

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente
Área de Oncologia

**INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO NA
FEBRE APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOÉTICAS HAPLOIDÊNTICO UTILIZANDO
CICLOFOSFAMIDA APÓS INFUSÃO COMO PROFILAXIA
DE DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO**

FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA MEUCCI

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Suporte e Reabilitação

Orientadora: Dra. Marjorie Vieira Batista

São Paulo

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Meucci, Fernanda Aline Moreira de Oliveira.

INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO NA FEBRE APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS HAPLOIDÊNTICO UTILIZANDO CICLOFOSFAMIDA APÓS INFUSÃO COMO PROFILAXIA DE DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO.
/ Fernanda Aline Moreira de Oliveira Meucci. São Paulo, 2025.

64f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Marjorie Vieira Batista.

1. Transplante de células-tronco haploidêntico, 2. Febre do haplo, 3. Infecção

CDU 616

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Fernanda Aline Moreira de Oliveira Meucci

Título: Incidência e Fatores de risco para infecção na febre após transplante de células tronco hematopoéticas haploidêntico utilizando ciclofosfamida após infusão como profilaxia de doença do enxerto contra hospedeiro

Aprovado em: 30/01/2025

Banca Examinadora

Orientadora: Marjorie Vieira Batista

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Andreza Alice Feitosa Ribeiro

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

Membro da banca: Maria Paula Curado

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Talita Maira Bueno da Silveira

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

“O real não está no início nem no fim, ele se mostra pra gente é no meio da travessia.”

João Guimarães Rosa – Grande Sertão: Veredas (1956)

Dedico este trabalho ao meu filho Mateus, meu esposo Luiz e meus pais Rogério e Marlene,
pelo apoio e compreensão em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

O encerramento de um ciclo é sempre um momento de pausa e reflexão, uma oportunidade para olhar para trás e contemplar a trajetória percorrida. É a chance de revisitar os mares navegados e, com sabedoria, reajustar as velas em direção a novos horizontes.

Ao concluir mais esta etapa, depois de 13 anos de estudos desde a graduação, não posso deixar de recordar a jovem estudante de 18 anos que deixou sua casa no interior de Minas Gerais para ingressar no curso de medicina na Universidade Federal de Juiz de Fora. Já naquela época, nutria o sonho quase anedótico de se tornar transplantadora de medula óssea.

Essa caminhada não foi fácil e, de fato, enquanto jovem estudante eu não esperava que fosse. Afinal, sempre me senti atraída pelos desafios, pois sabia que o esforço exigido por algo complexo também trazia uma sensação de profunda realização. Durante esse período, houve momentos de grande renúncia, não só minha, mas também de todos aqueles que estiveram ao meu lado, compartilhando essa jornada. Alguns momentos foram difíceis, outros mais leves e gratificantes, mas sempre cuidadosamente planejados.

Importante ressaltar que, apesar dos desafios, das dificuldades e das alegrias, minha trajetória sempre foi iluminada pela presença constante de Deus. Sua bondade e sabedoria guiaram meus passos, oferecendo proteção e capacitação para que eu pudesse evoluir a cada dia.

Agradeço a Deus e à minha sempre fiel Nossa Senhora das Graças, pelo cuidado e generosidade com que cuidaram de mim e de minha família.

Em relação a este trabalho, sou imensamente grata à Fundação Antônio Prudente e ao Hospital A.C.Camargo Cancer Center, onde tive a oportunidade realizar minha formação em transplante de medula óssea, cercada por profissionais de altíssimo nível ético e técnico.

Minha gratidão especial à Dra. Marjorie, minha orientadora, a quem devo profunda admiração e respeito. A sua orientação e apoio foram essenciais para a conclusão deste trabalho.

Agradeço também ao Dr. Jayr, cuja humanidade, dedicação e paixão pela medicina são uma verdadeira inspiração para todos ao seu redor.

Aos médicos preceptores, professores e profissionais com os quais tive o privilégio de aprender, meu profundo agradecimento pela generosidade com que compartilharam seu conhecimento e sabedoria.

Agradeço também a todos os caminhos percorridos desde a Universidade Federal de Juiz de Fora, passando pela Santa Casa de Belo Horizonte, Santa Casa de São Paulo, e aos inúmeros profissionais de saúde que enriqueceram minha formação.

Sou eternamente grata aos meus pacientes que, com suas histórias e lutas, me ensinaram lições inestimáveis a cada dia.

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para minha jornada, especialmente neste trabalho. À minha querida amiga e colega de residência, Fernanda Batista, pela amizade e parceria. Às equipes de assistência e suporte do A.C.Camargo, que com sua competência e apoio, foram essenciais para a conclusão deste projeto: enfermagem, estatística, RedCap, biblioteca e secretaria de ensino.

Por fim, agradeço especialmente à minha família, sem a qual nada disso seria possível. Ao meu marido Luiz, ao meu lado desde 2010, com seu bom humor e visão positiva da vida, que tornaram tudo mais leve. Ao meu filho Mateus, que chegou recentemente e me faz ser melhor a cada dia. Aos meus pais, Rogério e Marlene, pelo apoio incondicional e dedicação imensurável ao longo de todos esses anos. Eu amo vocês!

A todos que me apoiaram e contribuíram para que este trabalho fosse possível, meu sincero e profundo agradecimento.

RESUMO

Meucci FAMO. **Incidência e Fatores de risco para infecção na febre após transplante de células tronco hematopoéticas haploidêntico utilizando ciclofosfamida após infusão como profilaxia de doença do enxerto contra hospedeiro.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente, 2024.

Introdução: A febre secundária à síndrome de liberação de citocinas é uma complicação frequente após infusão das células tronco hematopoéticas haploidênticas, podendo ser de etiologia inflamatória e/ou infecciosa. Em um momento do transplante em que o sujeito muitas vezes apresenta neutropenia grave, o uso de antibióticos de largo espectro é recomendado e tem sido amplamente empregado, embora seu uso indiscriminado possa trazer consequências deletérias para os pacientes. **Objetivos:** Determinar a incidência de febre e de infecção entre o D0 e D+5 após infusão de CTH haploidênticas. Identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de febre de origem infecciosa entre D0 e D+5 e correlacionar com desfechos clínicos nesse cenário. **Casuística e Método:** Nós realizamos um estudo de coorte retrospectivo avaliando todos os sujeitos submetidos ao TCTH haploidêntico no hospital A.C.Camargo Cancer Center no período de março de 2012 a dezembro de 2022. **Resultados:** A incidência de febre e de infecção após infusão de células tronco hematopoéticas haploidênticas foi de 94% e 37%, respectivamente. Os fatores de risco para infecção em nossa amostra no período analisado foram o status de doença pré-transplante – doença avançada, início da febre no D0, valores de hemoglobina ≤ 10 g/dL no D0 e de PCR ≥ 21 mg/dL entre D0-D+5, com OR 5,7 (95%IC: 2,0-16,9, $p=0,001$), 5,2 (95%IC: 1,9-14,6, $p=0,002$), 4,6 (95%IC: 1,8-11,8, $p=0,001$), 6,4 (95%IC: 2,4-17,1, $p<0,001$), respectivamente. A ocorrência de infecção no período entre D0-D+5 foi associada a piores desfechos de SG em 30 e em 100 dias, com HR de 10,2 (95%IC: 3,0-35,1, $p<0,001$) e 5,9 (95%IC: 3,1–11,3, $p<0,001$), respectivamente. Não houve diferença entre os grupos quanto aos tempos de enxertia neutrofílica, plaquetária e mortalidade não relacionada à recaída. Os sujeitos com doença avançada apresentaram maior mortalidade relacionada à infecção comparados àqueles em resposta completa, HR=5,1 (95%IC: 2,9-10,7, $p<0,001$). **Conclusão:** Nossos resultados foram capazes de discriminar FIN e FSLC e os fatores de risco que foram identificados podem fundamentar, em estudos futuros, a criação de um escore capaz de determinar quais pacientes necessitam de antibioticoterapia nesse período.

Palavras-chave: TCTH haploidêntico, febre do haplo, infecção.

ABSTRACT

Meucci FAMO. [Incidence and Risk Factors for Infection in Fever After Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation Using Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis]. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente, 2024.

Introduction: Fever secondary to cytokine release syndrome is a frequent complication after haploidentical hematopoietic cell transplantation. However, fever in these patients is not always associated with a cytokine release syndrome and may have an infectious origin. At the time of transplantation, when the individual often experiences severe neutropenia, the use of broad-spectrum antibiotics is recommended. These antibiotics have been widely employed, although their indiscriminate use may lead to detrimental consequences for patients. **Objectives:** To determine the incidence of fever and infection between day 0 and +5 after haploidentical hematopoietic cell transplantation. To identify risk factors associated with the development infection-related fever between day 0 and +5 and correlate them with clinical outcomes in this setting. **Patients and Methods:** We performed a retrospective cohort study evaluating all subjects undergoing haploidentical HSCT at A.C.Camargo Cancer Center from March 2012 to December 2022. **Results:** The incidence of fever following haploidentical hematopoietic cell infusion was 94%. The incidence of infection following haploidentical cell infusion was 37%. Risk factors for infection in our sample during the analyzed period were pre-transplant disease status - advanced disease, onset of fever at D0, hemoglobin value at D0 ≤ 10 g/dL, and maximum PCR value D0-D+5 ≥ 21 mg/dL, OR 5,7 (95%IC: 2,0-16,9, $p=0,001$), 5,2 (95%IC: 1,9-14,6, $p=0,002$), 4,6 (95%IC: 1,8-11,8, $p=0,001$), 6,4 (95%IC: 2,4-17,1, $p<0,001$), respectively. The occurrence of infection between D0-D+5 correlated with worse 30-day and 100-day overall survival outcomes, increasing the risk of death at 30 days by 10.2 times (95%CI: 3.0-35.1, $p<0.001$) and at 100 days by 5.9 times (95%CI: 3.1–11.3, $p<0.001$). There was no difference between groups regarding neutrophil, platelet engraftment times and non-relapse mortality. Subjects undergoing HSCT with active disease showed higher infection-related mortality compared to those in complete response, HR = 5,1 (95% CI: 2,9-10,7, $p<0.001$). **Conclusion:** Our results were able to distinguish fever associated with infection from fever associated with cytokine release syndrome, and the risk factors identified may provide the foundation for developing a score in future studies that can determine which patients require antibiotic therapy during this period. **Keywords:** Haploidentical hematopoietic cell transplantation, haploidentical fever, infection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma da seleção de sujeitos para o estudo.....	6
Figura 2.	Distribuição das 54 infecções ao longo dos 5 dias após infusão, representadas de acordo com a etiologia infecciosa.....	19
Figura 3.	Curvas de sobrevida global (SG) dos 145 sujeitos submetidos ao TCTH haploidêntico no A.C.Camargo Cancer Center de março de 2012 a dezembro de 2022.....	22
Figura 4.	Incidência Cumulativa de mortalidade não relacionada a recaída da doença (MNRR).....	23
Figura 5.	Incidência Cumulativa de mortalidade relacionada a infecção (MRI).....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Principais características epidemiológicas e clínicas dos 145 sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico e que apresentaram febre entre D0-D+5 no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022.....	15
Tabela 2.	Principais características laboratoriais dos 145 sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico e que apresentaram febre entre D0-D+5 no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022.....	17
Tabela 3.	Distribuição das 54 infecções entre D0-D+5, conforme etiologia infecciosa, nos 145 sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022.....	18
Tabela 4.	Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para infecção na febre entre D0-D+5 após TCTH haploidêntico no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022.....	20
Tabela Suplementar.	Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos 145 sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico e que apresentaram febre entre D0-D+5 no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABO	sistema sanguíneo ABO
BGN	bacilo gram-negativo
CGP	cocos gram-positivos
CMV	citomegalovírus
CTH	células-tronco hematopoéticas
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplantation Research
DECH	Doença do Enxerto contra hospedeiro
DRI	do inglês, Disease Risk Index
EBMT	European Bone Marrow Transplantation
ESBL	beta-lactamase de espectro estendido (do inglês extended-spectrum beta-lactamase)
FSLC	Febre associada à síndrome de liberação de citocinas
FIN	Febre associada à infecção
G-CSF	Fator estimulante de colônia de granulócitos (do inglês granulocyte colony-stimulating factor)
HCT-CI	do inglês, Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
HLA	complexo de histocompatibilidade humana (do inglês human leucocyte antigen)
ICD	Infecção clinicamente documentada
IFN-gama	interferon-gama
IGA	Imunoglobulina do tipo A
IGG CMV	Imunoglobulina do tipo G contra citomegalovírus
IL-2	interleucina 2
IL-6	interleucina 6
IMD	infecção microbiologicamente documentada
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase
MAC	mieloablativo (regime de condicionamento)
MDR	multidroga resistentes (do inglês multidrug resistance)
MNRR	mortalidade não relacionada a recaída da doença
MRI	mortalidade relacionada a infecção
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (do inglês methicilin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)

NMA	não-mieloablativo (regime de condicionamento)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	proteína C reativa
PCR CMV	reação em cadeia da polimerase para detecção de DNA do citomegalovírus
QT	quimioterapia
REDCap	Research Electronic Data Capture
RIC	condicionamento de intensidade reduzida (do inglês reduced intensity conditioning)
SG	Sobrevida global
SMD	síndrome mielodisplásica
VOD	doença hepática veno oclusiva (do inglês veno-occlusive disease)
VRE	Enterococo resistente à vancomicina (do inglês vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>)
TBI	irradiação corporal total (do inglês total body irradiation)
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TNF-alfa	fator de necrose tumoral alfa (do inglês tumor necrosis factor)
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. JUSTIFICATIVA.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
3.1. Objetivos Gerais.....	4
3.2. Objetivos Específicos.....	4
4. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	5
4.1. Desenho do Estudo.....	5
4.2. Amostra.....	5
4.2.1 Critérios de Inclusão.....	5
4.2.2 Critérios de Exclusão.....	5
4.3. Características analisadas, profilaxias e terapia de suporte.....	6
4.4. Definições.....	9
4.5. Análise Estatística.....	11
4.6. Questões Éticas.....	12
5. RESULTADOS.....	13
5.1. Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos sujeitos da pesquisa.....	13
5.2. Resultados de Sobrevida Global.....	21
5.3. Resultados da Incidência Cumulativa de Mortalidade Não Relacionada a recaída da doença (MNRR)	23
5.4. Resultados da Incidência Cumulativa de Mortalidade Relacionada a Infecção (MRI).....	24
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÃO.....	34
8. REFERÊNCIAS.....	38
ANEXOS	
Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	46

1. INTRODUÇÃO

Cerca de 30% dos sujeitos que necessitam de Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) dispõem de um doador familiar 100% compatível¹. Nos demais casos, busca-se doadores alternativos, como doadores voluntários não-aparentados totalmente ou parcialmente compatíveis, doadores familiares com disparidades de HLA, cordão umbilical e doadores haploidênticos¹. Nesse contexto, o TCTH haploidêntico tem tido um papel crescente no tratamento das neoplasias hematológicas², e representa uma estratégia emergente e alternativa para os que não dispõem de doador totalmente compatível, especialmente os de minorias étnicas, tornando esta modalidade de transplante acessível à maioria dos sujeitos².

Historicamente associado a resultados catastróficos, com altas taxas de rejeição (cerca de 20%) e de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) chegando a mais de 70% dos casos, diversos métodos foram desenvolvidos com o intuito de atenuar piores desfechos desta modalidade de transplante³. Somente em 2008, com o uso da ciclofosfamida após infusão das células-tronco, no D+3 e D+4, método denominado depleção de células T *in vivo*, esta modalidade de transplante tornou-se factível⁴. Atualmente, o uso da ciclofosfamida após infusão como profilaxia de DECH no TCTH haploidêntico tem possibilitado resultados equivalentes em comparação com transplantes de doadores HLA-compatíveis aparentados e não-aparentados².

Dentre as vantagens do TCTH haploidêntico cabe ressaltar, além da disponibilidade de doador em mais de 95% dos casos, a rapidez com que o transplante pode ser realizado³. Por outro lado, devido à intensa alorreatividade bidirecional decorrente da incompatibilidade de HLA, que impõe a necessidade de depleção de células T, há um atraso na reconstituição imune e consequente aumento do risco de infecções⁵.

A infusão de células-tronco hematopoéticas (CTH) haploidênticas é frequentemente sucedida por um quadro de síndrome de liberação de citocinas, que pode ser grave e até fatal. Quase sempre, febre é a manifestação mais comum desta resposta inflamatória exacerbada,

geralmente aparece após D0 e tende a desaparecer até D+5, e tem sido relatada com o uso de fontes de células tanto periféricas quanto de medula óssea⁶.

A síndrome de liberação de citocinas após infusão de células-tronco haploidênticas é atribuída à hiperestimulação imune e ativação de células inflamatórias, como monócitos, macrófagos e diferentes populações de linfócitos, com liberação maciça de citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-2, TNF-alfa, IFN-gama, dentre outras⁷. Acredita-se que esta reação febril seja um fenômeno mediado por citocinas associado à proliferação inicial de células T alorreativas, geralmente desaparecendo após a administração de ciclofosfamida que, por sua vez, leva a uma depleção desses linfócitos⁸.

Dessa forma, a febre após infusão de CTH haploidênticas é atribuída à resposta inflamatória, sendo considerada de origem não infecciosa. No entanto, em alguns casos, observamos que a ocorrência da mesma também pode ser decorrente de processo infeccioso^{2,9}. Solh M, *et al.* 2019 descreve a incidência de infecção documentada após infusão de CTH haploidênticas em 29% dos casos (49 sujeitos), podendo ser de etiologia bacteriana, fúngica ou viral². Solomon SR, *et al.* 2015 de forma semelhante, também descreve a ocorrência de febre infecciosa nesse período em 23% dos casos (7 sujeitos), sendo de etiologia bacteriana em seis casos e viral em um caso⁹.

Em um momento do transplante em que o sujeito muitas vezes apresenta neutropenia grave, o uso de antibióticos de largo espectro é recomendado¹⁰ e tem sido amplamente empregado, embora seu uso indiscriminado possa trazer consequências deletérias para os pacientes. Potencialmente, o uso excessivo e prolongado de antibióticos pode aumentar a susceptibilidade às infecções¹¹ por bactérias multidroga resistentes (MDR), bem como tem sido estudado sua associação com maior incidência de DECH aguda¹².

Pela escassez de dados na literatura acerca da ocorrência de infecção durante a febre após infusão de CTH haploidênticas, acreditamos ser essencial o discernimento sobre a etiologia da febre nesse contexto.

2. JUSTIFICATIVA

Diante da necessidade de tentar estabelecer a incidência da febre após TCTH haploidêntico e se a febre é consequência da liberação de citocinas relacionada à infusão de CTH haploidênticas ou à infecção, realizamos um estudo de coorte retrospectivo para identificar possíveis fatores de risco clínicos, epidemiológicos, microbiológicos e/ou características relacionadas ao receptor e doador que possam impactar na incidência da febre de etiologia infecciosa, bem como suas consequências nos desfechos clínicos dos sujeitos submetidos ao TCTH haploidêntico.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

- 1) Determinar a incidência de febre entre o D0 e D+5 após infusão de CTH haploidênticas.
- 2) Determinar a incidência infecção no contexto de febre entre o D0 e D+5 no TCTH haploidêntico.

3.2. Objetivos Específicos

- 1) Identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de febre de origem infecciosa entre D0 e D+5.
- 2) Determinar o impacto da ocorrência de infecção entre D0 e D+5 nos desfechos clínicos de enxertia neutrofílica, enxertia plaquetária, sobrevida no D+30 e D+100, mortalidade não relacionada a recaída da doença (MNRR) e mortalidade relacionada a infecção (MRI) após o TCTH haploidêntico.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo unicêntrico, retrospectivo, observacional do tipo coorte, realizado entre os sujeitos que foram submetidos à TCTH haploidêntico no A.C.Camargo Cancer Center de março de 2012 a dezembro de 2022. Os dados foram obtidos por meio de prontuário eletrônico dos sujeitos participantes, através dos sistemas Tasy e Fleury e foram compilados na plataforma online Research Electronic Data Capture (REDCap).

4.2. Amostra

Foram avaliados retrospectivamente todos os 155 TCTH haploidênticos realizados na instituição desde 23/03/2012 até a data de 31/12/2022. A casuística analisada pode ser verificada conforme Figura 1.

4.2.1. Critérios de Inclusão:

Para avaliação de incidência de febre, foram incluídos todos os sujeitos (154) submetidos à TCTH haploidêntico no período de março de 2012 a dezembro de 2022 no Hospital A.C.Camargo Cancer Center.

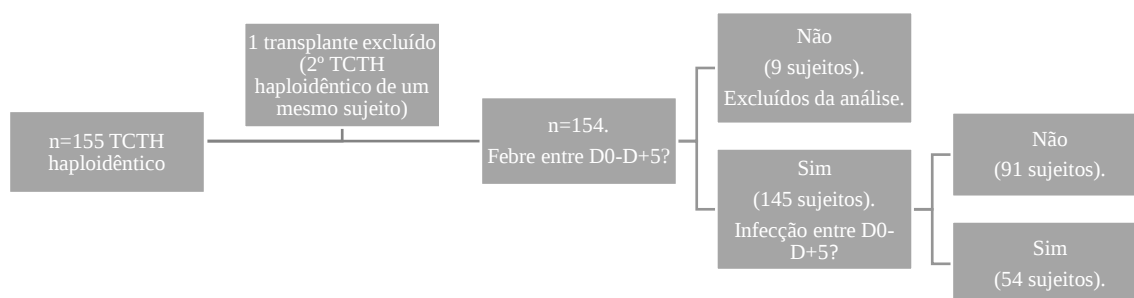
Para análise dos fatores de risco relacionados à infecção no contexto de febre, foram incluídos todos os sujeitos (145) submetidos à TCTH haploidêntico no período de março 2012 a dezembro de 2022 no Hospital A.C.Camargo Cancer Center e que apresentaram febre no período do D0 (dia da infusão) até D+5.

4.2.2. Critérios de Exclusão:

Foram excluídos sujeitos com mais de um TCTH haploidêntico.

Para análise dos fatores de risco associados à infecção no contexto de febre, foram excluídos todos os sujeitos (9) que não apresentaram febre durante o período que compreende D0 até D+5.

Figura 1. Fluxograma da seleção de sujeitos para o estudo



Fonte: autoria própria.

4.3. Características analisadas, profilaxias e terapia de suporte

Foram avaliados dados demográficos do receptor e do doador na data do transplante (idade, sexo, relação de parentesco), além de dados clínicos e laboratoriais.

Em relação aos dados clínicos foram avaliadas a patologia de base – classificada segundo os critérios da European Bone Marrow Transplantation-EBMT¹³ e Organização Mundial de Saúde-OMS¹⁴, o status da doença oncohematológica pré-transplante^{15,16,17,18,19}, Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index-HCT-CI escore²⁰, Disease Risk Index-DRI escore²¹, número de linhas de tratamento prévio, data da última quimioterapia

e/ou radioterapia, data da infusão das células-tronco, incidência de febre entre D0-D+5 após infusão das CTH, ocorrência de infecção entre D0-D+5, dia de início da febre, temperatura máxima da febre entre D0 e D+5, número de dias de febre, tempo de enxertia neutrofílica e plaquetária, avaliação de doença no D+30, sobrevida em 30 e 100 dias, causa do óbito e data do óbito e/ou data último contato. As doenças onco-hematológicas foram agrupadas em leucemias agudas, linfomas, neoplasias mieloproliferativas e síndrome mielodisplásica, conforme similaridade e classificação das mesmas. O *status* de doença pré-transplante foi avaliado conforme recomendações específicas para cada patologia^{15,16,17,18,19} e conforme critérios da EBMT¹³. Os sujeitos com diagnóstico de leucemia mieloide crônica em crise blástica foram classificados como leucemia aguda¹⁴. As comorbidades de cada sujeito foram avaliadas por meio do HCT-CI score, que leva em consideração a presença de doença cardíaca (insuficiência cardíaca, doença coronariana, doença valvar e/ou arritmias), doença inflamatória intestinal, diabetes mellitus, doença cerebrovascular, distúrbios psiquiátricos, doença hepática, obesidade, infecção ativa, doença ulcerosa péptica, doenças reumatológicas, disfunção renal moderada ou grave, doenças pulmonares e ocorrência de tumor sólido prévio²⁰. O DRI score, que leva em consideração o diagnóstico, estágio da doença pré-transplante e risco citogenético da mesma, foi obtido através de calculadora disponibilizada no site do Center for International Blood and Marrow Transplantation Research-CIBMTR²¹.

No que se refere aos dados laboratoriais, foram avaliados sorologia IGG para citomegalovírus (CMV), compatibilidade ABO, colonizações por germes multirresistentes até a data de infusão das CTH, resultado das hemoculturas e painel viral no período citado, valores da proteína C reativa (PCR) entre D0-D+5 e hemograma do dia da infusão das células (“dia zero”-D0). A compatibilidade ABO foi dividida em isogrupo, incompatibilidade ABO maior, menor ou bidirecional, conforme critérios da EBMT¹³. Em relação às colonizações, os sujeitos foram avaliados quanto à colonização por ESBL-Beta-Lactamase de Espectro Estendido (do inglês *extended spectrum beta lactamase*), MDR- multidroga resistentes (do inglês *multidrug resistance*) (KPC-*Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase e/ou VRE-Enterococo resistente à vancomicina) e MRSA-*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (do inglês *methicilin-resistant Staphylococcus aureus*). Do hemograma, foram avaliados hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas; além de tempo, em dias, de citopenias (neutropenia, linfopenia e monocitopenia).

No que se refere ao transplante, foram analisados o tipo de condicionamento (mieloablativos, intensidade reduzida e os não mieloablativos), fonte das células e dose de CTH. A intensidade do condicionamento foi definida conforme os critérios pré-estabelecidos na literatura²², e a escolha da intensidade e do regime de condicionamento foram determinados pela equipe médica assistente, conforme condições clínicas do doente, patologia de base e status de doença pré-transplante. A fonte das CTH foi sangue periférico ou medula óssea, e a escolha da fonte foi realizada pela equipe médica responsável, considerando a patologia de base e status de doença pré-transplante. O número de células infundidas foi, preferencialmente, acima de $7,5 \times 10^6$ CD34+/kg, quando a fonte utilizada foi sangue periférico.

A profilaxia para DECH foi realizada com ciclofosfamida após infusão de CTH, na dose de 50mg/kg/dia no D+3 e D+4, micofenolato de mofetila do D+5 ao D+35 e inibidor de calcineurina (preferencialmente tacrolimus) do D+5 ao D+180, sendo suspenso caso não houvesse sinais de DECH⁴. Profilaxia antimicrobiana foi realizada com levofloxacino 500 mg/dia durante o período de neutropenia. O sulfametoxazol-trimetoprima foi suspenso no D-1 em todos os sujeitos, sendo retomado uso após enxertia medular ou até o D+30, valaciclovir ou aciclovir foi administrado por 6-12 meses e fluconazol (ou voriconazol, a depender do antecedente de doença fúngica invasiva por *Aspergillus spp.* ou *Fusarium spp.*) até D+75. Fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF/filgrastim) foi utilizado na dose 300mcg/dia intravenoso a partir do D+5 e mantido até enxertia neutrofílica. Como estratégia preemptiva, o PCR quantitativo para citomegalovírus (PCR CMV) e galactomanana foram realizados 2 vezes por semana desde o início da neutropenia, se mantendo durante todo o condicionamento. A galactomanana foi realizada até enxertia neutrofílica. PCR CMV, PCR quantitativo para *Epstein-Barr* vírus e *Toxoplasma gondii* foram mantidos até cerca de 100 dias pós transplante, ou enquanto o sujeito estivesse recebendo tratamento imunossupressor. Painel de detecção de vírus respiratórios por técnica de PCR foi realizado apenas para sujeitos sintomáticos respiratórios. Hemoculturas foram coletadas para todos os sujeitos que apresentavam febre, sendo repetidas novas amostras a cada 48 horas em caso de persistência da febre. Para todos os sujeitos que no momento da febre estavam neutropênicos²³ foi introduzido cefepime ou piperacilina-tazobactam e, se instabilidade hemodinâmica, associado vancomicina, sendo que esta foi suspensa após 72 horas se nenhum cocos gram-positivos tivesse sido isolado nas hemoculturas. O tempo de antibiótico foi de, no máximo, 7 dias para todos aqueles com sinais clínicos e/ou laboratoriais de processo infeccioso ativo, com queda

da curva de proteína C reativa (PCR) e sem foco localizado. O crescimento de *Staphylococcus epidermidis* em amostras isoladas de hemoculturas periféricas, na ausência de critérios clínicos para infecção, foi considerado contaminação⁵⁷⁻⁵⁹. Nenhum sujeito recebeu corticoide entre D0 e D+5.

4.4. Definições

1) Febre: foi definida como temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por mais de 1h entre o D0 e D+5 do TCTH²³.

2) Febre associada à síndrome de liberação de citocinas (FSLC): foi definida como febre em sujeitos com ausência de sinais clínicos e/ou microbiológicos de infecção e febre que desapareceu no D+5 e/ou os antibióticos foram suspensos em até 72 horas de tratamento⁶. Na nossa instituição no período de 2012-2016 os antibióticos não eram descontinuados e no período de 2017-2022 por mudança do protocolo institucional passaram a ser descontinuados no máximo em 72 horas.

3) Febre associada à infecção (FIN): foi definida como febre que não cedeu após a infusão da ciclofosfamida no D+3 e D+4, na presença de sinais clínicos e/ou radiológicos e/ou microbiológicos de infecção, adicionalmente ao julgamento clínico do médico hematologista e infectologista do serviço^{24,25}.

4) Infecção foi definida por todos os critérios a seguir: ocorrência de febre associada à piora clínica e/ou laboratorial, sinais de toxemia, persistência de febre após infusão de ciclofosfamida; necessidade de completar o tempo de tratamento com antibiótico, antiviral ou antifúngico por mais que 72 horas, associada ou não à etiologia microbiológica documentada e julgamento clínico da equipe médica do transplante de medula óssea e de um infectologista^{24,25}. Foi utilizado o tempo de 72 horas (3 dias), considerando que a ciclofosfamida após infusão é administrada no D+3 e D+4.

Classificamos as infecções em clinicamente documentadas (ICD) e microbiologicamente documentadas (IMD), como a seguir:

4.1) Infecção clinicamente documentada (ICD): São aquelas definidas a partir de sinais e sintomas e/ou exames de imagem e do julgamento clínico e que receberam tratamento^{24,25}.

4.2) Infecção microbiologicamente documentada (IMD): São aquelas definidas a partir de sinais e sintomas e/ou exames de imagem e do julgamento clínico, com resultado microbiológico confirmado e que receberam tratamento^{24,25}.

5) Neutropenia: foi definida como contagem de neutrófilos abaixo de 1.000 células/mm³, com tendência a queda nas 24 horas seguintes²³.

6) Linfopenia: foi definida como contagem de linfócitos abaixo de 1.000 células/mm³, conforme valores de referência do hemograma²⁶.

7) Monocitopenia: foi definida como contagem de monócitos abaixo de 300 células/mm³, conforme valores de referência do hemograma²⁶.

8) Enxertia neutrofílica: foi definida como o primeiro de três dias consecutivos da contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500 células/mm³¹³.

9) Enxertia plaquetária: foi definida como o primeiro dia, de 7 dias consecutivos, de plaquetometria ≥ 20.000 /mm³ sem necessidade de suporte transfusional¹³.

10) Sobrevida global (SG): foi definida pelo tempo desde a data de infusão das células (D0) até a data do último contato ou óbito, por qualquer motivo. A data limite para o último contato foi 31 de maio de 2023.

11) Mortalidade não relacionada a recaída da doença (MNRR): foi a incidência cumulativa de morte, com recidiva da doença de base como evento competitivo.

12) Mortalidade relacionada a infecção (MRI): foi a incidência cumulativa de morte atribuída principalmente ou contributivamente à infecção, com recidiva e morte por causas não infecciosas como eventos competitivos.

4.5. Análise Estatística

A análise descritiva das variáveis de interesse foi utilizada para caracterizar a amostra. Foram apresentadas as distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis qualitativas e as principais medidas resumo para as variáveis quantitativas tais como a mediana, valores mínimo e máximo. As variáveis quantitativas foram inicialmente analisadas como contínuas e, posteriormente, recategorizadas com base na curva ROC.

A análise bidimensional de associação entre as variáveis foi realizada através dos testes qui-quadrado e teste exato de Fisher, conforme apropriado. Para dados não paramétricos, a comparação entre os grupos foi realizada pelos testes de Mann-Whitney e de Friedman, após teste de correção da normalidade, conforme apropriado. Para análise univariada e multivariada foi realizada regressão logística, esta foi realizada por *stepwise regression*, utilizando o teste de Hosmer e Lemeshow. As seguintes variáveis foram incluídas na análise multivariada: DRI e HCT-CI score, status de doença pré-transplante (conforme critérios EBMT¹³), número de linhas de tratamento prévio, dia de início da febre e número de dias de febre, hemograma do D0 (valores de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas), tempo de neutropenia, valor máximo de PCR entre D0-D+5 e tempo desde a última quimioterapia até o transplante; selecionadas conforme valor-p, disponibilidade de dados e plausibilidade biológica.

Para avaliação de sobrevida foram construídas curvas de Kaplan-Meier, considerando a data limite do último contato em 31/05/2023. A comparação entre as curvas foi realizada por regressão de Cox.

Também foi realizada análise de incidência cumulativa de mortalidade não relacionada à recaída (MNRR), onde a recaída foi um evento competitivo, e mortalidade relacionada à infecção (MRI), onde óbito por outras causas foi um evento competitivo, utilizando o modelo de Fine-Gray.

O nível de significância adotado foi igual a 5% em todos os testes do estudo.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do *software* SPSS® versão 29 e Stata ® versão 15.

4.6. Questões Éticas

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação pela Comissão Científica de Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center, por meio da plataforma AC Projects, e ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição por meio da Plataforma Brasil. O projeto foi aprovado em 08/09/2021 (número do parecer: 5.594.197). Parecer em anexo ao final do texto.

Foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido. Os investigadores do trabalho se comprometeram em manter o sigilo, anonimização e confidencialidade dos dados coletados.

5. RESULTADOS

5.1. Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos sujeitos da pesquisa

O presente estudo incluiu um total de 154 sujeitos, sendo que destes 145 (94%) apresentaram febre no período após infusão até D+5. Dos 145 sujeitos que apresentaram febre, 54 (37%) foram classificados como febre associada à infecção (FIN) e 91 (63%) como febre associada à síndrome de liberação de citocinas (FSLC). As principais características epidemiológicas e clínicas da amostra podem ser observadas na Tabela 1. Em relação à ocorrência de infecção, a distribuição dos sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico por sexo foi semelhante. A maioria dos sujeitos era do sexo masculino 80 (55%). O doador mais utilizado foi o irmão 48 (33%), seguido pelo filho 36 (25%), irmã 21 (14%), pai 19 (13%), filha 11 (8%) e mãe 10 (7%), respectivamente – dado não mostrado na tabela.

A mediana de idade dos sujeitos no grupo que apresentou infecção entre D0-D+5 foi de 47 anos, e de 41 anos no grupo que não teve infecção, sem diferença entre os grupos, $p=0,52$.

Em relação ao diagnóstico, a maioria dos sujeitos 97 (67%) recebeu o diagnóstico de leucemia aguda, seguidas pelo diagnóstico de linfoma, correspondendo a 28 (19%) dos casos, sem diferença entre os grupos, $p=0,42$. Ainda em relação ao diagnóstico, conforme critérios da EBMT¹³, entre os sujeitos que tiveram infecção, a proporção de doença avançada foi de 26 (50%), e no grupo sem infecção foi de 13 (14%), $p<0,001$. No que se refere ao status da doença pré-transplante, no grupo com infecção, 35 (65%) não haviam alcançado resposta completa, e no grupo sem infecção, 68 (75%) estavam em resposta completa, $p<0,001$.

Os sujeitos foram avaliados quanto ao escore DRI, onde observamos que no grupo com infecção, a proporção dos sujeitos classificada como muito alto risco foi de 15 (28%), e no grupo sem infecção 9 (10%), $p=0,01$. Em relação ao HCT-CI escore, no grupo que não

teve infecção, 70 (77%) apresentavam HCT-CI escore de zero ou 1, no grupo com infecção a distribuição do HCT-CI escore ≤ 1 versus ≥ 2 foi igual 27 (50%), $p=0,002$.

Em relação ao número de linhas de tratamento prévio, observamos que 109 (75%) dos sujeitos receberam até 3 linhas de tratamento. Entre os sujeitos que apresentaram FIN 19 (35%) receberam mais de 3 linhas de tratamento e no grupo FSLC 17 (19%) com $p=0,04$. Ainda em relação ao número de linhas de tratamento, 45 (31%) sujeitos receberam apenas 1 linha de tratamento, 2 (1%) receberam 8 linhas de tratamento prévias ao TCTH, e nenhum sujeito recebeu mais que 8 linhas de tratamento – dado não mostrado na tabela.

A maioria dos sujeitos 106 (73%) iniciou a febre após D0, sendo que 79 (55%) deles iniciou a febre no D+1 após infusão de CTH haploidênticas e nenhum sujeito iniciou a febre no D+5 – dado não mostrado na tabela. No grupo FIN 24 (44%) iniciaram febre no D0, isto é, menos de 24 horas após infusão as CTH; e no grupo FSLC 15 (16%) iniciaram febre no D0, $p=0,001$. No que se refere ao número de dias de febre, 87 (60%) apresentaram febre que durou mais de três dias. No grupo FIN 40 (74%) sujeitos apresentaram mais de três dias de febre; já no grupo FSLC 47 (51%), $p=0,01$.

A mediana de tempo de enxertia neutrofílica e plaquetária foi de 18 e 23 dias para o grupo que apresentou infecção e de 17 e 21 dias para o grupo que apresentou febre associada à síndrome de liberação de citocinas, $p=0,52$ e $p=0,48$, respectivamente.

A avaliação de D+30 pós-transplante foi realizada em 123 (85%) sujeitos da amostra, dos 22 (15%) que não a realizaram, 19 (86%) deles haviam evoluído a óbito antes do D+30 e os outros 3 (14%) estavam internados em leito de UTI em situação crítica e, por este motivo, não foram submetidos à exames de reavaliação de doença. A avaliação de D+30 demonstrou que 102 (83%) estavam em resposta completa no que se refere à patologia de base.

Dos sujeitos avaliados 45 (31%) foram a óbito até o D+100, sendo a maioria deles por complicações relacionadas ao transplante 41 (91%). Os demais óbitos foram relacionados à doença 3 (7%) e 1 (2%) óbito ocorreu por causa não relacionada à evolução da doença de base e nem ao transplante. Dentre os sujeitos que foram a óbito por toxicidade do transplante, 31 (76%) foram decorrentes de complicações infecciosas, 5 (12%) por doença do enxerto contra hospedeiro, 3 (7%) por doença hepática veno-oclusiva (VOD) e 2 (5%) por sangramentos

graves. A proporção de óbitos por complicações infecciosas nesse período foi de 27 (88%) no grupo FIN e de 4 (40%) no grupo FSLC, $p=0,254$.

A mediana de tempo desde o último tratamento até o D0 foi de 45 dias para o grupo FIN e de 64 dias para o grupo FSLC, $p=0,07$.

Tabela 1. Principais características epidemiológicas e clínicas dos 145 sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico e que apresentaram febre entre D0-D+5 no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022

Características dos sujeitos	Total 145	Infecção		p
		Sim (54 – 37%)	Não (91 – 63%)	
Sexo		n (%)	n (%)	
Masculino	80 (55)	30 (56)	50 (55)	1,00
Feminino	65 (45)	24 (44)	41 (45)	
Idade receptor no D0*	42 (13-80)*	47 (17-68)*	41 (13-80)*	0,52
Diagnóstico – doença de base				
Leucemias agudas	97 (67)	32 (59)	65 (72)	0,42
Linfomas	28 (19)	12 (22)	16 (18)	
Neoplasias mieloproliferativas	10 (7)	5 (9)	5 (5)	
SMD	9 (6)	4 (8)	5 (5)	
Aplasia de Medula óssea	1 (1)	1 (2)	0	
Diagnóstico – critérios EBMT	142	52	90	
Early	43 (30)	10 (19)	33 (37)	<0,001
Intermediate	60 (42)	16 (31)	44 (49)	
Advanced	39 (28)	26 (50)	13 (14)	
Status de doença pré-transplante				
Resposta completa	87 (60)	19 (35)	68 (75)	<0,001
Ausência de resposta completa	58 (40)	35 (65)	23 (25)	
DRI				
Baixo	14 (10)	2 (4)	12 (13)	0,01
Intermediário	52 (36)	16 (29)	36 (40)	
Alto	54 (37)	20 (37)	34 (37)	
Muito alto	24 (16)	15 (28)	9 (10)	
Não se aplica	1 (1)	1 (2)	0	
HCT-CI escore				
0 a 1	97 (67)	27 (50)	70 (77)	0,002
≥2	48 (33)	27 (50)	21 (23)	
Número de linhas de tratamento prévio				
≤3	109 (75)	35 (65)	74 (81)	0,04
>3	36 (25)	19 (35)	17 (19)	
Dia de início da febre				
D0	39 (27)	24 (44)	15 (16)	0,001
≥D+1	106 (73)	30 (56)	76 (84)	
Número de dias de febre				
≤3	58 (40)	14 (26)	44 (49)	0,01
>3	87 (60)	40 (74)	47 (51)	
Enxertia Neutrofílica (tempo, em dias)*	126	39	87	
	17 (12-50)*	18 (12-37)*	17 (13-50)*	0,52
Enxertia plaquetária (tempo, em dias)*	111	28	83	
	21 (11-1123)	23 (11-48)*	21 (11-1123)*	0,48
Avaliação de doença no D+30	123	36	87	
Resposta completa	102 (83)	26 (72)	76 (87)	0,04
Ausência de resposta completa	21 (17)	10 (28)	11 (13)	
Óbitos – até D+100				
Sim	45 (31)	32 (59)	13 (14)	<0,001
Não	100 (69)	22 (41)	78 (86)	

Motivo do óbito	45	32	13	
Relacionado ao transplante	41 (91)	31 (97)	10 (77)	0,084
Relacionado à doença	3 (7)	1 (3)	2 (15)	
Outro	1 (2)	0	1 (8)	
Óbitos relacionados ao transplante	41	31	10	
Relacionado a infecção	31 (76)	27 (88)	4 (40)	0,254
Relacionado a DECH	5 (12)	2 (6)	3 (30)	
VOD	3 (7)	2 (6)	1 (10)	
Sangramentos graves	2 (5)	0	2 (20)	
Tempo (em dias) do último tratamento até o transplante*	60 (5-1010)*	45 (5-313)*	64 (6-1010)*	0,07

SIGLAS: DECH = doença do enxerto contra hospedeiro. DRI= *disease risk index*. EBMT = *European Bone Marrow Transplantation*. HCT-CI= *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*. SMD = síndrome mielodisplásica. VOD = *veno-occlusive disease*.

*Valores apresentados em mediana. Entre parênteses, valores mínimo e máximo.

Fonte: autoria própria.

Na Tabela 2 podemos visualizar os resultados dos principais exames laboratoriais. Em relação ao hemograma do dia da infusão, 72 (50%) sujeitos apresentavam hemoglobina ≤ 10 g/dL, 53 (37%) estavam neutropênicos, e 57 (39%) apresentavam contagem plaquetária menor que $100 \times 10^3/\text{mm}^3$. No grupo FIN, a proporção de Hb ≤ 10 g/dL foi de 42 (78%), de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$, 25 (46%) e de plaquetas $\leq 100 \times 10^3$, 32 (59%). No grupo FSLC, a proporção dos sujeitos que apresentava Hb > 10 g/dL foi de 61 (67%), neutrófilos $> 1000/\text{mm}^3$ foi de 68 (75%) e de plaquetas $> 100 \times 10^3$, 66 (73%). Os valores de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas foram diferentes entre os grupos, $p < 0,001$, para cada um. A mediana de tempo de neutropenia foi de 2 dias para o grupo FIN e 0 dias para o grupo FSLC, $p = 0,03$.

Em relação ao valor máximo de PCR entre D0-D+5, no grupo FIN 44 (81%) sujeitos apresentavam valor máximo de PCR > 21 mg/dL e no grupo FSLC 32 (35%) ($p < 0,001$). Os valores diários de PCR também foram avaliados desde o D0 até D+5, onde foi observado ascensão progressiva e uma tendência de valores mais elevados no grupo FIN, em todos os dias com significância estatística – dado não mostrado na tabela.

A maioria dos sujeitos e doadores apresentavam sorologia IgG positiva para CMV 125 (86%). No grupo FIN, a proporção R+/D+ foi de 49 (91%) e no grupo FSLC foi de 76 (84%), $p = 0,31$.

As culturas coletadas nesse período foram positivas em 32 (22%). No grupo FIN 26 (48%) tiveram culturas positivas (distribuídas entre CGP, BGN e fungos), enquanto no grupo FSLC 6 (6%) tiveram culturas positivas, sendo *Staphylococcus epidermidis* em 5 (5%) e crescimento polimicrobiano em 1 (1%), $p < 0,001$. Com relação a colonização por bactéria no

trato gastrointestinal, 32 (22%) dos sujeitos não eram colonizados. Dentre os sujeitos colonizados que apresentaram infecção 15 (28%), 4 deles eram colonizados por ESBL, 10 deles eram colonizados por MDR e 1 deles colonizado por MRSA – dado não mostrado na tabela. No grupo sem infecção, a colonização foi de 17 (19%), sendo por ESBL em 5 sujeitos e por MDR em 12 sujeitos – dado não mostrado na tabela. Em relação à colonização não houve diferença entre os grupos estudados, $p=0,28$.

Tabela 2. Principais características laboratoriais dos 145 sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico e que apresentaram febre entre D0-D+5 no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022

Características dos sujeitos	Total 145	Infecção		p
		Sim 54 (37%)	Não 91 (63%)	
Hemoglobina (g/dL)[#]				
≤10	72 (50)	42 (78)	30 (33)	<0,001
>10	73 (50)	12 (22)	61 (67)	
Neutrófilos/mm³[#]				
≤500	39 (27)	25 (46)	14 (15)	<0,001
500-1.000	14 (10)	5 (9)	9 (10)	
>1.000	92 (63)	24 (45)	68 (75)	
Tempo de neutropenia (em dias)*	142	52	90	
	0 (0-286)*	2 (0-286)*	0 (0-174)*	0,03
Plaquetas (x10³/mm³)[#]				
≤100	57 (39)	32 (59)	25 (27)	<0,001
>100	88 (61)	22 (41)	66 (73)	
Valor máximo de PCR (em mg/dL) entre D0 e D+5				
≤21	69 (48)	10 (19)	59 (65)	<0,001
> 21	76 (52)	44 (81)	32 (35)	
Sorologia IGG CMV receptor/doador				
+/+	125 (86)	49 (91)	76 (84)	0,31
+/-	9 (6)	1 (2)	8 (9)	
-/-	5 (3)	1 (2)	4 (4)	
-/+	6 (4)	3 (5)	3 (3)	
Culturas entre D0-D+5				
Culturas negativas	113 (78)	28 (52)	85 (94)	<0,001
CGP	26 (18)	21 (39)	5 (5)	
BGN	4 (2)	4 (7)	0	
Fungo	1 (1)	1 (2)	0	
Polimicrobiano	1 (1)	0	1 (1)	
Colonizações**				
Sim**	32 (22)	15 (28)	17 (19)	0,28

SIGLAS: BGN = bacilo gram-negativo. CGP = cocos gram-positivos. IGG CMV = Imunoglobulina do tipo G contra citomegalovírus. PCR = proteína C reativa.

[#] Valores do hemograma no D0 do TCTH.

*Valores apresentados em mediana. Entre parênteses, valores mínimo e máximo.

** Colonizações: os sujeitos foram avaliados quanto à colonização por ESBL (Beta-Lactamase de Espectro Estendido); MDR (multidroga resistente; sendo KPC = *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase e/ou VRE = Enterococo resistente à vancomicina) e MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina. Dentre os sujeitos colonizados que apresentaram infecção (15), 4 deles eram colonizados por ESBL, 10 deles eram colonizados por MDR e 1 deles colonizado por MRSA. No grupo sem infecção, as colonizações (17,) eram por ESBL em 5 sujeitos ou por MDR em 12 sujeitos.

Fonte: autoria própria.

A classificação das infecções nos 54 sujeitos do grupo FIN pode ser visualizada na Tabela 3. Dentre elas, 33 (61%) foram classificadas como infecções microbiologicamente documentadas (IMD), sendo causadas por bactérias em 23 (42,5%), fungos em 4 (7,5%), e vírus em 3 (5,5%). Houve sobreposição de etiologias em três casos, sendo dois casos de infecção por cocos gram-positivo e vírus (CMV e rinovírus, respectivamente) e um caso de infecção por *Aspergillus spp.* e CMV. Além disso, houve um caso de infecção viral em que foi detectado, ao mesmo tempo, PCR CMV sérico e painel viral positivo para rinovírus. Não houve nenhum caso de doença invasiva por CMV. Em 21 (39%) dos casos as infecções foram clinicamente documentadas (ICD), conforme definido previamente.

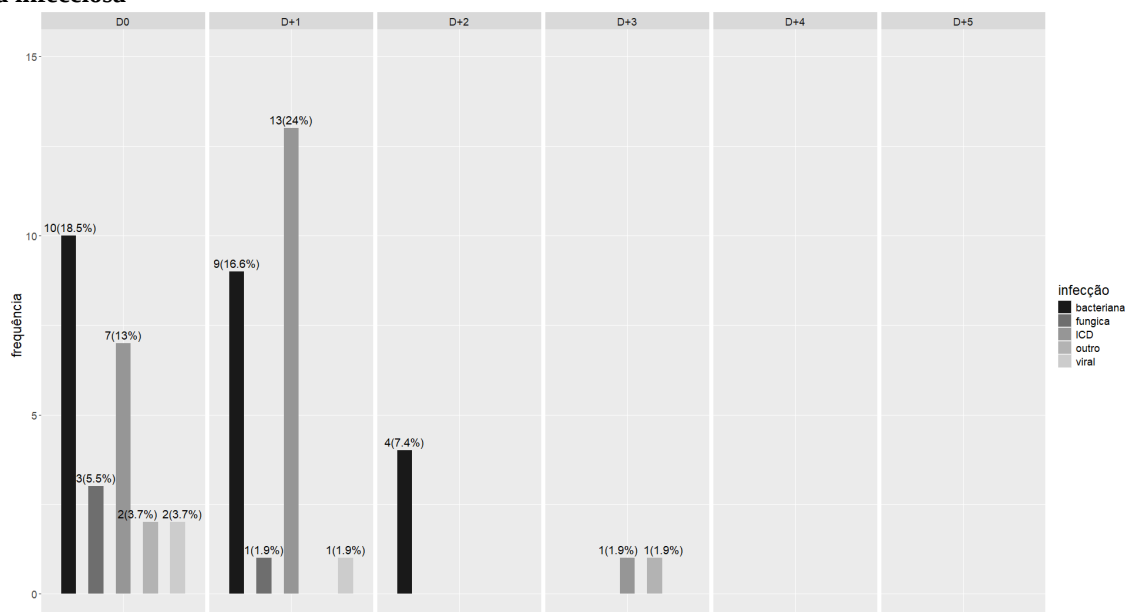
Tabela 3. Distribuição das 54 infecções entre D0-D+5, conforme etiologia infecciosa, nos 145 sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022

Tipo de infecção	n(%)
Infecções microbiologicamente documentadas (IMD)	33 (61%)
Bacterianas	23 (42,5%)
Cocos gram-positivo	19 (35%)
Bacilos gram-negativo	4 (7,5%)
Fúngicas	4 (7,5%)
<i>Aspergillus spp.</i>	3 (5,5%)
<i>Cândida spp.</i>	1 (2%)
Virais	3 (5,5%)
Citomegalovírus	2 (3,5%)
Citomegalovírus + Rinovírus	1 (2%)
Outros	3 (5,5%)
Cocos gram-positivo + vírus	2 (3,5%)
<i>Aspergillus spp.</i> + vírus	1 (2%)
Infecções clinicamente documentadas (ICD)	21 (39%)

Fonte: autoria própria.

Como pode ser visualizado na Figura 2, que traz a distribuição das infecções entre D0-D+5, conforme etiologia, a maior proporção delas se iniciou em até 48 horas após infusão (D0 e D+1). Somente quatro casos (7,4%) de febre infecciosa iniciaram no D+2 e dois casos (3,7%) no D+3. Nenhum caso de infecção no período avaliado iniciou febre no D+4 ou D+5.

Figura 2. Distribuição das 54 infecções ao longo dos 5 dias após infusão, representadas de acordo com a etiologia infecciosa



ICD = infecção clinicamente documentada.

Outro = infecções com sobreposição de etiologias, sendo dois casos de infecção por cocos gram-positivo e vírus (CMV e rinovírus, respectivamente) e um caso de infecção por *Aspergillus spp.* e CMV.

Fonte: autoria própria.

A Tabela Suplementar mostra dados clínicos e laboratoriais adicionais referentes ao TCTH distribuídas entre os dois grupos estudados.

A Tabela 4 mostra os resultados da análise univariada e multivariada dos fatores de risco para a ocorrência de infecção no período entre D0-D+5. Com relação aos resultados da análise univariada, as variáveis diagnóstico – segundo critérios EBMT *advanced versus early*, DRI muito alto *versus* baixo, HCT-CI score ≤ 1 *versus* ≥ 2 , status de doença pré-transplante ausência de resposta completa *versus* resposta completa, número de linhas de tratamento ≤ 3 *versus* > 3 , dia de início da febre D0 *versus* a partir de D1, número de dias de febre > 3 *versus* até 3, hemoglobina ≤ 10 g/dL *versus* > 10 g/dL, neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$ *versus* $> 1000/\text{mm}^3$, tempo de neutropenia, plaquetas $\leq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ *versus* $100 \times 10^3/\text{mm}^3$, valor máximo de PCR $> 21\text{mg/dL}$ *versus* $\leq 21\text{mg/dL}$ e tempo desde a última QT até o transplante foram associadas à ocorrência de infecção do D0 ao D+5 pós TCTH com 6,6 (95%IC: 2,5-17,4, $p < 0,001$), 10,0 (95%IC: 1,8-55,3, $p = 0,008$), 3,3 (95%IC: 1,6-6,9, $p = 0,001$), 5,5 (95%IC: 2,6-11,3, $p < 0,001$), 2,4 (95%IC: 1,1-5,1, $p = 0,03$), 4,1 (95% IC: 1,9-8,8, $p < 0,001$), 2,7 (95%IC: 1,3-5,6, $p = 0,009$), 7,1 (95%IC: 3,3-15,5, $p < 0,001$), 5,1 (95%IC: 2,3-11,3, $p < 0,001$), 1,02 (95%IC: 1,0-1,03, $p = 0,03$), 3,8 (95%IC: 1,9-7,8, $p < 0,001$), 8,1 (95%IC: 3,7-18,2, $p < 0,001$), 0,99 (95%IC: 0,98-1,0, $p = 0,04$), respectivamente.

Na análise multivariada, as variáveis que permaneceram com associação para FIN foram diagnóstico – segundo critérios EBMT *advanced versus early/intermediate*, dia de início da febre D0 *versus* a partir de D1, hemoglobina ≤ 10 g/dL *versus* >10 g/dL e valor máximo de PCR >21 mg/dL *versus* ≤ 21 mg/dL, com 5,7 (95%IC: 2,0-16,9, $p=0,001$), 5,2 (95%IC: 1,9-14,6, $p=0,002$), 4,6 (95%IC: 1,8-11,8, $p=0,001$), 6,4 (95%IC: 2,4-17,1, $p<0,001$), respectivamente.

Tabela 4. Análise univariada e multivariada dos fatores associados à infecção na febre entre D0-D+5 após TCTH haploidêmico no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022

Variáveis	Análise univariada OR IC 95%	p	Análise multivariada OR IC 95%	p
Idade do receptor no D0**	1,01 (0,99-1,03)	0,51		
Idade do doador no D0**	0,99 (0,97-1,02)	0,67		
Número de células infundidas (CD34+/kg de peso do receptor) – somente para fonte sangue periférico**	0,9 (0,8-1,1)	0,69		
Diagnóstico – Leucemia aguda*				
Linfomas	1,5 (0,6-3,6)	0,34		
Neoplasias mieloproliferativas	2,4 (0,7-8,6)	0,17		
SMD	1,6 (0,4-6,5)	0,49		
Diagnóstico/status – segundo EBMT. Early *				
Intermediate	1,2 (0,5-3,0)	0,69		
Advanced	6,6 (2,5-17,4)	$<0,001$	5,7 (2,0-16,9)	0,001
DRI – baixo*				
Muito alto	10,0 (1,8-55,3)	0,008		
Alto	3,5 (0,7-17,4)	0,12		
intermediário	2,7 (0,5-13,3)	0,23		
HCT-CI escore 0-1*				
HCT-CI escore ≥ 2	3,3 (1,6-6,9)	0,001		
Status de doença pré-transplante – Resposta completa*				
Ausência de resposta completa	5,5 (2,6-11,3)	$<0,001$		
Sorologia IGG CMV receptor/doador - +/-*				
+/-	0,2 (0,02-1,6)	0,13		
-/-	0,4 (0,04-3,6)	0,40		
-/+	1,5 (0,3-8,0)	0,60		
Número de linhas de tratamento prévio – Até 3*				
>3	2,4 (1,1-5,1)	0,03		
Dia de início da febre – a partir de D+1*				
D0	4,1 (1,9-8,8)	$<0,001$	5,2 (1,9-14,6)	0,002
Número de dias de febre – até 3*				

>3	2,7 (1,3-5,6)	0,009		
Intensidade do condicionamento – MAC*				
Não mieloablativo (RIC e NMA)	1,4 (0,7-2,8)	0,31		
Fonte das células – periférica*				
Medula óssea	1,0 (0,2-4,4)	0,99		
Compatibilidade ABO – isogrupo*				
Incompatibilidade ABO (maior, menor e bidirecional)	1,4 (0,7-2,9)	0,34		
Colonizações – não*				
Sim	1,7 (0,8-3,7)	0,20		
Hemoglobina > 10 g/dL*				
Hb ≤ 10 g/dL	7,1 (3,3-15,5)	<0,001	4,6 (1,8-11,8)	0,001
Neutrófilos > 1.000/mm³*				
Neutrófilos 500-1.000/mm ³	1,6 (0,5-5,2)	0,45		
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	5,1 (2,3-11,3)	<0,001		
Tempo de neutropenia, em dias**	1,02 (1,0-1,03)	0,03		
Linfócitos/mm³	0,99 (0,97-1,0)	0,09		
Tempo de linfopenia, em dias**	1,01 (0,1-1,02)	0,13		
Monócitos/mm³	0,99 (0,98-1,0)	0,08		
Tempo de monocitopenia, em dias**	1,01 (0,1-1,02)	0,11		
Plaquetas > 100.000/mm³*				
Plaquetas ≤ 100.000/mm ³	3,8 (1,9-7,8)	<0,001		
Valor máximo de PCR – ≤ 21 mg/dL*				
PCR > 21 mg/dL	8,1 (3,7-18,2)	<0,001	6,4 (2,4-17,1)	<0,001
Tempo de internação, em dias**	1,01 (0,99-1,03)	0,07		
Tempo desde a última QT até o transplante, em dias**	0,99 (0,98-1,0)	0,04		

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.

*categoria de base.

** variável contínua.

SIGLAS: ABO = sistema sanguíneo ABO. DRI= *disease risk index*. EBMT = *European Bone Marrow Transplantation*. HCT-CI= *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*. IGG CMV = Imunoglobulina do tipo G contra citomegalovírus. MAC = mieloablativo. NMA = não-mieloablativo. PCR = proteína C reativa. QT = quimioterapia. RIC = condicionamento de intensidade reduzida. SMD = síndrome mielodisplásica.

Fonte: autoria própria.

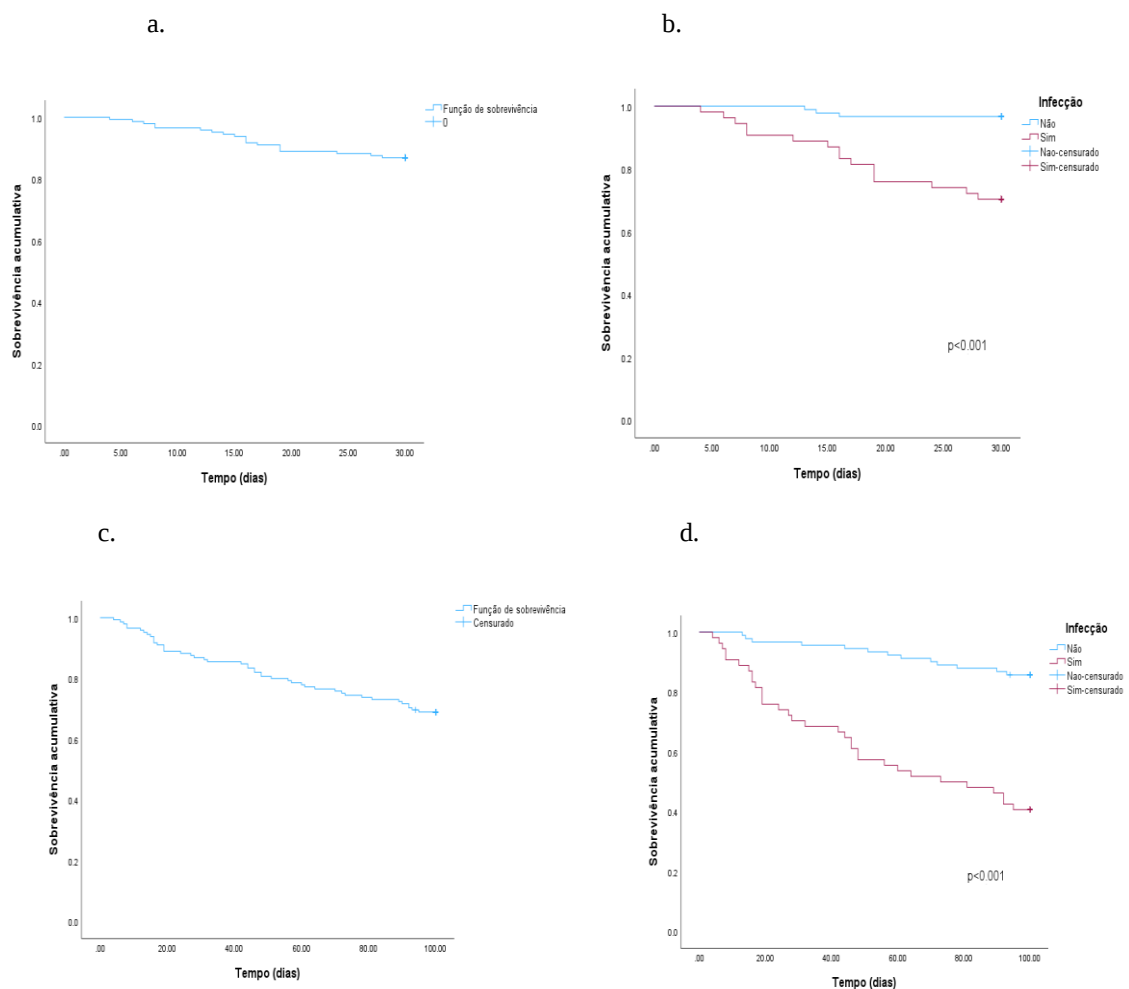
5.2 Resultados de Sobrevida Global (SG)

A Figura 3 traz as curvas de Kaplan-Meier referentes à sobrevida global (SG) em 30 e em 100 dias. Na Figura 3a e 3b podemos observar que a SG em 30 dias foi de 87%, sendo de

70% no grupo FIN e 97% no grupo FSLC. Na Figura 3c e 3d podemos observar que a SG em 100 dias foi de 69%, sendo de 40% no grupo FIN e 86% no grupo FSLC. A ocorrência de infecção entre D0-D+5 aumentou o risco de óbito em 30 dias e em 100 dias com HR 10,2 (95%IC: 3,0-35,1, $p<0,001$) e 5,9 (95%IC: 3,1–11,3, $p<0,001$), respectivamente.

A mediana de seguimento da amostra foi de 34 meses. A mediana do ano de realização do TCTH foi 2018.

Figura 3. Curvas de sobrevida global (SG) dos 145 sujeitos submetidos ao TCTH haploidêntico no A.C.Camargo Cancer Center de março de 2012 a dezembro de 2022

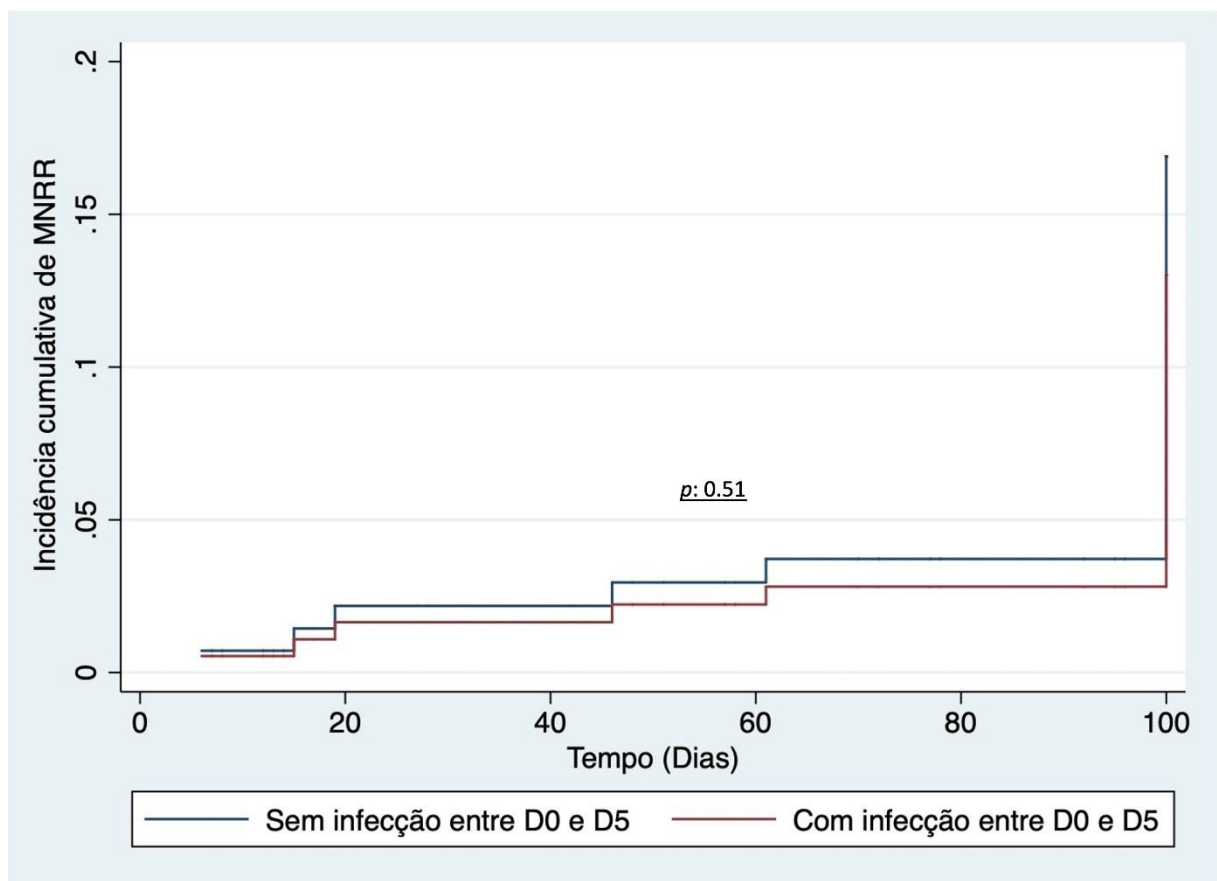


a. SG em 30 dias. b. SG nos primeiros 30 dias pós TCTH pela ocorrência (ou não) de infecção entre D0-D+5. c. SG em 100 dias. d. SG nos primeiros 100 dias pós TCTH pela ocorrência (ou não) de infecção entre D0-D+5. Fonte: autoria própria.

5.3 Resultados da Incidência Cumulativa de Mortalidade Não Relacionada a recaída da doença (MNRR)

A Figura 4 mostra a incidência cumulativa de mortalidade não relacionada à recaída da doença (MNRR) nos primeiros 100 dias pós transplante distribuídas pela ocorrência de infecção entre D0 e D+5, onde podemos observar que não houve diferença entre os grupos, $p=0,51$. A incidência cumulativa de MNRR foi menor que 5% para ambos os grupos ao final do período analisado.

Figura 4. Incidência Cumulativa de Mortalidade Não Relacionada a Recaída da doença (MNRR) dos 145 sujeitos submetidos ao TCTH haploidêntico no A.C.Camargo Cancer Center de março de 2012 a dezembro de 2022

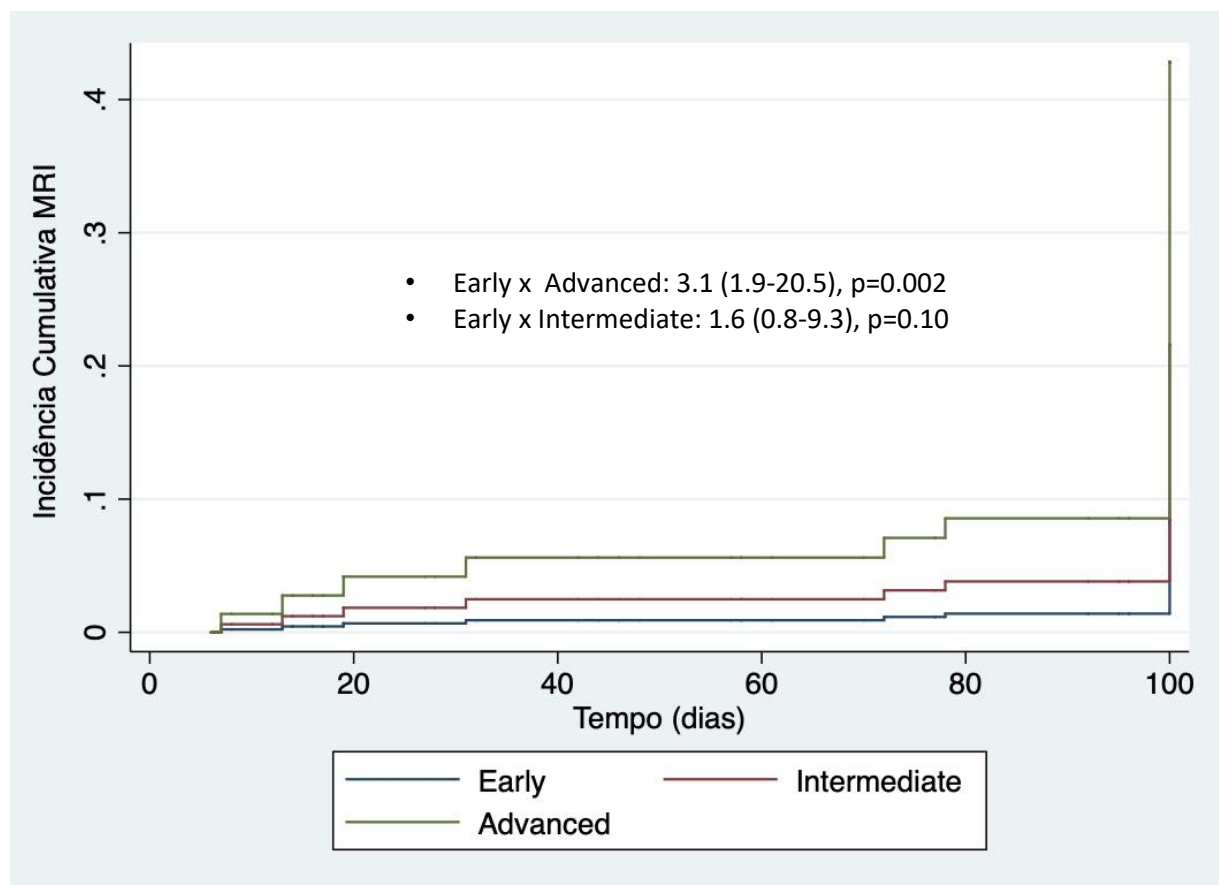


Fonte: autoria própria.

5.4 Resultados da Incidência Cumulativa de Mortalidade Relacionada a Infecção (MRI)

A Figura 5 mostra a incidência cumulativa de mortalidade relacionada à infecção (MRI) nos primeiros 100 dias pós transplante distribuídas pelo status de doença pré-transplante, onde podemos observar MRI significativamente maior no grupo com doença avançada em comparação ao grupo doença em fase precoce, $HR = 3,1$ (95%IC: 1,9-20,5, $p=0,002$) e uma tendência à maior MRI naqueles com doença em estadio intermediário em comparação ao grupo com doença em fase precoce, $HR 1,6$ (95%IC: 0,8-9,3, $p=0,10$). Observa-se ainda maior MRI nos sujeitos submetidos ao transplante com doença em fase avançada, chegando a cerca de 9% ao final de 100 dias. Nos demais grupos, a MRI foi semelhante e menor que 5% ao final desse período.

Figura 5. Incidência Cumulativa de Mortalidade Relacionada a Infecção (MRI) dos 145 sujeitos submetidos ao TCTH haploidêntico no A.C.Camargo Cancer Center de março de 2012 a dezembro de 2022



Fonte: autoria própria.

6. DISCUSSÃO

A ocorrência de febre após infusão de CTH haploidênticas é uma complicação comum e bem descrita na literatura, ocorrendo em 80-90% dos casos de TCTH haploidêntico^{2,7,8}. O surgimento de febre nesse contexto tem sido rotineiramente atribuído à etiologia não infecciosa, decorrente de síndrome de liberação de citocinas^{2,7,8}. Embora com alguns resultados conflitantes, a maioria dos trabalhos sugere que o uso de sangue periférico como fonte das células-tronco, disparidades de HLA ($>7/10$) e número de células $>5,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg são os principais fatores de risco para a ocorrência de febre^{2,7,8,27}. Em nossa amostra a incidência de febre após infusão de CTH entre D0-D+5 foi de 94%. Todos os sujeitos de nossa análise foram submetidos à TCTH haploidêntico, apresentando, portanto, disparidades de HLA $>7/10$; além disso, em nosso serviço utilizamos, preferencialmente, uma contagem de CD34⁺ $>7,5 \times 10^6$ /kg nos casos de TCTH haploidêntico, e a ampla maioria dos diagnósticos foram doenças malignas, o que nos fez optar, preferencialmente, pela utilização de fonte de CTH sangue periférico. Acreditamos que o conjunto desses fatores justifiquem a incidência de febre um pouco maior do que a descrita na literatura.

Por outro lado, a febre de origem infecciosa após infusão de CTH haploidênticas, embora descrita^{2,9,28}, é pouco estudada. Há escassez de trabalhos na literatura avaliando possíveis fatores de risco associados à infecção no período entre D0-D+5 e seu impacto nos desfechos pós TCTH, o que motivou a realização do presente estudo. Alguns trabalhos^{2,9,28} descrevem a ocorrência de infecção nesse período com incidência em torno de 30%, dado semelhante à nossa amostra, onde encontramos 37% dos casos em que a febre foi associada à infecção. Entretanto, a literatura^{2,9,28} se refere apenas às infecções microbiologicamente documentadas, seja por culturas, painel viral e/ou exames de imagem e nós consideramos, além desses, o diagnóstico clínico de infecção, ICD^{24,25}. Tendo em vista que pode ser frequente a ausência de documentação microbiológica das infecções no contexto do TCTH, é possível que, ao incluir somente as infecções microbiologicamente confirmadas, a verdadeira incidência das infecções nessa população esteja subestimada²⁹.

Pela limitação de trabalhos que avaliam fatores de risco para infecções especificamente no período entre D0-D+5 do TCTH haploidêntico, nós buscamos confrontar

nossos dados com as infecções no TCTH haploidêntico de uma maneira geral, assim como em outros cenários das doenças hematológicas e da terapia celular. A administração de ciclofosfamida após infusão das CTH, inicialmente utilizada como profilaxia de DECH no TCTH haploidêntico, e cada vez mais incorporada em outros tipos de TCTH³⁰, contribui por aumentar significativamente o risco de infecções, sejam elas bacterianas, virais e/ou fúngicas^{29,31-40}. Isso se deve a um atraso da reconstituição imune³³, e à injúria da barreira mucosa decorrente da infusão de altas doses, culminando em maior incidência de mucosite grave, que acaba por facilitar a translocação bacteriana³². Em paralelo, a utilização de doadores haploidênticos também tem sido associada a maior risco de infecções^{31,35-38,41}, bem como o uso de inibidores de calcineurina e micofenolato de mofetila como profilaxia de DECH^{35,41}. Nossa amostra apresenta os três fatores como características basais, os quais provavelmente contribuíram para o aumento das complicações infecciosas.

Adicionalmente, diversos fatores de risco são descritos para complicações infecciosas no TCTH alogênico, como idade e performance *status* do receptor, sorologia IGG positiva para CMV, diagnóstico de anemia aplásica, imunodeficiências e doenças linfoides, tratamento prévio, neutropenia e sua duração, uso de células de cordão umbilical, condicionamento mieloablativo e diagnóstico de DECH grave^{31-33,35-41}. Esses fatores são divergentes com os nossos resultados, possivelmente pelas características das amostras, como diferenças na idade dos receptores (nossa mediana de idade foi 42 anos, enquanto a literatura associa idade mais avançada com maior risco de reativação de CMV^{38,40}, com medianas superiores a 50 anos); o fato de não termos avaliado a performance *status* utilizando a escala de Karnofsky; o predomínio de doenças mieloides em nossa amostra, com poucos casos de anemia aplásica e nenhum caso de imunodeficiência; nenhum sujeito da nossa amostra recebeu CTH de cordão umbilical; o uso predominante de condicionamentos não-mieloablativos e o fato de não ser esperado o diagnóstico de DECH tão precocemente.

Quanto aos tratamentos prévios, que são citados como fatores de risco para infecções^{36,37}, em nossa casuística, a proporção de sujeitos submetidos à TCTH prévio era insignificante, dado que não foi apresentado nas tabelas. O número de linhas de tratamento também é considerado um fator de risco para infecções no contexto das terapias celulares com CAR-T *cells*⁴²⁻⁴⁴. Em nossa análise univariada, embora os sujeitos que receberam mais de três linhas de tratamento prévio tenham demonstrado maior chance de infecção, essa associação não foi mantida no modelo multivariado. Isso pode estar relacionado ao tamanho da amostra,

ou sugere que mais linhas de tratamento podem ser necessárias para que o risco de infecção aumente de forma significativa ou ainda que essa variável não esteja associada a infecções tão precoces, como no período entre D0-D+5.

A neutropenia grave e prolongada é amplamente descrita como um fator de risco para infecções bacterianas, virais e fúngicas no contexto da terapia celular^{31-33,41-47}, com risco aumentado quando sua duração ultrapassa 14 dias^{42,44}. Em nossa análise, a presença e a duração da neutropenia no momento da infusão das CTH mostraram-se associadas a uma maior chance de infecção no período D0-D+5 na análise univariada ($p<0,001$ e $p=0,03$, respectivamente). No entanto, essa associação não foi mantida no modelo multivariado, possivelmente devido ao fato de que apenas 37% da amostra estava neutropênica.

Além disso, nos trabalhos as infecções são frequentemente descritas com início mais tardio, geralmente após a segunda semana do transplante, com um intervalo ainda maior para as infecções virais e fúngicas^{29,31,33,34,36,39,40}, o que pode ajudar a explicar as diferenças em relação aos nossos resultados. E alguns estudos excluem infecções mais precoces, até D+4, devido à dificuldade em discriminar FIN e FSLC⁴⁵.

Em nosso estudo, identificamos como fatores de risco para infecções no período entre D0-D+5 o diagnóstico/status de doença, o dia de início da febre, os valores de hemoglobina e de PCR no D0. O diagnóstico de doença avançada foi associado a maior chance de infecção no período de D0-D+5 em comparação àqueles com doença em fases precoces (*early/intermediate*), segundo os critérios da EBMT¹³. Uma possível explicação para essa associação é o comprometimento imunológico decorrente da neoplasia em atividade, intensidade e duração da neutropenia, assim como linfopenia, e que pode ser agravada por múltiplas linhas de tratamento, mas também à caquexia neoplásica em associação com inflamação e má nutrição, que levam o indivíduo a um estado de catabolismo que compromete suas barreiras de defesa, como integridade de pele e mucosas, secreção e funcionalidade da IgA, e alterações em vias do complemento e imunidade celular^{43,44}. Ademais, a invasão tumoral de outros órgãos acaba por alterar sua estrutura anatômica e integridade, deixando-o mais susceptível à invasão por organismos potencialmente patogênicos provenientes de outros sítios, bem como por organismos comensais⁴³. De forma similar, a neoplasia hematológica em atividade, refratária e/ou pouco responsiva à quimioterapia, bem como alta carga de doença e acometimento de órgãos extra-nodais, é

descrita como fator de risco para infecção após infusão de células CAR-T em sujeitos com mieloma múltiplo e linfomas^{43,44}.

Há uma relação controversa na literatura entre o diagnóstico/*status* de doença pré-transplante com a síndrome de liberação de citocinas. Alguns estudos demonstram que a incidência de febre é independente do *status* de doença⁷, enquanto outros associam uma maior incidência de síndrome de liberação de citocinas em sujeitos que não estão em resposta completa no momento do transplante⁶. Aqui hipotetizamos que nos trabalhos que avaliam a febre de um modo geral após TCTH haploidêntico, os sujeitos com infecção estejam agrupados com os que possuem FSLC, e talvez a associação do *status* de doença pré-transplante seja, na verdade, apenas com a infecção e não à síndrome de liberação de citocinas. Por outro lado, estudo realizado por Abid MB, *et al.* 2020 associa a gravidade da síndrome de liberação de citocinas a um maior risco de complicações infecciosas no período precoce após infusão das CTH, por mecanismo semelhante ao descrito anteriormente para a doença em atividade, onde a expansão de células T alorreativas leva a disfunção imune, dano tecidual e das barreiras mucosas⁴⁵.

O comportamento da febre nesse período pode ser fator importante para o discernimento sobre sua etiologia. A febre secundária à síndrome de liberação de citocinas tende a surgir após D0, com tempo médio de início da febre bastante variável, mas comumente descrito entre um e três dias após a infusão das CTH, e mediana de início da febre em 25,5 horas^{2,48}. Tipicamente, esta febre de natureza não infecciosa tende a desaparecer após a infusão de ciclofosfamida no D+3 e D+4 na maioria dos casos^{7,48}, podendo desaparecer até mais precocemente, com relatos de resolução dentro de seis horas após seu início⁴⁹. Em nosso estudo, nós identificamos que a persistência de febre por mais de 3 dias foi associada a maior chance de infecção na análise univariada ($p=0,009$), e que o surgimento de febre dentro das primeiras 24 horas após infusão se associou com maior chance de infecção no modelo uni e multivariado ($p=0,002$). Uma possível explicação é que a cascata de alorreatividade responsável pela febre na síndrome de liberação de citocinas leva mais de 24 horas para se estabelecer, de modo que a febre de início mais precoce é provavelmente decorrente de processo infeccioso.

Em nosso estudo a presença de anemia (hemoglobina ≤ 10 g/dL) no momento da infusão das CTH foi associada à maior chance de infecção. A anemia pode ter diversas

etiologias e contribui para o risco de infecções devido à sua influência negativa no sistema imunológico e na resposta inflamatória do organismo, uma vez que compromete o transporte de oxigênio, essencial para o funcionamento adequado das células imunológicas e para a homeostase do corpo como um todo^{50,51}. Além disso, pode afetar a função das células fagocitárias e reduzir a produção de citocinas^{50,51}. Em nosso estudo, é provável que a anemia esteja associada à doença subjacente, refletindo o estado inflamatório do indivíduo, ou que seja consequência da toxicidade dos tratamentos realizados.

Nós também identificamos associação entre o valor máximo de PCR (>21 mg/dL) entre D0-D+5 e maior chance de FIN. A PCR é um importante biomarcador que reflete a gravidade e o grau de inflamação, tanto por causas infecciosas quanto inflamatórias sendo, portanto, um marcador inespecífico⁴⁹. Sua associação com o risco de infecção é descrita, a exemplo do escore CAR-Hematotox⁴⁷ em que valores mais altos de PCR no D-5, antes do início da linfodepleção, foram capazes de prever maior risco de infecções graves após infusão de células CAR-T. Em nossa análise, os valores diários de PCR desde o D0, quando mais altos, se correlacionaram também com maior chance de infecção, dado citado nos resultados e não mostrado nas tabelas. De forma semelhante, Beyar-Katz O, *et al.* 2022 demonstraram a importância do comportamento da PCR e o risco de infecção, onde os sujeitos com infecção tiveram maior variação da PCR e maior elevação da mesma⁵².

Na tentativa de identificar fatores de risco para FIN, analisamos a idade do doador, grau de parentesco, sexo, diagnóstico, compatibilidade ABO, e em nossa análise tais variáveis não se associaram com maior chance de infecção nesse período. No presente estudo, os sujeitos com DRI escore muito alto e HCT-CI escore ≥ 2 foram associados a maior chance de infecção na análise univariada, entretanto isto não se manteve no modelo multivariado, talvez pelo número pequeno da amostra.

A presença de linfopenia e monocitopenia são descritas na literatura como fatores de risco para infecção no contexto da terapia celular, principalmente para as infecções virais como o CMV e os vírus respiratórios, como o vírus sincicial respiratório, e de infecções fúngicas^{33,42,46,53}. No presente estudo, analisamos estas variáveis como possíveis fatores de risco para FIN através da regressão logística e as duas mostraram uma tendência de associação que não se manteve na análise multivariada, provavelmente devido ao número de dados omissos, 87 (60%) e 84 (58%), respectivamente.

É descrito na literatura que os sujeitos que apresentam síndrome de liberação de citocinas grave apresentam atraso nos tempos de enxertia neutrofílica e plaquetária, comparados com aqueles com síndrome de liberação de citocinas leve⁸. Por outro lado, em nossa análise, a ocorrência de febre de origem infecciosa entre D0-D+5 não parece estar relacionada com atraso nos tempos de enxertia neutrofílica ($p=0,54$) e plaquetária ($p=0,48$), respectivamente.

A febre secundária à síndrome de liberação de citocinas não está relacionada com piores desfechos de SG, sobrevida livre de progressão, mortalidade relacionada ao transplante e/ou ocorrência de DECH^{2,8,54-56}. Por outro lado, observamos em nosso trabalho que a ocorrência de infecção entre D0-D+5 foi associada a maior risco de óbito em 30 e em 100 dias ($p<0,001$), aumentando o risco de óbito em 30 dias em mais de 10 vezes, e em 100 dias em mais de 5 vezes.

Infecções consistem em uma das principais causas de mortalidade não-relacionada à recaída após tratamento com terapias celulares^{29,31,33,36,42,44,47}. Como podemos observar na Figura 4, a ocorrência de infecção entre D0 e D+5 não teve impacto estatisticamente significativo na MNRR nos primeiros 100 dias. Nossa casuística apresenta MRI até D+100 semelhante aos dados descritos na literatura³⁶, como pode ser observado na Figura 5, com maior incidência entre os sujeitos submetidos ao transplante com doença avançada, onde a MRI alcançou cerca de 9% ao final dos 100 dias, enquanto que os demais grupos apresentaram MRI significativamente mais baixas e menores que 5%. Além disso, nossa amostra incluiu sujeitos submetidos ao transplante desde 2012, e ao longo desse período, a descoberta de novas drogas e o aprimoramento das opções de tratamento certamente contribuíram para um melhor controle das doenças e uma resposta terapêutica mais eficaz. A correlação entre infecções e o status da doença pré-TCTH reforça a importância e necessidade de se obter um melhor controle da doença hematológica de base, além de destacar a importância do manejo intensivo das infecções naqueles com doença ativa, a fim de garantir a segurança e o benefício dos mesmos, antes que sejam submetidos a terapias como o TCTH alogênico e CAR-T *cells*^{43,44}.

No contexto das terapias celulares, infecções bacterianas, virais e fúngicas têm sido amplamente descritas^{29,42,52}. Slade M, *et al.* 2000 em estudo sobre a epidemiologia das infecções no TCTH haploidêntico, com mediana de seguimento de 218 dias, observaram uma

incidência de infecções bacterianas, virais e fúngicas em 62%, 72% e 6% dos sujeitos, respectivamente²⁹. Em outra coorte de 2765 sujeitos submetidos à transplante alogênico, incluindo 757 TCTH haploidêntico, Ustun C, *et al.* 2024 relataram 40% de infecções bacterianas até 180 dias pós-TCTH³¹. Dizman GT, *et al.* 2022 em uma revisão sistemática e metanálise observou que infecções bacterianas ocorreram em 16,3% dos casos, virais em 12,5%, e fúngicas em 2% após tratamento com CAR-T *cells* para doenças hematológicas⁴². Em paralelo, Beyar-Katz O, *et al.* 2021 documentaram uma taxa de infecções bacterianas de 27% e virais de 23%, sem relatos de infecção fúngica invasiva⁵². Contudo, a maioria desses estudos considera apenas infecções com documentação microbiológica e estudaram a ocorrência dessas infecções em um período diferente do nosso^{29,31,52}. Em nossa análise, encontramos febre de origem infecciosa em 54 (37%) sujeitos, sendo 21 (39%) infecções clinicamente documentadas (ICD), e 33 (61%) infecções microbiologicamente documentadas (IMD). Entre as IMD, 23 (43%) foram bacterianas, 4 (7%) fúngicas e 3 (5%) virais, com os demais casos apresentando sobreposição de etiologias, conforme descrito nos resultados. Vale ressaltar que os dados comparados refletem a realidade de outros locais e contextos, o que pode diferir das condições de nosso país e instituição. Além disso, alguns estudos incluíram diferentes tipos de TCTH alogênico, e outras terapias celulares, como as CAR-T *cells*. No entanto, todos apontam para a predominância das infecções bacterianas, especialmente durante o período de neutropenia, e destacam a existência de outras etiologias infecciosas, como vírus e fungos.

A febre após o TCTH haploidêntico representa um desafio dentro da prática clínica, pois frequentemente os sujeitos estão neutropênicos, o que leva ao uso empírico de antibióticos, que muitas vezes podem ser desnecessários. No presente estudo classificamos as FIN e FSLC de maneira muito rigorosa, como descrito nos métodos. O resultado disso pode ser observado na Tabela 2, onde no grupo FIN as culturas foram negativas em 28 (52%) dos sujeitos, e no grupo FSLC as culturas foram negativas em 85 (94%) dos sujeitos. Adicionalmente, observamos uma frequência muito maior de culturas positivas naqueles em que a febre foi considerada infecciosa (48% *versus* 6%, $p < 0,001$). Ainda, no grupo FSLC, das culturas positivas, 5 (5%) foram causados por estafilococos coagulase-negativa e 1 (1%) por cultura polimicrobiana. É relevante destacar que essas culturas podem, na verdade, representar apenas contaminação, como descrito na literatura⁵⁷⁻⁵⁹.

Por fim, nos cabe comentar sobre as implicações do uso excessivo e desnecessário de antibióticos para o sujeito, instituição e sistema de saúde^{11,12,60,61}, corroborando ainda mais a importância de identificar os fatores de risco relacionados à infecção, bem como a ocorrência da mesma.

No que se refere ao sujeito, o uso de antibióticos acaba por reduzir a diversidade do microbioma do indivíduo, destruindo microorganismos comensais que poderiam ser importantes contra outros patógenos infecciosos, afetando assim sua resposta imunológica e propiciando a emergência de microorganismos potencialmente patogênicos e resistentes, deixando-o mais vulnerável a infecções mais graves^{11,28}. Esse aspecto pode ter um impacto ainda mais negativo durante o período de neutropenia após o transplante até a enxertia medular, quando a ocorrência de mucosite e/ou colite podem facilitar a entrada de microorganismos potencialmente patogênicos na corrente sanguínea.

O uso de antibióticos em sujeitos submetidos ao transplante alogênico de medula óssea tem sido associado à maior incidência de DECH e mortalidade relacionada ao transplante, como consequência do desequilíbrio causado na microbiota intestinal e comprometimento da barreira de proteção mucosa^{12,60,61}. Dessa forma, têm sido estudadas estratégias para proteger a microbiota intestinal durante seu uso, assim como restaurá-la após a injúria desencadeada pelo tratamento das infecções bacterianas^{12,60}. A potencial associação entre uso de antibióticos e desenvolvimento de DECH pode se tornar um ponto importante a ser considerado no futuro¹². Rashidi A, *et al.* 2023 demonstraram maior risco de DECH após o uso de carbapenêmicos, e considera prudente evitar o uso desta classe de antibióticos logo após o transplante¹². Shono Y, *et al.* 2018 demonstraram aumento da mortalidade relacionada ao transplante, atribuída à ocorrência de DECH, após uso de imipenem e piperacilina-tazobactam para o tratamento de neutropenia febril, o que não foi visto naqueles que receberam cefepime ou aztreonam⁶¹. Ademais, a associação do uso de antibióticos com os desfechos pós transplante têm sido cada vez mais estudadas, Molla VC, *et al.* 2021 observou em seu estudo a correlação entre redução da diversidade da microbiota oral e maior risco de recaída da doença pós transplante⁶², o que até o momento não foi corroborado por outros estudos, mas representa possível impacto do uso de antibióticos no contexto do transplante alogênico.

Por outro lado, o uso de antibióticos também afeta o ambiente hospitalar, contribuindo para a seleção e emergência de bactérias multirresistentes, que é particularmente preocupante,

uma vez que não temos em igual proporção o surgimento de novas classes de antimicrobianos^{11,63,64}. Além disso, o uso desnecessário de antibióticos também tem consequências negativas para o setor econômico, contribuindo por aumentar os custos na saúde⁶¹.

Nosso estudo apresenta limitações. Trata-se de um estudo unicêntrico e retrospectivo, dados multicêntricos são necessários para corroborar nossos achados. Durante o período analisado, houve mudança no sistema de prontuário eletrônico (MV para Tasy), e mudanças no laboratório de análises clínicas (Delboni, Fleury e atualmente Dasa), o que dificultou e inviabilizou a disponibilização de alguns dados, como os resultados da contagem de linfócitos e monócitos. O uso de letermovir foi utilizado para pequena parcela dos sujeitos e disponível somente no ano de 2022. Por outro lado, nós salientamos sobre a existência da FIN no contexto pós infusão de CTH haploidênticas, bem como identificamos fatores de risco associados à infecção nesse período. Adicionalmente demonstramos a relevância de se determinar a natureza da febre entre D0-D+5, visto sua relevância em mortalidade, além das implicações do uso excessivo de antibióticos.

7. CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstraram a capacidade de discriminar FIN e FSLC. Além disso, os fatores de risco para infecção identificados nessa coorte podem fundamentar, em estudos futuros, a criação de um escore capaz de determinar quais pacientes realmente necessitam de antibioticoterapia, minimizando os efeitos adversos da exposição desnecessária. Ressaltamos também a importância de considerar causas infecciosas não bacterianas, como vírus e fungos, conforme observado em nossa amostra. Por fim, a maior MRI observada nos sujeitos submetidos ao TCTH com doença ativa reforça a necessidade de um controle mais eficaz da doença antes do transplante. Esse achado demonstra que o TCTH nesse contexto, é uma estratégia que deve ser, sempre que possível, evitada e quando realizada, exige um manejo intensivo e cuidadoso das infecções nesse grupo de maior vulnerabilidade.

Tabela Suplementar. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos 145 sujeitos submetidos à TCTH haploidêntico e que apresentaram febre entre D0-D+5 no A.C.Camargo Cancer Center de março/2012 a dezembro/2022

Características dos sujeitos	Total	Infecção		p
		Sim (54 – 37%)	Não (91 – 63%)	
Idade do doador no D0*	38 (14-68)*	37 (15-68)*	39 (14-67)*	0,67
Número de células infundidas (x10⁶ CD34+/kg)*	7,8 (1,91-19,09)	8,17 (1,91-14,55)*	7,69 (3,23-19,09)*	0,70
Número de linhas de tratamento prévio				
1	45 (31)	12 (22)	33 (37)	0,11
>1	100 (69)	42 (78)	58 (63)	
Intensidade do condicionamento				
MAC	67 (46)	22 (41)	45 (49)	0,40
Não-mieloablativo (RIC e NMA)	78 (54)	32 (59)	46 (51)	
Fonte das células				
Sangue periférico	137 (94)	51 (95)	86 (95)	1,00
Medula Óssea	8 (6)	3 (5)	5 (5)	
Compatibilidade ABO				
Isogrupo	95 (65)	38 (70)	57 (63)	0,08
Incompatibilidade ABO maior	24 (17)	4 (8)	20 (22)	
Incompatibilidade ABO menor	22 (15)	11 (20)	11 (12)	
Incompatibilidade ABO bidirecional	4 (3)	1 (2)	3 (3)	
Temperatura (em °C) máxima da febre entre D0-D+5*	38,6 (37,8-39,9)*	38,6 (37,9-39,5)*	38,6 (37,8-39,9)*	0,62
Tempo (em dias) de internação*	41 (11-142)*	46 (11-142)*	39 (20-135)*	0,1
Hemoglobina (g/dL)[#]	10,1 (5,7-15,1)*	8,6 (5,7-13,4)*	10,9 (6,5-15,1)*	<0,001
Leucócitos totais/mm³[#]	1820 (10-9200)*	855 (20-9200)*	2800 (10-8690)*	0,001
Neutrófilos/mm³[#]	1784 (0-8924)*	704 (0-8924)*	2360 (0-8260)*	0,001
Plaquetas (x10³/mm³)[#]	117 (3-450)*	80 (3-450)*	136 (9-270)*	0,02
Valor máximo de PCR (em mg/dL) entre D0 e D+5*	21,6 (3,8-53,8)*	27,1 (12,1-53,8)*	16,3 (3,8-36,9)*	<0,001
Linfócitos/mm³[#]	87	n=42 – 48%	n=45 – 52%	
	10 (0-300)*	0 (0-260)*	30 (0-300)*	0,07
Tempo de linfopenia (em dias)*		n=32 – 47%	n=36 – 53%	0,13
	8 (1-270)*	8 (2-270)*	8 (1-127)*	
Monócitos/mm³[#]	84	n=39 – 46%	n=45 – 54%	
	0 (0-310)*	0 (0-110)*	30 (0-310)*	0,07
Tempo de monocitopenia (em dias)*		n=26 – 43%	n=34 – 57%	
	8 (0-286)*	8 (1-286)*	7 (0-240)*	0,12
Δ PCR D+5 – D+4		n=53 –	n=88 – 62%	

		38%		
PCR caiu	37 (26)	10 (19)	27 (31)	0,18
PCR aumentou	104 (74)	43 (81)	61 (69)	

SIGLAS: ABO = sistema sanguíneo ABO. MAC = mieloablativo. NMA = não-mieloablativo. PCR = proteína C reativa.

*Valores apresentados em mediana. Entre parênteses, valores mínimo e máximo.

Valores do hemograma no D0 do TCTH.

Fonte: autoria própria.

A Tabela Suplementar mostra a mediana de idade dos doadores e de número de células infundidas ($\times 10^6$) foi de 37 anos e 8,17 no grupo com infecção, e de 39 anos e 7,69 no grupo sem infecção, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos, $p=0,67$, $p=0,70$, respectivamente.

A maioria dos sujeitos recebeu condicionamento não-mieloablativo 78 (54%), sendo que destes, 70 eram condicionamentos de intensidade reduzida (RIC) – dado não mostrado na tabela. Os protocolos de condicionamento utilizados foram bastante diversificados, porém o mais utilizado foi fludarabina, ciclofosfamida e *total body irradiation* (TBI) em 58 (40%) sujeitos, seguido por fludarabina e TBI em 31 (22%) e fludarabina e bussulfano em 25 (17%) – dado não mostrado na tabela. A principal fonte de células utilizada foi sangue periférico 137 (94%), sendo que um sujeito recebeu fonte mista (medula óssea e sangue periférico). Não houve diferença entre os grupos no que se refere à intensidade de condicionamento e fonte das CTH, $p=0,4$ e $p=1,0$, respectivamente.

A maioria dos sujeitos eram isogrupo para o sistema ABO 95 (65%). A mediana de temperatura máxima de febre entre D0-D+5 foi de 38,6°C para ambos os grupos. A mediana de tempo de internação foi de 46 dias para o grupo FIN e de 39 dias para o grupo FSLC. Não houve diferença entre os grupos para as variáveis analisadas, $p=0,08$, $p=0,62$, e $p=0,1$, respectivamente.

No que se refere ao hemograma no D0, a mediana dos valores de hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas para o grupo FIN foram de 8,6 g/dL, 855/mm³, 704/mm³, 0/mm³, 0/mm³, 80x10³/mm³, respectivamente; e para o grupo FSLC foram de 10,9 g/dL, 2.800/mm³, 2.360/mm³, 30/mm³, 30/mm³ e 136x10³/mm³, respectivamente. Houve diferença entre os grupos no que se refere à hemoglobina, $p<0,001$, leucócitos totais, $p=0,001$, neutrófilos, $p=0,001$ e plaquetas, $p=0,02$. Não houve diferença entre os grupos em relação à contagem de linfócitos e monócitos, ambos com $p=0,07$, embora

possa ser observado uma tendência à citopenias mais graves no grupo com infecção. A mediana de tempo de linfopenia foi de 8 dias para ambos os grupos, $p=0,13$. A mediana de tempo de monocitopenia foi de 8 dias para o grupo FIN e 7 dias para o grupo FSLC, $p=0,12$.

A mediana do valor máximo de PCR no grupo FIN foi de 27,1, comparado com 16,3 no grupo FSLC, $p<0,001$. A variação do PCR entre D+4 e D+5 demonstra que o PCR aumentou na maioria dos casos 104 (74%), sem diferença entre os grupos, $p=0,18$.

8. REFERÊNCIAS

1. Appelbaum FR. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia When a Matched Related Donor Is Not Available. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008 (1): 412–417.
2. Solh MM, Dickhaus E, Solomon SR, Morris LE, Zhang X, Holland K, *et al.* Fevers post infusion of T-cell replete hla mismatched haploidentical hematopoietic stem cells with post-transplant cyclophosphamide: risk factors and impact on transplant outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, April 2019.
3. Hamerschlak, N. Haploidentical transplantation of hematopoietic stem cells. *Anais do XX Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Revista da Associação Médica Brasileira*, 2016, 62 (suppl. 1):29-33.
4. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, *et al.* HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jun;14(6):641-50.
5. Raiola AM, Dominiotto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatíci A, *et al.* Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Oct;20(10):1573-9.
6. Mariotti J, Taurino D, Marino F, Bramanti S, Sarina B, Morabito L, *et al.* Pretransplant active disease status and HLA class II mismatching are associated with increased incidence and severity of cytokine release syndrome after haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Cancer Med*. 2019;00:1-10.
7. Solán L, Landete E, Bailén R, Dorado N, Oarbeascoa G, Anguita J, *et al.* Cytokine release syndrome after allogeneic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Hematological Oncology*. 2020; 38:597-603.

8. Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, Luznik L, Fuchs EJ, Huff CA, *et al.* Severe cytokine release syndrome after haploidentical peripheral blood transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, July, 2019.
9. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, *et al.* Total body irradiation-Based myeloablative haploidentical stem cell transplantation is a safe and effective alternative to unrelated donor transplantation in patients without matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. July 2015.
10. O'Donnell P, Raj K, Pagliuca A. High fever occurring 4 to 5 days post-transplant of haploidentical bone marrow or peripheral blood stem cells after reduced-intensity conditioning associated with the use of post-transplant cyclophosphamide as prophylaxis for graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jan;21(1):197-8.
11. Wong WF, Santiago M. Microbial approaches for targeting antibiotic resistant bacteria. *Microbial Biotechnology*. 2017 Sep;10(5):1047-1053.
12. Rashidi A, Gao F, Fredricks DN, Pergam SA, Mielcarek M, Milano F, *et al.* Analysis of Antibiotic Exposure and Development of Acute Graft-vs-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *JAMA Network Open*. 2023 Jun 1;6(6):e2317188.
13. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. PMID: 32091673.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon. 4th Edition, 2017.
15. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* (2022) 140 (12): 1345–1377.
16. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2022 Sep;97(9):1236-1256.

17. Cheson BD. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology – Review Article*. Volume 29, number 14, May 2011.
18. Hellström-Lindberg ES, Kröger N. Clinical decision-making and treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2023 Dec 28;142(26):2268-2281.
19. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Haddad FG, Welch MA, Ravandi F, *et al*. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol*, 2023, 16, 22.
20. Sorror 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;106:2912-2919.
21. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, *et al*. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014 Jun 5;123(23):3664-71.
22. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimes for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124: 344-353.
23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, *et al*. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 4, 15 February 2011, Pages e56–e93.
24. Pirofski LA, Casadevall A. The meaning of microbial exposure, infection, colonization, and disease in clinical practice. *Lancet Infect Dis*. 2002 Oct;2(10):628-35.
25. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, *et al*. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):463-74.
26. Failace R, e colaboradores. Hemograma – manual de interpretação. 5ª edição, Editora Artmed, 2009.

27. Raj RV, Hamadani M, Szabo A, Pasquini MC, Shah NN, Drobyski WR, *et al.* Peripheral Blood Grafts for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation Increase the Incidence and Severity of Cytokine Release Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Aug;24(8):1664-1670
28. Tang J, Jensen RR, Bryan B, Hoda D, Hunter BD. Reduced Cytokine Release Syndrome and Improved Outcomes with Earlier Immunosuppressive Therapy in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 20 (2024), 438.e1-438.e11.
29. Slade M, Goldsmith S, Romee R, DiPersio JF, Dubberke ER, Westervelt P, *et al.* Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017 Feb;19(1):e12629.
30. Arcuri LJ, Ribeiro AAF, Hamerschlak N, Kerbaux MN. Posttransplant cyclophosphamide beyond haploidentical transplantation. *Ann Hematol.* 2024 May;103(5):1483-1491.
31. Ustun C, Chen M, Kim S, Auletta JJ, Batista MV, Battiwalla M, *et al.* Post-transplantation cyclophosphamide is associated with increased bacterial infections. *Bone Marrow Transplant,* 2024, 59:76–84.
32. Dandoy CE, Kim S, Chen M, Ahn KW, Ardura MI, Brown V, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of patients who develop mucosal barrier injury-laboratory confirmed bloodstream infections in the first 100 days after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e1918668.
33. Papanicolaou GA, Chen M, He N, Martens MJ, Kim S, Batista MV, *et al.* Incidence and Impact of Fungal Infections in Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis and Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy.* Volume 30, Issue 1, 2024, Pages 114.e1-114.e16.
34. Crocchiolo R, Bramanti S, Vai A, Sarina B, Mineri R, Casari E, *et al.* Infections after T-replete haploidentical transplantation and high-dose cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2015 Apr;17(2):242-9.

35. Wang X, Patel SA, Haddadin M, Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. *Ther Adv Infect Dis*. 2021, May 24; Vol 8:1-20.
36. Mikulska M, Bartalucci C, Raiola AM, Oltolini C. Does PTCY increase the risk of infections? *Blood Rev*. 2023 Nov;62:101092.
37. Little JS, Duléry R, Shapiro RM, Aleissa MM, Prockop SE, Koreth J, *et al*. Opportunistic Infections in Patients Receiving Post-Transplantation Cyclophosphamide: Impact of Haploidentical versus Unrelated Donor Allograft. *Transplant Cell Ther*. 2024 Feb;30(2):233.e1-233.e14.
38. Chorão P, Henriques M, Villalba M, Montoro J, Balaguer-Roselló A, González EM, *et al*. Cytomegalovirus Reactivations in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from HLA-Matched and Haploidentical Donors with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplant Cell Ther*. 2024 May;30(5):538.e1-538.e10.
39. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, *et al*. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2021 Jun 10;137(23):3291-3305.
40. Mariotti J, Legrand F, Furst S, Giordano L, Magri F, Richiardi L, *et al*. Risk Factors for Early Cytomegalovirus Reactivation and Impact of Early Cytomegalovirus Reactivation on Clinical Outcomes after T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplantation and Cellular Therapy*, Volume 28, Issue 3, 2022, Pages 169.e1-169.e9.
41. Akhmedov M, Klyasova G, Kuzmina L, Fedorova A, Vasilyeva V, Drokov M, *et al*. Incidence, etiology, risk factors, and outcomes of pre-engraftment bloodstream infections after first and second allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2022;24:e13842.
42. Dizman GT, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. Risk of infection in patients with hematological malignancies receiving CAR-T cell therapy: systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022 Nov;20(11):1455-1476.

43. O'Reilly MA, Neill L, Collin SM, Stone N, Springell D, Mensah J, *et al.* High pretreatment disease burden as a risk factor for infectious complications following CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for large B-cell lymphoma. *HemaSphere*. 2024;8:e29.
44. Zhou D, Wang Y, Cheng H, Zhu L, Chen W, Li H, *et al.* Factors associated with infection events after chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 29 (2023) 179–185.
45. Abid MB, Hamadani M, Szabo A, Hari PN, Graham MB, Frank MO, *et al.* Severity of Cytokine Release Syndrome and Its Association with Infections after T Cell-Replete Haploidentical Related Donor Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Volume 26, Issue 9, 2020, Pages 1670-1678.
46. Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, Shah JN, El Taoum KK, Shah PK, *et al.* Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood*. 2014, volume 123, número 21, 3263-3268.
47. Rejeski K, Perez A, Iacoboni G, Penack O, Bücklein V, Jentzsch L, *et al.* The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. *J Immunother Cancer*. 2022 May;10(5):e004475.
48. Arango M, Combariza JF. Fever after peripheral blood stem cell infusion in haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* (2017) 10, 79– 84.
49. Chen Y, Huang XJ, Wang Y, Liu KY, Chen H, Chen YH, *et al.* Febrile reaction associated with the infusion of haploidentical peripheral blood stem cells: incidence, clinical features, and risk factors. *Transfusion*, 2015;55;2023–2031.
50. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50
51. Hassan TH, Badr MA, Karam NA, Zkaria M, El Saadany HF, Abdel Rahman DM, *et al.* Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(47):e5395.

52. Beyar-Katz O, Kikozashvili N, Bar On Y, Amit O, Perry C, Avivi I, *et al.* Characteristics and recognition of early infections in patients treated with commercial anti-CD19 CAR-T cells. *Eur J Haematol.* 2022 Jan;108(1):52-60.
53. Zamora D, Xie H, Sadowska-Klasa A, Kampouri E, Biernacki MA, Ueda Oshima M, *et al.* CMV reactivation during pretransplantation evaluation: a novel risk factor for posttransplantation CMV reactivation. *Blood Adv.* 2024 Sep 10;8(17):4568-4580.
54. Abboud R, Keller J, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Rettig MP, *et al.* Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Oct;22(10):1851-1860.
55. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, *et al.* T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 1;31(10):1310-6.
56. McCurdy SR, Muth ST, Tsai HL, Symons HJ, Huff CA, Matsui WH, *et al.* Early Fever after Haploidentical Bone Marrow Transplantation Correlates with Class II HLA-Mismatching and Myeloablation but Not Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Oct;24(10):2056-2064.
57. O'Flaherty N, Bryce L, Nolan J, Lambert M. Changing Strategies for the Detection of Bacteria in Platelet Components in Ireland: From Primary and Secondary Culture (2010-2020) to Large Volume Delayed Sampling (2020-2023). *Microorganisms.* 2023 Nov 14;11(11):2765.
58. Carvalho M. Crescimento de *Staphylococcus* sp. coagulase-negativa em hemoculturas: infecção ou contaminação? [Coagulase-negative *Staphylococcus* in blood cultures: infection or contamination?]. *J Pediatr (Rio J).* 1997 May-Jun;73(3):141-2. Portuguese.
59. Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Jun;26(6):559-66.

60. Shono Y, Docampo MD, Peled JU, Perobelli SM, Velardi E, Tsai JJ, et al. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci. Transl. Med.* 8,339ra71-339ra71, 2016.
61. Shono Y, Van Den Brink M. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nat Rev Cancer* 18, 283–295, 2018.
62. Molla VC, Heidrich V, Bruno JS, Knebel FH, Miranda-Silva W, Asprino PF, *et al.* Disruption of the oral microbiota is associated with a higher risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep* 11, 17552, 2021.
63. Machowska A, Lundborg CS. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16(1), 27.
64. Moser C, Lerche CJ, Thomsen K, Hartvig T, Schierbeck J, Jensen PØ, *et al.* Antibiotic therapy as personalized medicine - general considerations and complicating factors. *APMIS*. 2019 May;127(5):361-371.

FONTES CONSULTADAS

Fundação Antônio Prudente. Manual de apresentação de dissertações, teses e monografias, conforme o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (VANCOUVER). [publicação online] São Paulo; 2021. Disponível em: <https://bit.ly/34d0QkL> [Acesso em 2024/11/26].

ANEXO 1. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Fatores de risco para infecção na febre após transplante de células tronco hematopoiéticas haploidentico utilizando ciclofosfamida após infusão como profilaxia de doença do enxerto contra hospedeiro

Pesquisador: MARJORIE VIEIRA BATISTA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48151220.9.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.594.197

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos arquivos "Projeto_Mestrado_Fernanda_Oliveira_com_alteracoes_destacadas.docx" postado em 01/06/2022, "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1957739_E1.pdf", "carta_resposta_dispenza_TCLE.doc", e "carta_para_emendaassinada_2.pdf" postados em 03/07/2022.

Introdução:

Nos últimos anos, o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) de doador haploidentico tem tido um papel crescente no tratamento das neoplasias hematológicas. Muitos pacientes, especialmente os de minorias étnicas, podem não ter acesso a doadores tradicionais com compatibilidade convencional. Doadores haploidenticos estão quase universalmente disponíveis. Além disso, estudos comparativos sugeriram resultados equivalentes para TCTH haploidentico em comparação com transplantes de doadores idealmente compatíveis e não aparentados (Melhem et al, 2019). Segundo Solomon et al (2015), a ciclofosfamida pós TCTH haploidentico para prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) permitiu o amplo uso deste procedimento. Segundo Melhem et al (2019), a infusão de células haploidenticas

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 - Liberdade - Altium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-8020

Fax: (11)2189-8020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



A.C. Camargo
Cancer Center
Especializado em Vida

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.594.197

repletas de linfócitos T alorreativos é frequentemente complicada por febre não infecciosa. A febre após a infusão tem sido relatada com o uso de fontes de sangue periférico e de medula óssea. A febre geralmente surge no D0 e tende a desaparecer no D+5. Acredita-se que esta reação febril seja um fenômeno mediado por citocinas associado à proliferação inicial de células T alorreativas, geralmente desaparecendo após a administração de ciclofosfamida, que por sua vez leva a uma depleção desses linfócitos T alorreativos (Philip et al 2019).

Metodologia Proposta:

Serão avaliados todos os pacientes submetidos a TCTH haploidêntico no período de março 2012 a dezembro de 2022 no hospital Ac Camargo Cancer Center (São Paulo, Brasil). Será realizada uma coorte retrospectiva com análise dos registros de prontuários no período de interesse.

Critério de Inclusão:

Foram incluídos todos os pacientes consecutivamente submetidos a TCTH haploidêntico no período de março 2012 a dezembro de 2022 no hospital Ac Camargo Cancer Center (São Paulo, Brasil).

Critério de Exclusão:

Serão excluídos todos pacientes que durante o período da febre não foram coletados culturas e outras pesquisas infecciosas. Serão excluídos os pacientes que não apresentaram febre no período de D0 a D+5.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a incidência de febre após o TCTH haploidêntico com ciclofosfamida pós entre o D0 e D+5.

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



**A.C. Camargo
Cancer Center**
Especializado em Vida

**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



Continuação do Parecer: 5.594.197

1) Identificar fatores de risco clínicos, epidemiológicos e sorológicos para o desenvolvimento de febre após a infusão das CTH associados a infecção.

2) Analisar o impacto da febre nos desfechos clínicos como enxertia neutrofílica, enxertia plaquetária, mortalidade no D+30 e D+100 após o TCTH haploidêntico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A presente emenda não altera a avaliação de riscos e benefícios realizada na aprovação do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de submissão para análise de Emenda:

- A presente Emenda solicita modificação de trabalho de conclusão de curso da residência médica em transplante de medula óssea da aluna Fernanda Aline Moreira de Oliveira Meucci, para a modalidade de Mestrado Acadêmico.

Inicialmente, os pacientes incluídos na análise foram submetidos ao transplante de medula óssea haploidêntico de março/2012 até dezembro/2020, os pesquisadores solicitam incluir também os pacientes submetidos ao transplante no ano de 2021 e 2022 (até 31/12/2022). Os pesquisadores estimam número total de 180 pacientes (na análise anterior eram 119 pacientes). O projeto tem como data de finalização maio de 2.024.

– Justificativa da Emenda:

- O projeto foi realizado como trabalho de conclusão de curso da residência médica em Transplante de Medula Óssea. O projeto será continuado, sob a forma de Mestrado na instituição, incluindo os pacientes submetidos ao Transplante haploidêntico nos anos de 2021 e 2022. Em anexo, carta resposta solicitando dispensa do TCLE também para os pacientes de 2021 e 2022, uma vez que o trabalho é observacional, muitos pacientes já foram a óbito. Nos comprometemos com o sigilo dos dados, que serão coletados em plataforma Redcap, garantindo a não identificação dos mesmos; os resultados serão apresentados de forma agregada, não sendo possível a identificação de nenhum paciente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br

Continuação do Parecer: 5.594.197

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na documentação submetida para análise. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta para o projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto em referência (registro CEP nº. 3100/21) será desenvolvido por Fernanda Aline Moreira de Oliveira Meucci, aluna de Mestrado.

NOTA: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_195773_9_E1.pdf	03/07/2022 11:24:48		Aceito
Outros	carta_resposta_dispensa_TCLE.doc	03/07/2022 11:24:02	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA MEUCCI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	carta_resposta_dispensa_TCLE.pdf	03/07/2022 11:23:39	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA MEUCCI	Aceito
Outros	carta_para_emendaassinada_2.pdf	06/06/2022 18:02:00	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA MEUCCI	Aceito
Outros	Projeto_Mestrado_Fernanda_Oliveira_com_alteracoes_destacadas.docx	01/06/2022 16:41:38	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA MEUCCI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Fernanda_Oliveira.docx	01/06/2022 16:33:46	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA MEUCCI	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_do_pesquis	14/06/2021	FERNANDA ALINE	Aceito

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br

Continuação do Parecer: 5.594.197

Outros	ador.docx	18:00:23	MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	Orcamento_financeiro.docx	14/06/2021 17:59:18	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Identificacao_curriculos_na_plataforma_attes.docx	14/06/2021 17:58:42	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Formulario_de_submissao_ao_Cep.pdf	14/06/2021 17:57:22	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Formulario_de_submissao_ao_Cep.pdf	14/06/2021 17:49:48	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Documento_infraestrutura_ACCCC.pdf	14/06/2021 17:48:05	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Declaracao_sobre_os_dados_coletados.docx	14/06/2021 17:42:51	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Decl_ciencia_e_comprometimento.pdf	14/06/2021 17:41:45	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_dispenza_do_consentimento_livre_e_esclarecido.docx	14/06/2021 17:32:36	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_plataforma_brasil.pdf	14/06/2021 17:28:50	FERNANDA ALINE MOREIRA DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Agosto de 2022

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 ç. Liberdade ç. Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br