mais de cinco anos
Leucemia e mieloma	Recidivada ou não controlada	Primeira remissão ou diagnóstico a menos de um ano ou uso de terapia supressiva crônica	Leucemia ou mieloma com último tratamento finalizado a mais de um ano

**SIDA** = Síndrome da imunodeficiência adquirida; **HIV +** = vírus da imunodeficiência humana positivo; **CD4** = *cluster of differentiation 4*

Linfoma	Recidivado	Primeira remissão ou diagnóstico com menos de um ano ou uso de terapia supressiva crônica	Linfoma com último tratamento finalizado a mais de um ano
<b>Abuso de Drogas</b>	Deve ser acompanhado de complicação social, médica ou de comportamento		
Álcool	<i>Delirium tremens</i>	Uso abusivo de álcool com complicações sociais, médicas ou de comportamento	História de abuso de álcool, mas atualmente abstêmio
Drogas ilícitas	Síndrome abstinência aguda	Uso abusivo com complicação social, médica ou de comportamento	História de abuso de droga, mas sem uso no momento
<b>Peso</b>			
Obesidade		Mórbida (índice de massa corpórea $\geq 38$ )	
<b>Escore ACE-27*</b>			
<b>Escore ACE-27 modificado**</b>			

Fonte: PICCIRILLO, 2004

\*Considerar o maior grau de comorbidade encontrado. No caso de apresentar duas ou mais comorbidades graduadas como descompensação moderada (grau 2), o escore final do ACE-27 será igual a três.

\*\* Excluir a doença neoplásica hematológica dos critérios do ACE-27 e considerar os mesmos critérios para o escore final do ACE-27.

**APÊNDICE C: Formulário de coleta segundo *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index***

**Escala de *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index* (HCT-CI)**

Comorbidade	Definição	Escore	Pontos
Arritmia	Fibrilação atrial; flutter; doença do nó sinusal; arritmias ventriculares	1	
Doenças cardiovasculares degenerativas	Doença arterial crônica (acometendo um ou mais vasos com necessidade de tratamento, <i>stent</i> ou <i>bypass</i> ); infarto agudo do miocárdio; insuficiência cardíaca congestiva; fração de ejeção $\leq 50\%$	1	
Doença valvar cardíaca	Exceto prolapso de valva mitral	3	
Hipertensão arterial	Qualquer estágio	0	
Diabetes mellitus	Com necessidade de tratamento medicamentoso	1	
Diabetes mellitus	Controle com dieta	0	
Doença cerebrovascular	Ataque isquêmico encefálico transitório; acidente vascular cerebral	1	
Obesidade	Índice de massa corpórea $>35 \text{ kg/ m}^2$	1	
Sobrepeso	Índice de massa corpórea 25 a $35 \text{ kg/ m}^2$	0	
Doença pulmonar leve	Dispneia aos mínimos esforços; volume expiratório forçado no primeiro segundo entre 66 a 80%	2	
Doença pulmonar grave	Volume expiratório forçado no primeiro segundo $\leq 65\%$ ; dispneia ao repouso; necessidade de oxigenioterapia	3	
Doença hepática leve	Hepatite crônica; bilirrubina total: 0,7 a 1,0; transaminase glutâmico oxalacética: 34 a 87; transaminase glutâmico pirúvica: 28 a 70	1	
Doença hepática grave	Cirrose hepática; bilirrubina total $>1,0$ ; transaminase glutâmico oxalacética $>87$ ; transaminase glutâmico pirúvica $>70$	3	
Doença renal	Creatinina $>2$ ; terapia dialítica; transplante renal prévio	2	
Doença renal leve	Creatinina: 1,3 a 2,0	0	
Doença inflamatória intestinal	Doença de Crohn ou retocolite ulcerativa	1	
Doença reumatológica	Lupus eritematoso; artrite reumatoide; doença mista do tecido conjuntivo; polimiosite; dermatopolimiosite; polimialgia reumática.	2	
Tumores sólidos	Tratamento prévio para tumores, em qualquer época, exceto para tumores de pele não melanoma	3	
Infecção	Com necessidade de continuidade do tratamento após início de quimioterapia.	1	
Úlcera péptica	Com necessidade de tratamento	2	
Distúrbio psiquiátrico	Depressão; Ansiedade	1	
<b>TOTAL:</b>			

Fonte: SORROR, 2005

**APÊNDICE D: Formulário de coleta de dados**

“Avaliação do impacto da presença de comorbidades nos desfechos do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas”

**Dados do paciente:**

Iniciais do paciente: .....

Código do paciente: .....

Sexo: 1 ( ) Masculino. 2 ( ) Feminino

Data nascimento: ..... (Dia.mês.ano)

Sorologia para citomegalovírus : 0 ( ) IgM e IgG negativos 1 ( ) Somente IgG positivo

Grupo sanguíneo ABO: 1 ( ) A 2 ( ) B 3 ( ) AB 4 ( ) O

Grupo sanguíneo Rh: 0 ( ) Negativo 1 ( ) Positivo

**Dados do doador:**

Idade:.....(anos)

Sexo: 1 ( ) Masculino 2 ( ) Feminino

Sorologia para citomegalovírus: 0 ( ) IgM e IgG negativo 1 ( ) somente IgG positivo

Grupo sanguíneo ABO:1 ( ) A 2 ( ) B 3 ( ) AB 4 ( ) O

Grupo sanguíneo Rh: 0 ( ) Negativo 1 ( ) Positivo

**Dados da doença primária:****Diagnóstico:**

01 ( ) Leucemia mieloide aguda.

02 ( ) Leucemia linfoide aguda.

03 ( ) Leucemia mieloide crônica

04 ( ) Aplasia

05 ( ) Hemoglobinúria paroxística noturna

06 ( ) Linfoma Hodgkin

07 ( ) Linfoma não-Hodgkin

08 ( ) Mieloma

09 ( ) Síndrome mielodisplásica

10 ( ) Mielofibrose

11 ( ) Anemia de Fanconi

12 ( ) Imunodeficiências primárias

13 ( ) Doenças metabólicas

14 ( ) Histiocitose

15 ( ) Tumor sólido

16 ( ) Hemoglobinopatias

17 ( ) Disceratose congênita

18 ( ) Outras (.....)

**Data de diagnóstico:** .....(Dia.Mês.Ano)

**\*Se leucemia aguda:**

**Tipo:** 1 ( ) De novo 2 ( ) Secundária a .....

**Se secundária data da transformação:** .....(Dia.Mês.Ano)

**Características das leucemias agudas ao diagnóstico:****Hemograma do diagnóstico:**

Global de leucócitos: .....

Hemoglobina: .....

Plaquetas:.....

Blastos: .....

**Envolvimento extra-medular da leucemia aguda ao diagnóstico:**

0() Nenhum 1() Fígado 2() Baco 4() Linfonodos 8() Massa mediastinal

16() Sistema nervoso central 32() Outros

*\*em caso de mais de um órgão envolvido somar os valores correspondentes aos órgãos envolvidos***Resultado da imunofenotipagem:**

0() Não realizada 1() Células B 2() Pré-B 3() Células T 4() Null cell

5() Bifenotípica 6() Outra .....

**Avaliação citogenética das leucemia aguda:**

0() Não realizada

1() Sem metáfases para análise

2() Normal

3() Anormal\*

\*Se anormal:

1() t(9;22) 2() t(4;11) 3() t(1;19). 4() 11q23 5() Hiperploidia

6() Hipoploidia 7() t(8;14) 8() t(15;17) 9() inv 16 10() t(8;21)

11() Monossomia 7 12() Monossomia 5 13() outros.....

*Obs: t= translocação**inv=inversão***Biologia molecular:**..... (citar)**Data da primeira remissão completa:** ..... (Dia.mês.ano)**Data da primeira recidiva:** .....(Dia.mês.ano)**Sítio da recidiva das leucemias agudas:**

1() Blastos em sangue periférico

2() Infiltração de medula óssea

4() Sistema nervoso central

8() Gônadas

16() Outra .....

**Data da segunda remissão completa para leucemia aguda:** .....(Dia.mês.ano)**Status da leucemia aguda no momento do transplante:**

0() Desconhecido

1() Doença ativa primária (não tratada previamente)

2() Refratária

3() Primeira remissão completa

4() Segunda remissão completa

5() Terceira ou mais remissão completa

6() Remissão parcial

7() Primeira recidiva

8() Segunda ou mais recidiva

**\* Se linfomas:****Classificação dos linfomas não Hodgkin:**

0() Linfoblástico    1() Difuso de grandes células B    2() Folicular  
 3() Manto    4() Outro.....

**Linfoma Hodgkin (histologia):** .....

**Data da primeira remissão completa do linfoma:** ..... (Dia.mês.ano)

**Data primeira recidiva do linfoma:** .....(Dia.mês.ano)

**Data da primeira remissão completa pos-recidiva do linfoma:** .....(Dia.mês.ano)

**Status do linfoma no momento do transplante:**

1() Primeira remissão completa  
 2() Segunda remissão completa  
 3() Terceira ou mais remissão completa  
 4() Recidiva resistente  
 5() Recidiva não tratada  
 \*naqueles que nunca tiveram remissão completa:  
 6() Resposta parcial muito boa (>90%)  
 7() Resposta parcial  
 8() Refratário

**\*Aplasia:**

Tratamento prévio:

1() Prednisona  
 2() Timoglobulina  
 4() Fatores de crescimento  
 8() Ciclosporina  
 16() Andrógenos  
 32() outros

*Obs: no caso de mais de um tipo de tratamento somar os valores estabelecidos para cada uma das terapêuticas acima.*

Número de transfusões: 0() Nenhuma.    1() <10    2() > ou = 10

**\*Doenças Mieloproferativas inespecíficas/Síndrome mielodisplásica:**

**Tipo:** 1() Síndrome mieloproliferativa    2() Síndrome mielodisplásica

**Citogenética:** 1() Normal    2() Anormal

**Tratamento prévio:**

1() Quimioterapia    2() Fatores de crescimento    4() Citarabina baixa dose  
 8() Hormônio    16() Hipometilantes.    32() Outros .....

Data de início do tratamento: .....(Dia.mês.ano)

**Status das doenças mieloproliferativas no momento do transplante:**

1() Transformado para leucemia aguda    2() Síndrome mieloproliferativa  
 3() Síndrome mielodisplásica

\*Leucemia mieloide crônica:

**Cromossomo Philadelphia [t(9,22)]:** 0() negativo    1() positivo

**Status da leucemia mieloide crônica ao diagnóstico:**

1() Fase crônica 2() Fase acelerada 3() Crise blástica

**Tratamento instituído:**1() Hidroxiureia 2() Imatinibe 4() Interferon 8() Irradiação esplênica  
16() Citarabina 32() Esplenectomia 64() Inibidores de tirocinase 2 geração

\* Se esplenectomia: .....(Dia.mês.ano)

**Status da leucemia mieloide crônica no momento do transplante:****Remissão hematológica:**

0() Não 1() Sim

**Remissão citogenética:**0() Não ( $\geq 35\%$ ) 1() Parcial (1-34%) 2() Completa 9() Desconhecida 99() Não aplica**Remissão molecular:**

0() Não 1() Sim 9() Desconhecida

**\*Hemoglobinopatias:****Tipo:** 1() Talassemia. 2() Anemia falciforme

Quelação de ferro pré-transplante:

0() Não 1() Regular. 2() Irregular

\*No caso de anemia falciforme:

Presença de AVC ou hemorragia em SNC:

0() Não 1() Sim

**Dados do transplante:****Data do transplante:** ..... (Dia.mês.ano)**Tipo de transplante:**

1() Alogênico relacionado. 2() Alogênico não relacionado

**Fonte de enxerto:**1() Aspirado de medula (CPHMO) 2() Célula de sangue periférico (CPHSP)  
3() Sangue de cordão umbilical e placentário (CPHSCUP)**\* para CPHMO e CPHSP:**Número de células: .....  $10^8$ /kgCD34: ..... $10^6$ /kg**\* para CPHSCUP:**No congelamento: número células nucleadas: ..... $10^7$ /kg. CD 34: ..... $10^5$ /kgNo descongelamento: número células nucleadas: ..... $10^7$ /kg. CD34: ..... $10^5$ /kg**Regime de condicionamento:** .....(discriminar as drogas e dosagens por kg ou  $m^2$ )

**Tipo de regime de condicionamento:**

- 1 ( ) Mieloblático (bussulfano  $\geq 9\text{mg/kg}$  ; melfalano  $\geq 140\text{mg/m}^2$ ; irradiação corporal total  $\geq 8\text{ Gy}$ )  
 2 ( ) Regime de intensidade reduzida (bussulfano  $< 9\text{mg/kg}$ ; melfalano  $< 140\text{mg/m}^2$ , ciclofosfamida isolada ou associada a fludarabina)

**Uso de alemtuzumabe associado ao regime de condicionamento:**

- 0 ( ) Não  
 1 ( ) Sim

**Profilaxia de doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda:**

- 1 ( ) Ciclosporina  
 2 ( ) Metotrexato  
 4 ( ) Micofenolato de mofetil  
 8 ( ) Tacrolimus  
 16 ( ) Sirulimus  
 17 ( ) Corticoide

\* se uso de corticoide:

Dose do corticoide: 1 ( )  $< 2\text{ mg/kg/dia}$ .      2 ( )  $\geq 2\text{mg/kg/dia}$

Motivo do uso do corticoide:

- 1 ( ) Faz parte do protocolo de profilaxia  
 2 ( ) Toxicidade de outros imunossupressores (por ex. disfunção renal, etc.)

**Recuperação da hematopoese:****Recuperação de granulócitos**

- 0 ( ) Não  
 1 ( ) Sim. Data .....(Dia.mês.ano)

Obs: Considerada na presença de contagem de mais que  $500\text{ granulócitos/mm}^3$  mantida por três dias consecutivos na contagem do hemograma

**Recuperação de plaquetas**

- 0 ( ) Não  
 1 ( ) Sim. Data.....(Dia.mês.ano)

Obs: Considerada na presença de contagem plaquetária mantidas em número superior a  $20.000/\text{mm}^3$  por três dias consecutivos e sem receber transfusões de concentrados de plaquetas há mais de sete dias.

**Síndrome obstrutiva sinusoidal:**

- 0 ( ) Não  
 1 ( ) Sim Data.....(Dia.mês.ano)

Obs: Segundo os critérios de McDonald (1993)

**Cistite hemorrágica**

- 0 ( ) Não  
 1 ( ) Sim. Data.....(Dia.mês.ano)

**Mucosite:**

- 0 ( ) Nenhuma  
 1 ( ) Grau I.  
 2 ( ) Grau II  
 3 ( ) Grau III  
 4 ( ) Grau IV

Obs: Classificação da OMS

**Doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECH):**

- 0() Não  
 1() Sim . Data.....(Dia.mês.ano)  
 9() Não aplica (óbito antes da recuperação de neutrófilos)

**Grau máximo da DECH aguda (Classificação de Glucksberg – Anexo A):**

- 1() Grau I  
 2() Grau II  
 3() Grau III  
 4() Grau IV

**Sítios de acometimento da DECH aguda:**

- 1() Pele  
 2() Intestino  
 4() Fígado  
 9() Não aplica

Obs: nos casos de mais de um sítio de acometimento somar os valores estabelecidos para cada órgão envolvido.

**Diagnóstico de DECH foi baseado:**

- 1() Critérios clínicos  
 2() Anatomopatológico  
 3() Ambos  
 9 ( ) Não aplica (casos que não desenvolveram DECH aguda)

**Tipo de tratamento instituído para a DECH aguda:**

- 0() Nenhum  
 1() Corticoide  
 2() Anticorpo monoclonal (Daclizumabe,Basiliximabe, Infliximabe, Alemtuzumabe)  
 4() Outro - especificar.....  
 9 ( ) Não aplica (casos que não desenvolveram DECH aguda)

**DECH crônica:**

- 0() Não  
 1() Sim - Data.....(Dia.mês.ano)  
 9() Não avaliável (óbito antes do centésimo dia pós-transplante)

Obs: Avaliados somente os pacientes que sobreviveram após o centésimo dia pós-transplante)

\* Utilizar os critérios de manifestações do NIH (Anexo B)

**Tratamento da DECH crônica:**

- 0() Nenhum 1() Ciclosporina 2() Corticoide 4() Tacrolimus 8( ) Micofenolato mofetil  
 16() Metotrexato 32() Fotofereze extracorpórea  
 64() Outro..... (especificar)  
 999 ( ) Não aplica

\* Em caso de mais de um esquema de tratamento, somar os valores estabelecidos para cada tratamento

**Reativação de citomegalovírus:**

- 0() Não  
 1() Sim - Data da primeira: .....(Dia.mês.ano)  
 9() Não avaliado (óbito antes da recuperação de granulócitos)

\* Avaliado através da antigenemia para citomegalovírus

**Infecção fúngica invasiva:**

- 0() Não  
 1() Sim - Qual infecção? .....Data ..... (Dia.mês.ano)

**Recidiva (Somente para neoplasias hematológicas):**

- 0( ) Não  
 1( ) Sim Data: .....(Dia.mês.ano)

**Sítio da recidiva:**

- 1( ) Medula óssea  
 2( ) Linfonodos  
 4( ) Sistema nervoso central  
 8( ) Outro .....  
 99( ) Não aplicável (Casos sem recidiva e para doença não maligna hematológica)

**Tratamento da recidiva:**

- 0 ( ) Nenhum 1( ) Paliativo 2( ) Quimioterapia 4( ) Radioterapia 16( ) Novo transplante  
 99 ( ) Não aplicável (casos não recidivados ou doenças não malignas)

**Resposta ao tratamento da recidiva:**

- 1( ) Refratário 2( ) Resposta parcial 3( ) Remissão completa  
 9( ) Não avaliado (óbito antes da avaliação)  
 99 ( ) Não aplicável (casos não recidivados ou de doenças não malignas hematológicas)

**Falência secundária da medula** (para os casos de aplasia, hemoglobinúria paroxística noturna, anemia de Fanconi, Disceratose congênita)

- 0( ) Não  
 1( ) Sim - Data.....(Dia.mês.ano)

**Neoplasias secundária**

- 0( ) Não  
 1( ) Sim - Tipo..... Data.....(Dia.mês.ano)

**Óbito:**

- 0( ) Não  
 1( ) Sim - Data do óbito ou do último seguimento.....(Dia.mês.ano)

**Causa do óbito:**

- 1( ) Relacionada ao transplante (SOS, DECH)  
 2( ) Infecciosas  
 4( ) Recidiva da neoplasia  
 8( ) Outras causas ..... (especificar)

**Índices de Comorbidades pré-transplante****Adult Comorbidity Evaluation (ACE-27)**

- 0( ) ACE-27 = 0  
 1( ) ACE-27 = 1  
 2( ) ACE-27 = 2  
 3( ) ACE-27 = 3

Obs: Vide formulário de coleta do *Adult Comorbidity Evaluation*(ACE-27) ( Apêndice B)

**Adult Comorbidity Evaluation (ACE-27) modificado:**

- 0( ) ACE-27 modificado = 0  
 1( ) ACE-27 modificado = 1  
 2( ) ACE-27 modificado = 2  
 3( ) ACE-27 modificado = 3

Obs: Vide formulário de coleta do *Adult Comorbidity Evaluation (ACE-27)* (Apêndice B)  
\*Exclui a doença neoplásica hematológica dos critérios originais do ACE-27

***Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)***

0 ( ) HCT-CI = 0

1 ( ) HCT-CI 1-2

2 ( ) HCT-CI  $\geq$  3

Obs: Vide formulário de coleta do *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)* (Apêndice C)

**Risco doença neoplásica /Status doença no momento do Transplante**

0 ( ) Baixo/ intermediário risco de recidiva 1 ( ) Alto/ muito alto risco de recidiva

Obs: Considerar os critérios de Armand modificado (ANEXO F)

**APÊNDICE E: Tabela da análise univariada dos desfechos clínicos após o transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas**

	RG		RP		SOS		DECHa		DECHcr	
	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
<b>Doença primária</b>										
Não malignas	91,7	0,37	91,7	0,87	4,2	<b>0,04</b>	8,3	<b>0,01</b>	9,5	<b>0,01</b>
Neoplasias	82,7		77,3		22,7		34,7		40,8	
<b>RD/SD*</b>										
Baixo/intermediário	NA		NA		NA		NA		NA	
Alto/muito alto	NA		NA		NA		NA		NA	
<b>Fonte de enxerto</b>										
Medula óssea	85,2	0,19	81,5	0,44	12,2	0,18	25,9	0,78	15,0	<b>0,05</b>
Sangue periférico	84,7		80,6		21,3		29,2		38,0	
<b>Tipo de doador</b>										
Relacionado	85,2	0,98	83,0	0,14	17,0	0,42	25,0	0,06	31,7	
Não relacionado	81,8		65,5		27,3		54,5		28,6	
<b>Regime de condicionamento</b>										
Mieloablativo	80,0	0,94	78,2	0,57	25,5	<b>0,04</b>	32,7	0,28	51,4	< <b>0,001</b>
Regime de intensidade reduzida	88,6		84,1		9,1		22,7		11,4	
<b>Alemtuzumabe</b>										
Sim	88,0	0,81	80,0	0,86	12,0	0,10	24,0	0,27	21,1	0,06
Não	81,6		79,6		24,5		32,7		43,8	
<b>HCT-CI</b>										
HCT-CI 0	88,7	0,33	83,3	0,51	21,0	0,69	29,0	0,28	28,9	0,77
HCT-CI 1-2	75,9		72,4		13,8		20,7		38,1	
HCT-CI ≥3	87,5		75,0		12,5		50,0		25,0	
<b>ACE-27</b>										
ACE-27 =0	100,0	0,76	82,4	0,28	5,9	0,07	17,6	<b>0,02</b>	8,3	<b>0,004</b>
ACE-27=1	80,0		88,6		5,0		5,0		5,9	
ACE-27=2	89,5		66,7		31,6		36,8		56,2	
ACE-27=3	76,7		55,5		23,3		39,5		44,0	
<b>ACE-27 modificado**</b>										
ACE-27 modificado =0	88,7	0,67	79,2	0,33	20,8	0,52	26,4	0,79	36,1	0,51
ACE-27 modificado =1	85,7		85,0		14,3		28,6		25,0	
ACE-27 modificado =2	33,3		94,7		11,1		33,3		20,0	
ACE-27 modificado =3	50,0		72,1		50,0		50,0		100,0	

**ACE-27** = Adult Comorbidity Evaluation **DECHa** = Doença do enxerto contra hospedeiro aguda **DECHcr** = Doença do enxerto contra hospedeiro crônica **HCT-CI** = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index **NA**= Não avaliado **p**= valor-p **RG** = Recuperação granulócitos **RP** = Recuperação plaquetas **SOS** = Síndrome obstrutiva sinusoidal \* **RD/SD** = índice risco doença neoplásica/status doença (ARMAND, 2012- adaptado) \*\* Excluído neoplasia hematológicas do ACE-27.

## Continuação do Apêndice E

	Recidiva		MRT		SLE		SG	
	%	p	%	p	%	p	%	p
<b>Doença primária</b>								
Não malignas	NA		29,2	0,22	70,3	<0,001	70,3	0,001
Neoplasias	NA		40,0		24,3		31,9	
<b>RD/SD*</b>								
Baixo/intermediário	30,4	0,03	NA		NA		NA	
Alto/muito alto	50,1		NA		NA		NA	
<b>Fonte de enxerto</b>								
Medula óssea	12,5	0,24	40,7	0,74	55,0	0,03	55,0	0,13
Sangue periférico	41,0		36,1		28,3		36,1	
<b>Tipo de doador</b>								
Relacionado	38,5	0,75	35,2	0,18	37,1	0,42	42,0	0,45
Não relacionado	33,3		54,5		24,2		35,4	
<b>Regime de condicionamento</b>								
Mieloablativo	40,5	0,54	40,0	0,44	26,0	0,02	33,3	0,09
Regime de intensidade reduzida	31,8		34,1		48,8		51,4	
<b>Alemtuzumabe</b>								
Sim	40,9	0,66	38,8	0,66	42,9	0,09	49,6	0,12
Não	36,2		36,0		28,2		33,2	
<b>HCT-CI</b>								
HCT-CI 0	44,7	0,13	35,5	0,65	34,6	0,12	39,4	0,39
HCT-CI 1-2	20,2		37,9		45,8		50,2	
HCT-CI ≥3	30,4		50,0		12,5		25,0	
<b>ACE-27</b>								
ACE-27 =0	33,3	0,80	35,3	0,12	50,3	<0,001	57,0	<0,001
ACE-27=1	29,2		30,0		57,8		70,0	
ACE-27=2	36,8		21,1		47,4		52,6	
ACE-27=3	40,5		48,8		13,6		15,0	
<b>ACE-27 modificado**</b>								
ACE-27 modificado =0	40,5	1,0	39,6	0,64	32,7/0,12		36,4	0,16
ACE-27 modificado =1	36,4		31,4		44,2		54,1	
ACE-27 modificado =2	33,3		44,4		22,2		29,5	
ACE-27 modificado =3	0		50,0		50,0		50,0	

ACE-27 = Adult Comorbidity Evaluation DECHa = Doença do enxerto contra hospedeiro aguda DECHcr = Doença do enxerto contra hospedeiro crônica HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index MRT = Mortalidade relacionada ao transplante NA = Não avaliado p = valor-p RG = Recuperação granulócitos RP = Recuperação plaquetas SG = Sobrevida geral SLE = Sobrevida livre de eventos SOS = Síndrome obstrutiva sinusoidal \* RD/SD = índice risco doença neoplásica/status doença (ARMAND, 2012- adaptado) \*\* Excluído neoplasia hematológicas do ACE-27.

**APÊNDICE F: Tabela da análise multivariada dos desfechos clínicos após o transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas**

Desfecho clínico		Variáveis	Hazard ratio (IC 95%)	p
Recuperação granulócitos	ACE-27	ACE-27=0	-	0,93
		ACE-27=1	0,82 (0,36-1,85)	
		ACE-27=2	1,05 (0,56-1,98)	
		ACE-27=3	1,12 (0,61-2,06)	
	ACE-27mod	ACE-27mod=0	-	0,82
		ACE-27mod=1	1,42 (0,88-2,30)	
		ACE-27mod=2	0,79 (0,28-2,22)	
		ACE-27mod=3	0,79 (0,04-13,74)	
	HCT-CI	HCT-CI 0	-	0,34
		HCT-CI 1-2	0,67 (0,41-1,10)	
		HCT-CI ≥3	0,99 (0,45-2,16)	
	Recuperação plaquetas	Fonte enxerto ACE-27	CPHSP	1,32 (0,90-1,93)
ACE-27=0			-	
ACE-27=1			1,31 (0,55-3,07)	
ACE-27=2			1,53 (0,79-2,92)	
ACE-27 mod		ACE-27=3	1,27 (0,72-2,25)	0,52
		ACE-27mod=0	-	
		ACE-27mod=1	1,47 (0,94-2,31)	
		ACE-27mod=2	0,90 (0,34-2,35)	
HCT-CI		ACE-27 mod=3	0,51 (0,06-3,98)	0,53
		HCT-CI 0	-	
		HCT-CI 1-2	0,75 (0,46-1,23)	
		HCT-CI ≥ 3	0,98 (0,37-2,60)	
SOS	Tipo doador ACE-27	Não relacionado	0,52 (0,22-1,20)	0,13
		ACE-27=0	-	
		ACE-27=1	0,88 (0,04-16,06)	
		ACE-27=2	2,97 (0,49-17,85)	
	ACE-27mod	ACE-27=3	2,74 (0,52-14,51)	0,20
		ACE-27mod=0	-	
		ACE-27mod=1	0,65 (0,23-1,85)	
		ACE-27mod=2	0,48 (0,06-3,35)	
	HCT-CI	ACE-27mod=3	2,46 (0,45-13,36)	0,96
		HCT-CI 0	-	
		HCT-CI 1-2	0,59 (0,13-2,67)	
		HCT-CI ≥ 3	0,64 (0,05-7,62)	
MRT	Doença primária Regime. ACE-27	Neoplasia	1,77 (1,03-1,72)	0,08
		RIC	0,56 (0,17-1,84)	
		ACE-27=0	-	
		ACE-27=1	1,20 (0,29-4,99)	
	ACE-27mod	ACE-27=2	0,63 (0,18-2,28)	0,16
		ACE-27=3	1,89 (0,76-4,68)	
		ACE-27mod=0	-	
		ACE-27mod=1	0,55(0,22-1,37)	
	HCT-CI	ACE-27mod=2	0,88 (0,22-3,52)	0,72
		ACE-27mod=3	1,23 (0,09-15,82)	
		HCT-CI 0	-	
		HCT-CI 1-2	1,15 (0,56-2,32)	
Doença primária Tipo doador	HCT-CI ≥ 3	1,62 (0,61-0,58)	0,59	
	Neoplasia	1,13 (0,37-3,41)		
	Não relacionado	1,69 (0,75-3,79)		

ACE-27 = Adult Comorbidity Evaluation ACE-27mod = Adult Comorbidity Evaluation modificado CPHSP = Células progenitoras hematopoéticas sangue periférico HCT-CI = Hematopoetic cell transplantation-specific comorbidity index IC95% = Intervalo confiança 95% MRT = Mortalidade relacionada transplante p = valor-p Regime = Regime condicionamento RIC = Regime de condicionamento intensidade reduzida SOS = Síndrome obstrutiva sinusoidal.

## Continuação do Apêndice F

Desfecho clínico	Variáveis		Hazard ratio (IC 95%)	p
DECH aguda	ACE-27	ACE-27=0	-	0,65
		ACE-27=1	0,13 (0,01-1,59)	
		ACE-27=2	1,81 (0,42-7,79)	
		ACE-27=3	2,03 (0,57-7,21)	
	ACE-27mod	ACE-27mod=0	-	0,51
		ACE-27mod=1	1,36 (0,56-3,3)	
		ACE-27mod=2	1,47 (0,42-5,06)	
		ACE-27mod=3	3,95 (0,53-29,58)	
	HCT-CI	HCT-CI 0	-	0,96
		HCT-CI 1-2	0,67 (0,27-1,76)	
		HCT-CI ≥3	1,86 (0,68-5,10)	
	Doença primária Regime	Neoplasia	3,73 (0,82-16,96)	0,08
		RIC	1,11 (0,37-3,31)	0,85
		Sim	1,12 (0,24-5,17)	0,88
Não relacionado		1,11 (0,37-3,30)	0,85	
DECH crônica	ACE-27	ACE-27=0	-	0,06
		ACE-27=1	0,42 (0,02-7,59)	
		ACE-27=2	3,88 (0,34-43,57)	
		ACE-27=3	4,74 (0,47-47,44)	
	ACE-27 mod	ACE-27mod=0	-	0,59
		ACE-27mod=1	0,91 (0,14-5,7)	
		ACE-27mod=2	0,13 (0,01-1,70)	
		ACE-27 mod=3	1,04 (0,09-11,14)	
	HCT-CI	HCT-CI 0	-	0,46
		HCT-CI 1-2	1,52 (0,62-3,67)	
		HCT-CI ≥ 3	0,61 (0,09-4,12)	
	Doença primária Fonte enxerto Regime	Neoplasia	1,32 (0,02-69,83)	0,65
		CPHSP	1,53 (0,42-5,55)	0,51
		RIC	0,17 (0,05-0,53)	<b>0,002</b>
Sim		0,98 (0,37-2,59)	0,97	
Recidiva	ACE-27	ACE-27=0	-	0,39
		ACE-27=1	2,67 (0,27-26,37)	
		ACE-27=2	2,06 (0,39-10,84)	
		ACE-27=3	2,11 (0,45-9,8)	
	HCT-CI	HCT-CI 0	-	0,22
		HCT-CI 1-2	0,35 (0,12-1,01)	
		HCT-CI ≥ 3	0,75 (0,23-2,47)	
	RD/SD	Alto/Muito alto	2,18 (1,06-4,48)	<b>0,03</b>
	Fonte enxerto	CPHSP	4,53 (0,50-40,61)	0,18
	Tipo doador	Não relacionado	0,83 (0,11-5,9)	0,89

**ACE-27** = Adult Comorbidity Evaluation **ACE-27mod** = Adult Comorbidity Evaluation modificado **CPHSP** = Células progenitoras hematopoéticas sangue periférico **DECH** = Doença do enxerto contra hospedeiro **HCT-CI** = Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index **IC95%** = Intervalo confiança 95% **Regime** = Regime condicionamento **RIC** = Regime condicionamento intensidade reduzida **RD/SD** = índice risco doença neoplásica/status neoplasia (ARMAND,2012; adaptado)

## Continuação do Apêndice F

Desfecho clínico	Variáveis	Hazard ratio (IC 95%)	p	
SLE	ACE-27	ACE-27=0	-	0,27
		ACE-27=1	0,64 (0,23-1,74)	
		ACE-27=2	0,48 (0,17-1,32)	
		ACE-27=3	1,62 (0,67-3,92)	
	ACE-27mod	ACE-27mod=0	-	0,95
		ACE-27mod=1	0,88 (0,37-2,07)	
		ACE-27mod=2	0,99 (0,35-2,84)	
		ACE-27mod=3	1,68 (0,16-17,69)	
	HCT-CI	HCT-CI 0	-	0,46
		HCT-CI 1-2	0,77(0,40-1,45)	
		HCT-CI $\geq 3$	1,39 (0,61-3,18)	
	Doença primária	Neoplasia	3,68 (1,43-9,47)	<b>0,006</b>
	Fonte enxerto	CPHSP	0,54 (0,24-1,23)	0,14
	Regime	RIC	0,76 (0,43-1,34)	0,35
Alemtuzumabe	Sim	0,98 (0,53-1,82)	0,97	
SG	ACE-27	ACE-27=0	-	0,06
		ACE-27=1	0,67 (0,22-2,01)	
		ACE-27=2	1,06 (0,39-2,86)	
		ACE-27=3	3,12 (1,38-7,07)	
	ACE-27 mod	ACE-27mod=0	-	0,97
		ACE-27mod=1	0,95 (0,46-1,94)	
		ACE-27mod=2	0,81 (0,33-2,00)	
		ACE-27 mod=3	1,06 (0,11-9,86)	
	HCT-CI	HCT-CI 0	-	0,98
		HCT-CI 1-2	1,01 (0,44-2,32)	
		HCT-CI $\geq 3$	1,11 (0,36-3,40)	
	Doença primária	Neoplasia	2,4 (0,88-6,65)	0,08
	Fonte enxerto	CPHMO	0,60 (0,27-1,35)	0,22
	Regime	RIC	0,83 (0,46-1,55)	0,55
Alemtuzumabe	Não	1,11 (0,61-2,02)	0,71	

**ACE-27** = Adult Comorbidity Evaluation **ACE-27mod** = Adult Comorbidity Evaluation modificado **CPHMO** = Células progenitoras hematopoéticas medula óssea **CPHSP** = Células progenitoras hematopoéticas sangue periférico **DECH** = Doença do enxerto contra hospedeiro **HCT-CI** = Hematopoetic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index **IC95%** = Intervalo confiança 95% **RD/SD** = Índice risco doença neoplásica/status doença (ARMAND, 2012; adaptado) **Regime** = Regime condicionamento **RIC** = Regime condicionamento intensidade reduzida **RD/SD** = índice risco doença neoplásica/status neoplasia (ARMAND, 2012; adaptado) **SG** = Sobrevida geral **SLE** = Sobrevida Livre de eventos **SOS** = Síndrome obstrutiva sinusoidal.

### Apêndice G: Tabela das características dos pacientes

Código	Sexo	Idade	HCT- CI	ACE- 27	ACE- 27 mod	Doença	RD/SD	Doador	Fonte enxerto	Regime	ALZ	RG	RP	SOS	DECH aguda	Estadio DECH aguda	DECH crônica	Recidiva	Óbito
1	M	19	0	3	0	LLA	BI	R	CPHSP	MA	N	N	N	S	N	NA	NA	N	S
2	M	31	0	2	0	LMC	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	S	IV	NA	N	S
3	F	33	0	2	0	LLA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	N	S	S
4	F	22	0	0	0	Aplasia	NA	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
5	F	41	1	2	1	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	S	S	S
6	M	65	3	3	1	LNH	BI	R	CPHSP	RIC	N	S	S	S	N	NA	NA	N	S
7	M	51	0	3	0	LMC	BI	R	CPHSP	MA	N	N	N	N	NA	NA	NA	N	S
8	M	50	0	3	0	LMA	BI	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	S	S
9	M	41	2	3	2	LLA	BI	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	S	II	N	N	N
10	M	18	0	3	0	LLA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	N	N	N
11	F	21	0	0	0	Aplasia	NA	R	MO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
12	M	21	0	3	0	LMA	BI	R	MO	MA	N	S	N	N	S	III	NA	N	S
13	F	52	1	1	1	SMD	BI	R	CPHSP	RIC	S	N	N	N	NA	NA	NA	N	S
14	M	32	0	2	1	LLA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	S	S	I	N	S	S
15	M	35	0	0	0	Aplasia	NA	NR	MO	RIC	S	S	S	N	S	II	N	NA	N
16	M	19	0	0	0	Aplasia	NA	NR	MO	RIC	S	S	N	N	N	NA	NA	NA	S
17	M	23	0	3	0	LLA	BI	NR	CPHSP	MA	S	S	S	N	S	II	N	N	S
18	M	56	0	2	0	LLA	BI	NR	MO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	N	N
19	F	54	1	0	0	Mielofibrose	BI	R	CPHSP	RIC	S	S	N	N	N	NA	N	S	S
20	F	37	0	2	0	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	S	S	S
21	F	39	1	3	0	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	N	N	N	N	NA	NA	N	S
22	M	38	0	0	0	LMC	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	S	III	NA	N	S
23	F	25	0	3	0	LH	AMA	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	S	II	NA	N	S
24	F	27	3	2	1	LMA	AMA	NR	CPHSP	MA	S	S	S	N	S	II	N	S	S
25	M	30	0	2	1	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	S	II	NA	N	S
26	F	56	3	3	2	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	N	N	N	NA	NA	NA	N	S

**HCT-CI** = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index **ACE-27** = Adult Comorbidity Evaluation **ACE-27mod** = Adult Comorbidity Evaluation modificado **RD/SD** = índice de risco doença neoplásica/status doença **ALZ** = Alemtuzumabe **RG** = Recuperação de granulócitos **RP** = Recuperação de plaquetas **SOS** = Síndrome obstrutiva sinusoidal **DECH** = doença do enxerto contra o hospedeiro **LLA** = Leucemia mieloide aguda **LMC** = Leucemia mieloide crônica **LLA** = Leucemia linfóide aguda **SMD** = Síndrome mielodisplásica **LH** = Linfoma de Hodgkin **BI** = Baixo risco e risco intermediário **AMA** = Alto risco e muito alto risco **R** = Relacionado **NR** = Não relacionado **SP** = sangue periférico **MO** = Medula óssea **MA** = Mieloblástico **RIC** = Regime de intensidade reduzida **N** = Não **S** = Sim **NA** = Não se aplica

### Apêndice G: Continuação tabela das características dos pacientes

Código	Sexo	Idade	HCT- CI	ACE- 27	ACE- 27 mod	Doença	RDS	Doador	Fonte enxerto	Regime	ALZ	RG	RP	SOS	DECH aguda	Estadio DECH aguda	DECH crônica	Recidiva	Óbito
27	M	19	1	1	1	HPN	NA	R	MO	MA	S	S	S	N	S	I	S	NA	N
28	M	38	0	3	2	LLA	BI	NR	MO	MA	S	N	N	S	N	NA	NA	N	S
29	M	53	0	3	1	LMC	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	S	S	II	NA	N	S
30	F	40	0	3	0	LNH	BI	R	CPHSP	RIC	S	S	S	S	S	II	S	S	S
31	F	50	1	3	0	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	NA	N	S
32	M	50	0	0	0	Aplasia	NA	R	MO	RIC	N	S	S	N	N	NA	N	NA	N
33	M	23	1	1	1	LMA	NA	R	MO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	S
34	M	50	2	1	1	LMC	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	S	I	N	N	N
35	M	53	0	3	1	LMA	AMA	R	CPHSP	MA	S	S	S	N	S	II	S	S	S
36	F	27	0	3	0	LH	AMA	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	S	N	S
37	F	39	2	3	2	LMC	BI	R	MO	MA	N	N	N	N	N	NA	NA	N	S
38	F	56	0	1	1	Mielofibrose	BI	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	N	N
39	M	49	0	0	0	SMD	AMA	R	MO	MA	S	S	S	S	S	II	NA	N	S
40	F	42	1	3	3	LMA	AMA	R	CPHSP	MA	N	N	N	S	N	NA	NA	N	S
41	M	42	0	2	0	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	S	S	III	S	N	N
42	F	64	1	1	1	LMC	BI	R	CPHSP	RIC	N	S	S	N	S	II	N	S	N
43	M	21	0	0	0	Aplasia	NA	R	MO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
44	F	27	0	2	0	LMA	AMA	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	N	S	S
45	M	38	0	0	0	HPN	NA	R	MO	MA	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
46	M	26	0	2	0	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	S	N	N
47	M	47	1	3	1	LNH	AMA	R	CPHSP	RIC	N	N	N	N	N	NA	NA	N	S
48	M	43	0	2	0	LMC	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	S	S	II	S	S	N
49	M	53	0	3	0	LMA	AMA	R	CPHSP	MA	S	S	S	N	N	NA	N	S	S
50	M	28	0	3	0	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	S	II	S	S	S
51	M	61	0	0	0	SMD	AMA	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	N	N
52	F	40	0	3	0	LMA	AMA	NR	MO	RIC	S	S	S	S	S	II	N	S	S

**HCT-CI** = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index **ACE-27** = Adult Comorbidity Evaluation **ACE-27mod** = Adult Comorbidity Evaluation modificado **RD/SD** = índice de risco doença neoplásica/status doença **ALZ** = Alemtuzumabe **RG** = Recuperação de granulócitos **RP** = Recuperação de plaquetas **SOS** = Síndrome obstrutiva sinusoidal **DECH** = doença do enxerto contra o hospedeiro **LLA** = Leucemia mieloide aguda **LMC** = Leucemia mieloide crônica **LLA** = Leucemia linfóide aguda **SMD** = Síndrome mielodisplásica **LH** = Linfoma de Hodgkin **BI** = Baixo risco e risco intermediário **AMA** = Alto risco e muito alto risco **R** = Relacionado **NR** = Não relacionado **SP** = sangue periférico **MO** = Medula óssea **MA** = Mieloblástico **RIC** = Regime de intensidade reduzida **N** = Não **S** = Sim **NA** = Não se aplica

## Apêndice G: Continuação tabela das características dos pacientes

Código	Sexo	Idade	HCT- CI	ACE- 27	ACE- 27 mod	Doença	RDS	Doador	Fonte enxerto	Regime	ALZ	RG	RP	SOS	DECH aguda	Estadio DECH aguda	DECH crônica	Recidiva	Óbito
53	F	33	1	2	1	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	S	N	N
54	F	41	0	3	0	LMA	AMA	NR	CPHSP	MA	S	N	N	N	N	NA	NA	N	S
55	F	18	0	0	0	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	N	S	S	N	N	NA	N	NA	N
56	M	20	3	1	1	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
57	M	20	0	3	0	LNH	AMA	R	CPHSP	MA	N	S	S	S	N	NA	NA	S	S
58	F	47	1	3	2	LMA	AMA	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	S	S	S
59	M	56	1	3	2	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	N	N	N
60	F	36	1	1	1	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	N	N	N	NA	N	NA	S
61	M	43	0	3	0	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	S	N	S
62	M	42	2	1	1	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	N	N	NA	NA	NA	S
63	M	23	0	1	1	Aplasia	NA	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	S
64	M	47	1	2	1	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	S	II	S	N	N
65	F	59	0	3	0	SMD	AMA	R	CPHSP	MA	S	S	N	N	N	NA	NA	S	S
66	F	45	2	3	1	LNH	AMA	R	CPHSP	RIC	N	S	S	N	S	III	N	N	N
67	F	52	0	3	1	mieloma	AMA	R	CPHSP	RIC	N	S	S	N	N	NA	N	S	S
68	F	47	0	1	1	Mielofibrose	BI	R	CPHSP	MA	S	S	S	N	N	NA	N	S	N
69	F	50	2	1	1	Mielofibrose	BI	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	N	N
70	M	41	1	3	1	LMA	AMA	R	CPHSP	MA	N	S	S	S	S	III	S	N	S
71	M	29	0	3	0	LNH	AMA	R	CPHSP	RIC	N	N	N	N	NA	NA	NA	N	S
72	F	22	0	2	0	LMA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	N	N	N
73	M	47	0	0	0	SMD	AMA	R	CPHSP	MA	S	S	S	N	N	NA	S	S	N
74	F	39	0	3	0	LLA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	S	S	II	N	S	S
75	M	30	0	0	0	LMA	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	S	N	NA	N	N	S
76	M	34	2	1	1	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
77	F	32	1	1	1	Aplasia	NA	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
78	F	30	0	0	0	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	N	N	NA	NA	NA	S
79	F	53	0	2	0	LLA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	S	N	NA	N	N	N

**HCT-CI** HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index **ACE-27** = Adult Comorbidity Evaluation **ACE-27mod** = Adult Comorbidity Evaluation modificado  
**RD/SD** = índice de risco doença neoplásica/status doença **ALZ** = Alemtuzumabe **RG** = Recuperação de granulócitos **RP** = Recuperação de plaquetas **SOS** = Síndrome obstrutiva sinusoidal  
**DECH** = doença do enxerto contra o hospedeiro **LLA** = Leucemia mieloide aguda **LMC** = Leucemia mieloide crônica **LLA** = Leucemia linfóide aguda **SMD** = Síndrome mielodisplásica **LH**  
= Linfoma de Hodgkin **BI** = Baixo risco e risco intermediário **AMA** = Alto risco e muito alto risco **R** = Relacionado **NR** = Não relacionado **CPHSP** = sangue periférico **CPHMO** = Medula  
óssea **MA** = Mieloblástico **RIC** = Regime de intensidade reduzida **N** = Não **S** = Sim **NA** = Não se aplica

**Apêndice G: Continuação tabela das características dos pacientes**

Código	Sexo	Idade	HCT-CI	ACE-27	ACE-27 mod	Doença	RDS	Doador	Fonte enxerto	Regime	ALZ	RG	RP	SOS	DECH aguda	Estadio DECH ag	DECH crônica	Recidiva	Óbito
80	M	33	3	3	2	LMA	AMA	R	CPHMO	MA	N	S	S	N	S	II	N	S	S
81	F	36	2	3	3	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	N	S	II	S	NA	N
82	M	59	2	1	1	SMD	AMA	R	CPHSP	MA	S	N	N	S	NA	NA	NA	N	S
83	M	46	0	3	2	LMA	AMA	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	N	NA	N	S	S
84	F	37	3	0	0	SMD	AMA	R	CPHSP	MA	S	S	N	N	N	NA	NA	N	S
85	M	28	0	0	0	Aplasia	NA	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
86	M	41	0	2	0	LLA	BI	R	CPHMO	MA	N	S	S	S	S	II	S	N	N
87	F	42	0	1	1	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
88	M	18	1	2	0	LMA	AMA	NR	CPHSP	MA	S	S	S	S	N	NA	S	N	N
89	M	28	4	3	2	LMA	AMA	NR	CPHSP	RIC	S	S	N	N	S	II	NA	N	S
90	M	23	0	2	0	LMC	BI	R	CPHSP	MA	N	N	N	N	N	NA	NA	N	S
91	M	28	0	3	0	LH	AMA	R	CPHSP	RIC	N	S	S	N	N	NA	S	S	S
92	M	34	0	3	0	LNH	AMA	R	CPHSP	RIC	N	S	S	N	N	NA	N	S	S
93	M	33	0	1	1	Aplasia	NA	R	CPHSP	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
94	F	49	1	1	1	LMA	BI	R	CPHSP	MA	S	S	S	N	N	NA	N	N	N
95	M	32	0	3	0	LLA	BI	R	CPHSP	MA	N	S	S	N	S	II	S	N	N
96	M	59	0	3	1	LNH	AMA	R	CPHSP	RIC	N	S	S	N	S	II	S	S	S
97	M	19	0	1	1	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
98	M	28	1	1	1	Aplasia	NA	R	CPHMO	RIC	S	S	S	N	N	NA	N	NA	N
99	M	27	3	3	1	LMC	BI	NR	CPHSP	MA	RIC	S	S	N	S	III	S	S	N

**HCT-CI** = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index **ACE-27** = Adult Comorbidity Evaluation **ACE-27mod** = Adult Comorbidity Evaluation modificado **RD/SD** = índice de risco doença neoplásica/status doença **ALZ** = Alemtuzumabe **RG** = Recuperação de granulócitos **RP** = Recuperação de plaquetas **SOS** = Síndrome obstrutiva sinusoidal **DECH** = doença do enxerto contra o hospedeiro **LLA** = Leucemia mieloide aguda **LMC** = Leucemia mieloide crônica **LLA** = Leucemia linfóide aguda **SMD** = Síndrome mielodisplásica **LH** = Linfoma de Hodgkin **BI** = Baixo risco e risco intermediário **AMA** = Alto risco e muito alto risco **R** = Relacionado **NR** = Não relacionado **SP** = sangue periférico **MO** = Medula óssea **MA** = Mieloblástico **RIC** = Regime de intensidade reduzida **N** = Não **S** = Sim **NA** = Não se aplica

**ANEXOS**

**ANEXO A: Estadiamento e graduação da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda de acordo com local de acometimento**

*Estadiamento da doença do enxerto contra o hospedeiro*

<b>Estadiamento</b>	<b>Pele</b>	<b>Trato gastrointestinal</b>	<b>Fígado</b>
+	<i>Rash</i> eritematoso < 25% da superfície corporal	Diarreia 500-1000 ml	Bilirrubinas 2-3 mg/dL
++	<i>Rash</i> eritematoso 25-50% da superfície corporal	Diarreia 1000-1500 ml	Bilirrubinas 3-6mg/dL
+++	Eritrodermia generalizada	Diarreia >1500 ml	Bilirrubinas 6-15mg/dL
++++	Eritrodermia generalizada com bolhas e descamação	Dor abdominal grave com ou sem íleo paralítico	Bilirrubinas > 15 mg/dL

Fonte: The EBMT Handbook, 2012.

*Graduação clínica da doença do enxerto contra hospedeiro aguda*

<b>Grau</b>	<b>Pele</b>	<b>Trato gastrointestinal</b>	<b>Fígado</b>	<b>Distúrbio funcional</b>
<b>Nenhum</b>	0	0	0	0
<b>I</b>	+ a ++	0	0	0
<b>II</b>	+ a +++	+	+	+
<b>III</b>	+ a +++	++ a +++	++ a +++	++
<b>IV</b>	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

Fonte: The EBMT Handbook, 2012.

## ANEXO B: Manifestações clínicas de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

Órgãos ou Sistema		Suficiente para diagnóstico de DECH crônica	Visto na DECH crônica, mas insuficiente para diagnóstico	Inespecíficas
Pele e fâneros cutâneos	Pele	Poiquilodermia Líquen-plano- <i>simile</i> Mórfea- <i>simile</i> Esclerose não móvel Líquen escleroso	Despigmentação	Alteração na sudorese Ictiose Ceratose pilar Hipopigmentação Hiperpigmentação
	Unhas		Distrofias Estrias longitudinais Unhas opacas Onicólise Perdas das unhas *	
	Cabelos		Alopécia cicatrizante ou não cicatrizante (após quimioterapia) Descamação com pápulas no couro cabeludo	Couro cabeludo com cabelos escassos, ásperos Calvície precoce
Boca		Líquen plano <i>simile</i> Placas hiperkeratóticas Restrição a abertura bucal por esclerose	Xerostomia Mucocele Atrofia mucosa Úlceras com ou sem pseudomembranas*	
Olhos			Sensação de areia nos olhos Ressecamento e dor ocular Conjuntivite cicatricial Ceratconjuntivites <i>sicca</i> Áreas confluentes de Ceratopatia punctuada	Fotofobia Hiperpigmentação periórbítaria Blefarite
Genitália		Líquen plano <i>simile</i> Sinéquias Estenose vaginal	Erosões* Fissuras* Úlceras*	
Pulmão		Bronquiolite obliterante diagnosticada por biópsia pulmonar	Bronquiolite obliterante diagnosticada por testes de função pulmonar e radiologia	
Músculos, fáscias e articulações		Fasciite Articulações endurecidas ou contraturas secundárias a esclerose	Miosite Polimiosite	Edemas Câimbras Artralgia Artrite
Trato gastrointestinal		Membranas no esôfago Estreitamento ou estenose do terço superior e médio do esôfago		Insuficiência exócrina do pâncreas

<b>Órgãos ou Sistema</b>	<b>Suficiente para diagnóstico de DECH crônica</b>	<b>Visto na DECH crônica, mas insuficiente para diagnóstico</b>	<b>Inespecíficas</b>
<b>Fígado</b>			Elevações nos níveis séricos de bilirrubina total, fosfatase alcalina e transaminases
<b>Hematopoético e Imune</b>			Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo ou hiper-gamaglobulinemia Auto-anticorpos (anemia hemolítica e purpura trombocitopênica)
<b>Outros</b>			Derrame pericárdico e pleural, ascite Neuropatia periférica Síndromenefrótica Miastenia gravis Miocardiopatias e anomalias de condução cardíacas

\* Em todos os casos, infecção, efeitos de drogas, malignidades ou outras causas devem ser excluídas

Fonte: FILIPOVICH, 2005 (adaptada).

ANEXO C: *Charlson's Comorbidity Index*

<b>Comorbidade</b>	<b>Escore</b>
<b>Arritmia cardíaca</b>	0
Flutter atrial	
Fibrilação atrial	
Doença do nó sinusal	
Arritmias ventriculares	
<b>Coronariopatia</b>	1
Angina instável	
Infarto agudo do miocárdio	
<b>Insuficiência cardíaca</b>	1
Insuficiência cardíaca congestiva	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50%	
<b>Doença inflamatória intestinal</b>	0
Doença de Crohn	
Retocolite ulcerativa	
<b>Diabetes</b>	1
<b>Doenças cerebrovasculares</b>	1
Acidente vascular encefálico	
Ataque isquêmico encefálico transitório	
<b>Doenças hepáticas leves</b>	1
Hepatite crônica	
Bilirrubina aumentada, mas < 1,5 vezes o valor de referência	
Aspartato aminotransferase aumentada < 2,5 vezes o valor de referência	
Alanina aminotransferase aumentada < 2,5 vezes o valor de referência	
<b>Doenças hepáticas moderada/grave</b>	3
Cirrose hepática	
Bilirrubinas > 1,5 vezes o valor de referência	
Aspartato aminotransferase > 2,5 vezes o valor de referência	
Alanina Aminotransferase > 2,5 vezes o valor de referência	
<b>Doenças reumatológicas</b>	1
Lupus eritematoso sistêmico	
Artrite reumatoide	
Doença mista do tecido conjuntivo	
Polimialgia reumática	
<b>Úlcera péptica</b>	1
<b>Doença renal</b>	2
Creatinina > 2mg/Dl	
Dialise	
Transplante renal	
<b>Doença pulmonar moderada</b>	1
Capacidade de difusão de monóxido de carbono e/ou volume expiratório forçado no primeiro segundo 65% - 80%	

<b>Doença pulmonar grave</b>	1
Capacidade de difusão de monóxido de carbono e/ou volume expiratório forçado no primeiro segundo $\leq 65\%$	
Dispneia requerendo oxigenioterapia	
<b>Doença valvar cardíaca*</b>	0
<b>Tumor sólido**</b>	2

\*Todas as valvulopatias, exceto prolapso mitral assintomático;

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

Fonte: SORROR, 2004.

ANEXO D: *Adult Comorbidity Evaluation (ACE-27)*

<b>Comorbidades</b>	
<b>Cardiovascular</b>	
<i><b>Infarto agudo do miocárdio</b></i>	
Período ≤ 6 meses	3
Período > 6 meses	2
Antigo pelo eletrocardiograma, momento não definido	1
<i><b>Doença coronariana</b></i>	
Angina instável	3
Angina crônica ao exercício ou revascularização/angioplastia num período ≤ 6 meses ou colocação de <i>stent</i> no período ≤ 6 meses	2
Eletrocardiograma ou teste de esforço ou cateterismo cardíaco com evidência de doença coronariana assintomática, ou angina estável sem necessidade de hospitalização ou revascularização/ angioplastia > 6 meses ou implante de <i>stent</i> > 6 meses	1
<i><b>Insuficiência cardíaca congestiva</b></i>	
Hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva nos últimos 6 meses ou fração de ejeção ventricular inferior a 20%	3
Hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva a mais de 6 meses ou insuficiência cardíaca congestiva com dispneia limitando atividades	2
Insuficiência cardíaca congestiva com dispneia que respondeu ao tratamento, ou dispneia aos esforços, ou dispneia paroxística noturna	1
<i><b>Arritmias</b></i>	
Arritmia ventricular num período ≤ 6 meses	3
Arritmia ventricular superior 6 meses, ou fibrilação atrial ou flutter crônico ou uso de marcapasso	2
Doença do nó sinusal	1
<i><b>Hipertensão arterial</b></i>	
Pressão diastólica ≥ 130 mmHg, ou papiledema maligno ou outra alteração ocular, ou encefalopatia	3
Pressão diastólica entre 115 e 129 mmHg, ou Pressão diastólica entre 90 e 114 mmHg em uso de medicação, ou sintoma cardiovasculares secundários (vertigem, epistaxe, cefaleia)	2
Pressão diastólica entre 90 e 114 mmHg sem uso de medicamentos, ou pressão diastólica inferior a 90 mmHg em uso de medicação, ou hipertensão sem outra informação	1
<b>Vascular</b>	
<i><b>Doença vascular venosa</b></i>	
Embolia pulmonar recente (≤ 6 meses); ou uso de filtro de veia cava devido embolia pulmonar	3
Trombose venosa profunda controlada por warfarina ou heparina	2

Embolia pulmonar antiga (superior a 6 meses) ou trombose venosa profunda antiga já sem tratamento anticoagulante	1
<b><i>Doença vascular arterial</i></b>	
<i>Bypass</i> ou amputação por gangrena ou insuficiência arterial a menos de 6 meses, ou aneurisma torácico ou abdominal ( $\geq$ a 6 cm) não tratado	3
<i>Bypass</i> ou amputação por gangrena ou insuficiência arterial a mais de 6 meses, ou insuficiência arterial crônica	2
Claudicação intermitente, ou aneurisma torácico ou abdominal (inferior a 6 cm) não tratado, ou aneurisma abdominal ou torácico operado	1
<b>Respiratório</b>	
Insuficiência respiratória grave, ou doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença pulmonar restritiva com dispneia ao repouso mesmo em tratamento, ou suplementação crônica de oxigênio, ou retenção de CO <sub>2</sub> (pCO <sub>2</sub> superior 50 torr), ou pO <sub>2</sub> basal inferior a 50 torr, ou VEF-1 inferior a 50%	3
Doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença restritiva pulmonar com dispneia que limita atividades diárias ou VEF-1 entre 51-65%	2
Doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença pulmonar restritiva com dispneia que respondeu ao tratamento ou VEF-1 entre 66-80%	1
<b>Gastrointestinal</b>	
<b><i>Hepática</i></b>	
Hipertensão portal e/ou sangramento esofágico no período $\leq$ a 6 meses; ou encefalopatia, ascite e icterícia com bilirrubinas totais séricas superiores a 2 mg/dL	3
Hepatite crônica, cirrose, hipertensão portal com sintomas moderados (insuficiência hepática compensada)	2
Cirrose ou hepatite crônica sem hipertensão portal, ou hepatite aguda sem cirrose, ou doença hepática crônica comprovada por biópsia ou bilirrubina total sérica persistentemente elevada (maior que 3 mg/dL)	1
<b><i>Estômago/ intestino</i></b>	
Úlcera recente ( $\leq$ 6 meses), requerendo transfusão de concentrados de hemácias $\geq$ 6 unidades	3
Úlcera requerendo tratamento cirúrgico ou transfusões de hemácias inferiores a 6 unidades	2
Úlcera tratada com medicamentos, ou síndrome mal absorptiva crônica, ou doença inflamatória intestinal necessitando de medicamentos ou com história de complicações ou cirurgias prévias	1
<b><i>Pâncreas</i></b>	
Pancreatite aguda ou crônica com complicação importante (abscesso, pseudocisto)	3
Pancreatite aguda não complicada, ou pancreatite crônica com complicações leves (mal-absorção, intolerância a glicose, sangramento trato gastrointestinal)	2
Pancreatite crônica sem complicações	1
<b>Renal</b>	
Creatinina sérica superior a 3 mg/dL com falência orgânica múltipla, choque ou sepse; ou diálise aguda	3

Insuficiência renal crônica com creatinina sérica superior a 3 mg/dL, ou diálise crônica	2
Insuficiência renal crônica com creatinina sérica entre 2-3 mg/dL	1
<b>Endocrinológico</b>	
<i>Diabetes mellitus</i>	
Hospitalização por cetoacidose diabética nos últimos 6 meses; ou diabetes mellitus acompanhada de retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença coronariana ou doença vascular periférica	3
Diabetes mellitus dependente de insulina sem complicações, ou DM em tratamento com hipoglicemiantes orais sem controle adequado	2
Diabetes mellitus adequadamente controlado apenas com hipoglicemiantes orais	1
<b>Neurológico</b>	
<i>Acidente vascular encefálico</i>	
Acidente vascular encefálico agudo com déficit neurológico significativo;	3
Acidente vascular encefálico antigo com déficit neurológico residual	2
Acidente vascular encefálico sem sequelas, ou acidente isquêmico transitório passado ou recente	1
<i>Demência</i>	
Demência grave requerendo auxílio contínuo para as atividades diárias	3
Demência moderada (necessidade de supervisão)	2
Demência leve (pode tomar conta de si)	1
<i>Paralisias</i>	
Paraplegia ou hemiplegia requerendo auxílio contínuo para as atividades diárias	3
Paraplegia ou hemiplegia requerendo cadeira de rodas, capaz de realizar autocuidado para algumas atividades	2
Paraplegia ou hemiplegia com capacidade de executar quase todas as atividades diárias	1
<i>Neuromuscular</i>	
Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia graves ou outra doença neurológica crônica que necessite auxílio contínuo para as atividades diárias	3
Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia graves ou outra doença neurológica crônica capaz de realizar algumas atividades diárias	2
Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia graves ou outra doença neurológica crônica capaz de realizar quase todas as atividades diárias	1
<b>Psiquiátricas</b>	
Tentativa recente de autoextermínio, esquizofrenia ativa	3
Depressão maior ou doença bipolar não controlada, ou esquizofrenia controlada com medicamentos	2
Depressão maior ou doença bipolar controlada com medicamentos	1

<b>Reumatológicas</b>	
Doença do tecido conectivo com falência orgânica secundária (rins, coração, sistema nervoso central)	3
Doença do tecido conectivo em uso de corticoides ou outra imunossupressão	2
Doença do tecido conectivo em uso de anti-inflamatório não esteroide ou sem tratamento	1
<b>Síndrome da imunodeficiência adquirida*</b>	
SIDA fulminante com Sarcoma de Kaposi, micobacteriose atípica, pneumocistose ou outra doença definidora de SIDA	3
HIV positivo sem doença definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida e CD4+ inferior a 200/microL	2
HIV positivo com ou sem história de doença definidora e CD4+ superior a 200/microL	1
<b>Neoplasias**</b>	
<i>Tumores sólidos, incluindo melanoma</i>	
Câncer não controlado, diagnóstico recente, mas tratado, ou tumor sólido metastático	3
Qualquer tumor sólido controlado sem documentação de metástases, mas diagnosticado e tratado nos últimos 5 anos	2
Qualquer tumor sólido controlado sem documentação de metástases, mas diagnosticado e tratado há mais de 5 anos	1
<i>Leucemias e mieloma</i>	
Recidivado ou não controlado	3
Primeira remissão ou diagnóstico a menos de um ano, ou uso de terapia supressiva crônica	2
Leucemia ou mieloma com último tratamento finalizado a mais de um ano	1
<i>Linfomas</i>	
Recidivado	3
Em primeira remissão ou diagnóstico a menos de um ano ou em uso de terapia supressora crônica	2
Linfoma com último tratamento finalizado há mais de um ano	1
<b>Abuso de drogas***</b>	
<i>Álcool</i>	
<i>Delirium tremens</i>	3
Uso abusivo de álcool com complicações sociais, médicas ou de comportamento	2
História de abuso de álcool, mas atualmente abstêmio	1
<i>Drogas ilícitas</i>	
Síndrome de abstinência aguda	3
Uso abusivo com complicação social, médica ou de comportamento	2
História de abuso de droga, mas sem uso no momento	1

<b>Obesidade</b>	
Mórbida (índice de massa corpórea $\geq 38$ )	2

**CO<sub>2</sub>** = dióxido de carbono **pCO<sub>2</sub>** = pressão de dióxido de carbono arterial **pO<sub>2</sub>** = pressão de oxigênio arterial **VEF-1** = volume expiratório no primeiro segundo **SIDA** = Síndrome da imunodeficiência adquirida **HIV** = vírus imunodeficiência humana

\*Não deve ser considerada comorbidade para Sarcoma de Kaposi ou Linfoma Não-Hodgkin.

\*\*Exclui carcinoma basocelular ou espinocelular cutâneo, carcinoma *in situ* ou neoplasia intraepitelial.

\*\*\*Deve ser acompanhado de complicação social, médica ou de comportamento.

Fonte: PICCIRILLO, 2004.

ANEXO E: *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)*

Comorbidades	Escore
<b>Arritmia</b> Fibrilação atrial <i>Flutter</i> 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, <i>stent</i> ou <i>bypass</i> 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 $\leq 65\%$ Capacidade de difusão de monóxido de carbono $\leq 65\%$	3
<b>Doença inflamatória intestinal</b> Doença de Crohn Retocolite ulcerativa	1
<b>Doença hepática leve</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</b> Cirrose hepática Bilirrubinas total sérica maior que 1 Aspartato aminotransferase maior que 87 Alanina aminotransferase maior que 70	3
<b>Doença renal leve</b> Creatinina sérica entre 1.3 a 2.0	0
<b>Doença renal</b> Creatinina 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, 2005.

\* Todas as valvulopatias, exceto prolapso mitral assintomático.

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

**ANEXO F: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

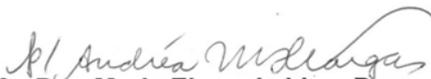
**Parecer nº. ETIC 0437/06**

**Interessado: Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina-UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 29 de novembro de 2006, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação do impacto da presença de comorbidades nos desfechos do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP/UFMG**

**ANEXO G: Índice de risco de doença neoplásica/*status* doença neoplásica**

<b>Risco doença neoplásica</b>	
Baixo	Leucemia mieloide aguda (citogenética favorável)
	Leucemia linfocítica crônica
	Leucemia mieloide crônica
	Linfoma não Hodgkin indolente de célula B
Intermediário	Leucemia linfoide aguda
	Leucemia mieloide aguda risco citogenético intermediário
	Mielodisplasia com risco citogenético intermediário
	Doenças mieloproliferativas
	Linfoma Hodgkin
	Linfoma não Hodgkin indolente em transformação
	Linfoma não Hodgkin de grandes células B
	Linfoma do manto
	Linfoma T nodal
	Mieloma
Alto	Leucemia mieloide aguda citogenética desfavorável
	Mielodisplasia com citogenética desfavorável
	Linfoma T extranodal
<b>Risco <i>status</i> doença</b>	
Baixo	Primeira remissão completa
	Segunda ou subsequente remissão completa
	Primeira remissão parcial
	Não tratada
	Leucemia mieloide crônica fase crônica
	Segunda ou subsequente remissão parcial (se regime de intensidade reduzida)
Alto	Falha de indução
	Segunda ou subsequente remissão parcial (se regime mieloablativo)
	Recidiva ativa
	Leucemia mieloide crônica fase acelerada ou crise blástica
<b>Risco doença /<i>status</i> doença</b>	
Baixo	Baixo risco doença e baixo risco <i>status</i> doença
Intermediário	Baixo risco doença e risco <i>status</i> doença alto
	Risco doença intermediário e risco <i>status</i> doença baixo
Alto*	Risco doença intermediário e risco <i>status</i> doença alto
	Risco doença alto e risco <i>status</i> doença baixo
	Risco doença alto e risco <i>status</i> doença alto

\* **Alto**, compreende os grupos alto e muito alto risco do critério original de ARMAND e cols (2012)  
 Fonte: ARMAND, 2012 (traduzida e modificada).

## ANEXO H: Folha de Aprovação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NOS DESFECHOS  
DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS**

**GUSTAVO MACHADO TEIXEIRA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 13 de agosto de 2014, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Suely Meireles Rezende - Orientadora  
UFMG

Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt - Coorientador  
UFMG

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior  
UFMG

Prof. Belinda Pinto Simões  
USP

Belo Horizonte, 13 de agosto de 2014.

## ANEXO I: Ata de defesa da dissertação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO



## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO GUSTAVO MACHADO TEIXEIRA

Realizou-se, no dia 13 de agosto de 2014, às 14:00 horas, Sala 029, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NOS DESFECHOS DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTIICAS**, apresentada por **GUSTAVO MACHADO TEIXEIRA**, número de registro 2012735821, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof<sup>ª</sup>. Suely Meireles Rezende - Orientadora (UFMG), Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt - Coorientador (UFMG), Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior (UFMG), Prof<sup>ª</sup>. Belinda Pinto Simões (USP).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 13 de agosto de 2014.

Prof<sup>ª</sup>. Suely Meireles Rezende ( Doutora )

Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt ( Doutor )

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior ( Doutor )

Prof<sup>ª</sup>. Belinda Pinto Simões (Doutor )